



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA TITULACIÓN DE GRADO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

**DISBIOSIS INTESTINAL EN LACTANTES Y SU INFLUENCIA EN EL
DESARROLLO DE ALERGIAS ALIMENTARIAS**

AUTOR(ES)

CEDEÑO PILLASAGUA SOFÍA VICTORIA
ZAMBRANO VINCES ROSY MELANNY

TUTOR

DR. ANGHELO ANDRADE CASTRO

MANTA - MANABI - ECUADOR

2024

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 2

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **Cedeño Pillasagua Sofia Victoria**, legalmente matriculada en la carrera de Medicina, período académico **2024-2025(1)**, cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"Disbiosis intestinal en lactantes y su influencia en el desarrollo de alergias alimentarias"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 19 de julio de 2024.

Lo certifico,



Dr. Anghelo Andrade Castro
Docente Tutor
Área: Ciencias Médicas

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 2 de 2

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante **Zambrano Vines Rosy Melanny**, legalmente matriculada en la carrera de Medicina, período académico **2024-2025(1)**, cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"Disbiosis Intestinal en lactantes y su Influencia en el desarrollo de alergias alimentarias"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 19 de julio de 2024.

Lo certifico,



Dr. Anghelo Andrade Castro
Docente Tutor
Área: Ciencias Médicas

TESIS CEDEÑO SOFIA Y ZAMBRANO ROSY

1%
Textos
sospechosos



1% Similitudes

0 % similitudes entre comillas
< 1 % entre las fuentes mencionadas

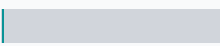
8% Idiomas no reconocidos (ignorado)

3% Textos potencialmente generados por la IA (ignorado)

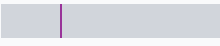
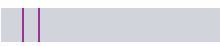
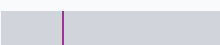
Nombre del documento: TESIS CEDEÑO SOFIA Y ZAMBRANO ROSY.docx	Depositante: ANGHELO ANDRADE CASTRO	Número de palabras: 16.476
ID del documento: 973b54a77a59d361a956df9ac1cb6cc6b72621d0	Fecha de depósito: 3/10/2025	Número de caracteres: 108.634
Tamaño del documento original: 1,27 MB	Tipo de carga: interface	
	fecha de fin de análisis: 3/10/2025	



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 hdl.handle.net Avances en el conocimiento del papel de la microbiota en las re... https://hdl.handle.net/11441/157323 1 fuente similar	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (38 palabras)
2	 IMPACTO DE LA DISBIOSIS INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE SINDRO... #0390df Viene de de mi grupo	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (45 palabras)
3	 scielo.sld.cu Microbiota intestinal y los primeros 1000 días de vida http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000300011	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (35 palabras)
4	 www.revista-portalesmedicos.com Procesos y afecciones alérgicas en el desar... https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/procesos-y-afecciones-alergicas-en-...	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (24 palabras)
5	 Documento de otro usuario #895627 Viene de de otro grupo	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (25 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	 Documento de otro usuario #fe5bc0 Viene de de otro grupo	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (33 palabras)
2	 gikids.org GiKids - Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de los alim... https://gikids.org/sindrome-de-enterocolitis-inducida-por-proteinas-de-los-alimentos-seipa/?l...	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (18 palabras)
3	 www.scielo.sld.cu http://www.scielo.sld.cu/pdf/ped/v93n3/1561-3119-ped-93-03-e1382.pdf	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (20 palabras)
4	 132.248.9.195 Caracterización de las pruebas de provocación oral relacionadas ... http://132.248.9.195/ptd2022/septiembre/0831482/Index.html	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (11 palabras)
5	 hdl.handle.net Impacto de la antibioterapia sobre la microbiota y metaboloma i... https://hdl.handle.net/11441/147821	< 1%		 Palabras idénticas: < 1% (11 palabras)

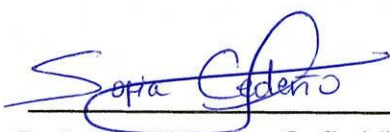
Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas)

Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

1	 https://idus.us.es/bitstream/11441/157323/1/BABIANO
2	 https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000831482/3/0831482.pdf

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Cedeño Pillasagua Sofía Victoria y Zambrano Vines Rosy Melanny, libre y voluntariamente declaramos que somos autoras únicas del trabajo titulado "DISBIOSIS INTESTINAL EN LACTANTES Y SU INFLUENCIA EN EL DESARROLLO DE ALERGIAS ALIMENTARIAS". Atestiguamos que todo el contenido de este trabajo es de carácter original y que ningún otro manuscrito relacionado con esta investigación está actualmente en proceso de evaluación en otra revista, ni ha sido publicado total o parcialmente en cualquier formato.



Cedeño Pillasagua Sofía Victoria

CI: 1350631097



Zambrano Vines Rosy Melanny

CI: 1315296978

AGRADECIMIENTO

Gratitud a Dios, por bendecirme cada día en este largo trayecto universitario.

A mis padres, Fabricio y Enny, por su constante amor y apoyo para no rendirme ante los obstáculos que se me presentan en la vida; son mi motivo de fuerza diaria para lograr todas mis metas.

A mi hermano, Arturo, porque a pesar de continuas peleas siempre me ha brindado su apoyo incondicional.

A mis abuelos, Enrique y Marcelina, por demostrarme su cariño siempre.

A mis demás familiares, por aquellas palabras alentadoras durante esta etapa universitaria.

A mis grandes amistades del colegio, Rosa y Nagely, agradezco por confiar en mí y demostrarme su apoyo en cada etapa de mi vida.

A Rosy, mi amiga de toda la carrera y compañera de tesis, por siempre apoyar mis ideas y darnos fuerzas cuando sentíamos que ya no podíamos.

A los demás amigos que la universidad me regaló: Verónica, Alexa, Daniel, Jean Pierre y Anthony, gracias por todas las anécdotas durante estos últimos semestres.

A los docentes de la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, gracias por todos los conocimientos brindados en cada uno de los semestres.

Por último, y no menos importante, expreso mi agradecimiento a nuestro tutor de tesis, Dr. Anghelo Andrade, por impartir sus conocimientos y ser guía fundamental en el desarrollo de esta investigación.

Sofía Cedeño Pillasagua.

Agradezco principalmente a Dios, por haber guiado mis pasos y darme la sabiduría, salud y fuerza necesaria durante este largo camino de mi carrera universitaria.

A mis padres, por ser mi pilar fundamental, por siempre estar en los momentos que más los necesitaba, sobre todo acompañándome en mis días y noches de estudios, por apoyarme, nunca dejarme sola y por siempre darme

motivación para poder culminar mi carrera; este logro no solo es mío sino también de ustedes, ya que sin ustedes esto no sería posible.

Agradezco a mi abuelita Rosa Pico, quien es como una segunda mamá para mí, por brindarme el amor más puro e incondicional, por siempre cuidar de mí, celebrar cada paso que doy, tenerme siempre en sus oraciones y darme su bendición antes de salir de casa. A mi hermana Angie, por escucharme y acompañarme en todo momento, por sus ocurrencias que alegran mi vida y ser mi apoyo incondicional. A mi tía Jessica por estar presente en mi vida tanto escolar como universitaria, por ser mi confidente y por cada gesto de cariño a lo largo de mis años.

Agradezco a mis amigos: Sofía, Anthony, Verónica, Jean Pierre, Alexa y Daniel, quienes estuvieron junto a mí en mis momentos de alegría y estrés a lo largo de este arduo camino, con quienes compartí risas y aventuras, sin duda dejan una huella en mi vida.

A mi compañera de tesis y mejor amiga Sofía Cedeño, por la amistad brindada a lo largo de la carrera, sobre todo por apoyarnos la una a la otra, no rendirnos y la paciencia y esfuerzo reflejado en nuestro trabajo de titulación.

A nuestro tutor el Dr. Anghelo Andrade, por la dedicación y todos los conocimientos brindados, que fueron de suma importancia para poder desarrollar nuestro trabajo de titulación con éxito.

Y para finalizar quiero citar una frase de una de mis canciones favoritas, la cual en mis momentos de estrés o cuando se presenta cualquier adversidad me recuerda siempre que podré estar bien: Don't let it break you down.

Rosy Zambrano Vines

DEDICATORIA

Dedicado con todo mi cariño a mis padres y hermano, por ser mi mayor inspiración y fortaleza en la vida.

Sofía Cedeño Pillasagua

Con mucho cariño dedico mi trabajo de titulación a Dios y a mis padres quienes han sido fuente de inspiración y apoyo para culminar esta etapa de mi vida. Y a mí por permitirme ser fuerte y no dejarme derribar ante las adversidades del camino.

Rosy Zambrano Vines

RESUMEN

La microbiota intestinal está conformada por un conjunto diverso de microorganismos que habitan en el intestino, su diversidad y composición comprenden un rol esencial para favorecer el equilibrio metabólico y la resistencia frente a múltiples patologías. Durante los 1000 primeros días de vida el establecimiento de esta es fundamental y puede verse afectada por numerosos factores. Las modificaciones cualitativas y cuantitativas en la microbiota, conocidas como disbiosis intestinal, representan un riesgo para la salud al debilitar el sistema inmunológico y aumentar la susceptibilidad a enfermedades. De esta manera, la disbiosis intestinal en lactantes puede influir en el desarrollo de la alergia alimentaria a través de activación de diversos mecanismos que repercuten en la respuesta inmunológica del organismo. Mediante esta revisión sistemática se describen aquellos factores principales que provocan el desequilibrio de la microbiota intestinal, tales como modo de entrega, tipo de alimentación y administración de antibióticos, así como también los cambios en relación a número y especies de la composición microbiana en aquellos lactantes que presentan alergias alimentarias en comparación con controles sanos, y los mecanismos que participan en el desarrollo de alergia alimentaria, como una menor producción de metabolitos microbianos, en los lactantes con disbiosis intestinal. Adicionalmente, se presentan estrategias terapéuticas emergentes, tales como la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos, así como el trasplante de microbiota fecal, que muestran un potencial prometedor en la prevención y tratamiento de alergias alimentarias en este grupo etario.

Palabras claves: Microbiota intestinal, disbiosis intestinal, alergia alimentaria, lactantes.

ABSTRACT

The gut microbiota comprises the set of microorganisms that inhabit the intestine, their diversity and composition play an essential role in favoring metabolic balance and resistance to various pathologies. During the first 1000 days of life, its establishment is very important and can be affected by numerous factors. The alterations that occur both qualitatively and quantitatively in the diversity of the gut microbiota are known as intestinal dysbiosis. As such, this imbalance represents a health problem, weakening the immune system and promoting susceptibility to various diseases. Therefore, intestinal dysbiosis in infants can influence the development of food allergy through the activation of various mechanisms that affect the immune response of the organism. Through this systematic review we describe the main factors that cause the imbalance of the gut microbiota, such as mode of delivery, type of feeding and administration of antibiotics, as well as the changes in relation to number and species of the microbial composition in infants with food allergies compared to healthy controls, the mechanisms involved in the development of food allergy, such as a lower production of microbial metabolites, in infants with intestinal dysbiosis. Additionally, are detailed therapeutic strategies such as supplementation with probiotics, prebiotics and synbiotics, and fecal microbiota transplantation are detailed, which could have a promising future in the prevention and treatment of food allergies.

Key words: Gut microbiota, intestinal dysbiosis, food allergy, infants.

ÍNDICE DEL CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.....	6
DEDICATORIA.....	8
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
Título del Proyecto	13
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	15
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	17
2.1. Microbiota Intestinal.....	17
2.1.1. Composición de la microbiota intestinal en los primeros 1000 días de vida	17
2.2. Disbiosis Intestinal	17
2.2.1. Factores que participan en el desarrollo de disbiosis intestinal.....	18
2.2.1.2. Factores posnatales	19
2.2.1.2.1. Edad gestacional	19
2.3. Alergia Alimentaria.....	21
2.3.1. Tipos de alergias alimentarias.....	21
2.4. Mecanismos que participan en el desarrollo de alergias alimentarias como consecuencia de disbiosis intestinal en lactantes	23
2.5. Diagnóstico	25
2.6. Tratamiento	26
2.7. Prevención.....	27
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	29
3.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	29
3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	29
3.2.1. Criterios de inclusión:.....	29
3.2.2. Criterios de exclusión:.....	29
3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	30
3.4. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA	30

3.5. PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACIÓN DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS	31
3.6. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTÍFICA	32
3.7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	32
CAPÍTULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.....	33
4.1. RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES	33
4.2. REPORTAR SESGOS	50
4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS	50
4.3.1. Resultados del Objetivo Específico 1	50
4.3.2. Resultados del Objetivo Específico 2	51
4.3.3. Resultados del Objetivo Específico 3	52
4.3.4. Resultados del Objetivo Específico 4	53
4.3.5. Resultado Global del proyecto según el Objetivo General	55
CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	56
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	58
6.1. Conclusiones	58
6.2. Recomendaciones	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	66
Tabla 1.....	66
Figura 1.....	67
Figura 2.....	67
Figura 3.....	68
Figura 4.....	68

Título del Proyecto

Disbiosis intestinal en lactantes y su influencia en el desarrollo de alergias alimentarias.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

El desequilibrio de la microbiota intestinal, denominado disbiosis intestinal, genera consecuencias significativas en la salud del organismo.

Durante la etapa prenatal y en los primeros meses de vida, factores como el tipo de parto, la alimentación y la administración de antibióticos influyen en la conformación de la microbiota intestinal, favoreciendo o alterando su equilibrio.

Diversos estudios han vinculado la disbiosis con la aparición de patologías de origen alérgico, entre las cuales destacan las alergias alimentarias. Estas alteraciones microbianas pueden interferir en la maduración del sistema inmunológico del lactante, predisponiéndolo a desarrollar respuestas alérgicas frente a proteínas alimentarias comúnmente inofensivas.

Este suceso resalta la importancia de comprender cómo los desequilibrios microbianos pueden predisponer a los lactantes a desarrollar reacciones alérgicas, destacando la necesidad de investigar los factores de riesgo y los mecanismos subyacentes.

En este sentido, la presente investigación busca analizar la relación entre disbiosis intestinal y alergias alimentarias en lactantes, con el propósito de generar conocimientos que orienten estrategias de prevención y tratamiento en el ámbito de la salud infantil.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La disbiosis intestinal se define como un desequilibrio en la microbiota intestinal, la cual está compuesta por miles de microorganismos que habitan en nuestro tracto digestivo cumpliendo funciones esenciales, entre ellas el desarrollo de la inmunidad que favorece al ser humano para evitar patologías que pueden surgir a raíz de este problema. Al producirse la inestabilidad microbiana por ciertos factores, se producen diversas alteraciones como el desarrollo de alergias alimentarias, las cuales en la población de lactantes afectan su estilo de vida.

En los lactantes, etapa que comprende desde los 28 días de vida hasta los dos años, la microbiota intestinal adquiere particular relevancia debido a que durante este periodo se consolidan los mecanismos de defensa y tolerancia inmunológica. En este contexto, durante este tiempo desde el momento de la concepción hasta el final de los dos años será quien capte todo lo que le rodea en su entorno y lo que la madre le aporte desde su gestación, lo cual interviene en la salud del bebé y la formación de su microbiota intestinal. Por ello, algunos estudios manifiestan la repercusión de ciertos factores que pueden influir en este desequilibrio bacteriano y generar disbiosis intestinal en los lactantes, los cuales desencadenan mecanismos para generar ciertas afecciones en el grupo etario a estudiar.

Hoy en día las alergias se han convertido en una problemática que afectan tanto a niños como adultos, sin embargo, las alergias alimentarias en los lactantes resultan más complejo, debido que estas repercuten en su desarrollo, ya que la maduración de la inmunidad innata en el recién nacido es una fase en la que la microbiota intestinal desarrolla un papel crucial.

1.2. JUSTIFICACIÓN

En la población de lactantes menores y mayores, la microbiota intestinal desempeña un papel esencial en la maduración del sistema inmunológico y en el mantenimiento del equilibrio de la salud del recién nacido. Esta microbiota a su vez va a estar reforzada y beneficiada por ciertos factores como la lactancia materna, mientras que otras condiciones pueden alterar este proceso y generar disbiosis, con consecuencias adversas para el organismo.

Debido a lo mencionado anteriormente, es importante identificar de manera oportuna los factores que influyen en las alteraciones de la microbiota intestinal y de esta manera evitar las consecuencias, como la producción de alergias alimentarias y, determinar los mecanismos que tienen lugar durante el proceso.

Los lactantes constituyen una población altamente vulnerable y su salud es de gran importancia, por lo que el estudio de la relación entre microbiota intestinal, disbiosis y alergias alimentarias es de gran interés científico y clínico. Estas alteraciones, cuando se presentan en etapas tempranas de la vida, pueden tener repercusiones a largo plazo sobre el desarrollo inmunológico y la calidad de vida.

Es este sentido, la presente investigación busca analizar el desarrollo de disbiosis intestinal en lactantes menores y mayores, y su influencia en la producción de alergias alimentarias. Aportando información útil sobre los diversos mecanismos que participan en el desarrollo de alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal, además de ofrecer una mirada integral sobre la repercusión que tiene dicha patología en la población a estudiar, por lo que es de vital importancia la comprensión del tema para la población materna.

1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo General

Determinar la influencia de la disbiosis intestinal en el desarrollo de alergias alimentarias en lactantes.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Relacionar los factores que participan en el desequilibrio cualitativo y cuantitativo de la microbiota intestinal en lactantes con alergias alimentarias.
- Analizar los mecanismos que producen alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal.
- Clasificar epidemiológicamente los tipos de alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal.
- Identificar las medidas terapéuticas actuales en el manejo de las alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal.

CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1. Microbiota Intestinal

Se entiende como microbiota intestinal al conjunto de microorganismos simbióticos no patógenos que colonizan el tracto gastrointestinal. Está conformada principalmente por bacterias, virus y hongos, los cuales participan en el mantenimiento del equilibrio fisiológico del huésped (Sarmiento, 2022).

Según Castañeda (2021), la microbiota intestinal es considerada como un “órgano metabólico virtual”, ya que interviene en múltiples procesos bioquímicos y celulares como la digestión de nutrientes, la síntesis de metabolitos y la regulación del sistema inmunológico. Su papel en los procesos de homeostasis desempeña un impacto decisivo en el desarrollo del infante, especialmente en el transcurso de los primeros dos años de vida.

2.1.1. Composición de la microbiota intestinal en los primeros 1000 días de vida

Las especies del género *Bifidobacterium* son principales colonizadoras a nivel intestinal y se estiman como miembros esenciales de la microbiota que intervienen en la composición microbiana intestinal durante las primeras etapas de vida por sus efectos beneficiosos sobre la salud (Chen et al., 2021).

La colonización predominante tras iniciar la lactancia materna exclusiva en el transcurso de la primera hora y hasta el día tercero de vida se da en mayor cantidad por *Bifidobacterium*. Esto se debe a una elevada concentración de oligosacáridos de la leche materna (OLM), que actúan como prebióticos, proporcionando un entorno beneficioso y favoreciendo un desarrollo inmunitario normal. Asimismo, otras especies frecuentes tras la alimentación con leche materna son *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Enterobacterias*.

Posteriormente, con la introducción de la alimentación complementaria aparecen generos como *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Veillonella* y *Prevotella*. Desde el sexto mes y posterior al segundo año de vida se evidencia un aumento de estas por el inicio de la alimentación complementaria, la dieta familiar y el contacto con factores ambientales. Luego, al final de esta etapa se obtiene una composición estable que permanecerá hasta la adultez (Camacho et al., 2021).

2.2. Disbiosis Intestinal

La disbiosis intestinal se define como un desequilibrio en la composición

y función de la microbiota intestinal en comparación con individuos sanos. Este desequilibrio puede manifestarse con la disminución de microorganismos favorables, el aumento de microbios potencialmente patógenos y/o la reducción de la diversidad microbiana de manera general (Connor y Bäumler, 2019).

2.2.1. Factores que participan en el desarrollo de disbiosis intestinal

2.2.1.1. Factores prenatales

2.2.1.1.1. Profilaxis antimicrobiana intraparto

Se ha observado que los neonatos expuestos a profilaxis antimicrobiana intraparto presentan una disminución en la cantidad de Bacteroidetes durante la primera semana de vida, acompañado de una reducción de especies Bifidobacterium y una mayor abundancia de Enterobacteriaceae, mientras que a los tres meses se evidencia una disminución de Bacteroides y Parabacteroides en comparación a los lactantes de control no expuestos (Tapiainen et al., 2019).

Arbolea et al. (2022) en su estudio reportaron que la administración de antibióticos intraparto reduce las especies Bifidobacterium, Bacteroides, Ruminococcus, Roseburia y Blautia, al tiempo que aumenta los géneros Oscillospora y Veillonella a las seis semanas y al año luego de la exposición a cualquier tipo de antibiótico. Asimismo, evidenciaron un ligero aumento de Bifidobacterium y Bacteroidetes y un mayor aumento de Coprococcus en aquellos neonatos expuestos a penicilina. Por su parte, las cefalosporinas redujeron el crecimiento de Enterococcus y Bifidobacterium, mientras que se evidenció una disminución de Escherichia coli cuando se emplearon mezclas de antibióticos en comparación con el grupo de neonatos en los que no se empleó.

En un estudio que incluyó a 1654 recién nacidos a término, se descubrió que el parto vaginal con exposición materna a profilaxis antimicrobiana disminuyó la presencia relativa de bifidobacterias según la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa. Los recién nacidos expuestos a la profilaxis tuvieron una abundancia relativa promedio del 1,50% y 1,13%, en contraste con el 3,31% y 3,87% en aquellos no expuestos alimentados exclusiva y parcialmente con lactancia materna, correspondientemente. Se evidenció que el filo Bacteroidetes estaba insuficientemente representado en todos los lactantes expuestos a profilaxis materna con antimicrobianos, con la disminución más notable en aquellos nacidos por cesárea. En los neonatos no expuestos, la abundancia

relativa promedio de Bacteroidetes fue del 38,37%; en cambio, para los neonatos expuestos nacidos por parto vaginal fue del 30,81% y menos del 13% en los que nacieron por cesárea (Chen et al., 2021).

2.2.1.1.2. Modo del parto: vía vaginal y cesárea

Los recién nacidos por vía vaginal presentan una microbiota más diversa, dominada por Bifidobacterium y Bacteroides, especialmente Bacteroides fragilis, y una disminución de especies de Klebsiella y Enterococcus en contraste con aquellos nacidos por cesárea, estas diferencias empiezan a desaparecer entre los seis y nueve meses después del nacimiento (Castañeda, 2021).

Según Ma et al. (2023), en las primeras muestras de heces en neonatos nacidos por parto vaginal existe una dominancia por Bifidobacterium, Bacteroides y Escherichia coli, representando alrededor del 68,3% de la microbiota intestinal en esta etapa, mientras que los recién nacidos por cesárea evidencian un número reducido de estos géneros microbianos intestinales, sustituidos por las bacterias Enterococcus, Enterobacter, Klebsiella, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus parahaemolyticus y Clostridium perfringens. Esta microbiota está comúnmente presente en la piel y en el ambiente hospitalario, y el 83,7% de los neonatos recibidos por cesárea presentan patógenos oportunistas en la etapa neonatal, frente al 49,4% de aquellos que nacen por vía vaginal.

2.2.1.2. Factores posnatales

2.2.1.2.1. Edad gestacional

Existen desigualdades características en la microbiota intestinal entre los neonatos prematuros y a término. En comparación con los neonatos nacidos a término, los recién nacidos prematuros presentan una colonización intestinal más tardía, caracterizada por una menor riqueza y diversidad microbiana, así como por una mayor prevalencia relativa de especies bacterianas oportunistas y potencialmente patógenas.

Diversos estudios han evidenciado que la microbiota intestinal de los neonatos prematuros se caracteriza por una reducción significativa de Firmicutes y Bifidobacterium, asociada a una abundancia de Proteobacteria, Lactobacillus, Bacteroides, Klebsiella, Enterobacter y Enterococcus, a diferencia de los neonatos a término (Chen et al., 2023).

2.2.1.2.2. Tipo de alimentación: lactancia materna o fórmula artificial.

Wang et al. (2020) mencionan en su estudio que *Bifidobacterium longum* estuvo presente a nivel intestinal en mayor abundancia tras el uso de leche materna en comparación con lactantes alimentados con fórmula sin suplementos probióticos. Por otro lado, especies de *Bifidobacterium* disminuyeron después de cambiar la alimentación a leche de fórmula. *Lactobacillus*, género que representa aproximadamente el 3% de la microbiota de la leche humana, presentó una mayor abundancia en las muestras de heces de los lactantes nutridos con leche materna que en la de los alimentados a base de fórmula. Por el contrario, cepas eventualmente patógenas como *Klebsiella*, *Clostridia* y *Veillonella*, producen una invasión intestinal mayor en los lactantes alimentados con fórmula.

Adicionalmente, el filo Firmicutes fue el más abundante en gran parte de los neonatos prematuros que recibieron alimentación con leche materna y fórmula, con una composición media de 67 y 69%, correspondientemente. Proteobacteria, por su parte, constituyó aproximadamente el 29% en el grupo de lactancia materna y 25% en el grupo de alimentación con fórmula. Los géneros *Veillonella* y *Escherichia/Shigella* reportaron un aumento en aquellos neonatos prematuros con lactancia materna, representados con valores de 18,41% y 15,17%, correspondientemente. Otros géneros presentes en este grupo fueron *Streptococcus* (9,32%) *Enterococcus* (9,61%), *Clostridium* (9,62%) y *Staphylococcus* (10,58%). En los prematuros alimentados a base de fórmula, las bacterias más comunes fueron *Streptococcus* con un valor de 18,64% y *Klebsiella* con 17,41%, seguidas por el 12,41% de *Enterococcus*, 10,67% de *Staphylococcus* y 10,4% de *Veillonella*. *Akkermansia* solo estuvo presente en aquellos alimentados con fórmula y *Lactococcus* en el grupo alimentado con lactancia materna.

2.2.1.2.3. Uso de medicamentos antibióticos en lactantes

La administración temprana y frecuente de antibióticos en los lactantes ejerce un impacto a nivel de la microbiota intestinal. Los antibióticos producen efectos como la pérdida de bacterias beneficiosas del ambiente microbiano intestinal y una disminución en la expresión antibacteriana e inmunoglobulina G (IgG), aumentando de esta manera la probabilidad de infección. Además, se genera un aumento de los niveles de citocinas inflamatorias, alteración de la

sensibilidad a la insulina, modulación metabólica de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y de los ácidos biliares (AB) y afectación del equilibrio inmunitario. Por ende, la administración de antibióticos incrementa el riesgo de producir patologías relacionadas con el sistema inmunológico, como la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) u otras alergias (Vandenplas et al., 2020).

2.3. Alergia Alimentaria

La alergia alimentaria (AA) es definida como el resultado de una reacción inmunitaria desfavorable provocada por antígenos proteicos de tipo alimentario comúnmente inofensivos. Las alergias alimentarias se pueden dividir en términos generales en las mediadas por IgE, aquellas mediadas o no mediadas por IgE (mixtas) y las independientes de IgE. Las respuestas originadas por IgE se identifican por una respuesta rápida, sus manifestaciones ocurren con afectación respiratoria, gastrointestinal, dermatológica y cardiovascular, mientras que el inicio mixto y no relacionado con IgE es más postergado y se presenta principalmente a nivel gastrointestinal y dermatológico (Calvani et al., 2020).

2.3.1. Tipos de alergias alimentarias

2.3.1.1. Alergias alimentarias mediadas por IgE

Carbonell y Wang (2019) establecen que la AA mediada por IgE conlleva la unión del alérgeno a anticuerpos IgE determinados, lo que produce el entrecruzamiento de los receptores de IgE en los basófilos y mastocitos, ocasionando la liberación de mediadores previamente formados, incluidas histamina, triptasa y quimasa, al igual que la síntesis de novo de leucotrienos, factor activador de plaquetas y prostaglandinas. Estos y otros mediadores son los encargados de los síntomas que se presentan durante una reacción alérgica: vasodilatación que ocasiona eritema, aumento de la permeabilidad vascular que provoca inflamación, activación nerviosa nociceptiva que induce el prurito y contracción del músculo liso que genera broncoespasmo y dolor abdominal.

2.3.1.2. Alergias alimentarias mixtas

2.3.1.2.1. Esofagitis eosinofílica

Se define como una patología inmunomediada e inflamatoria crónica causada por alérgenos alimentarios. Clínicamente se manifiesta por disfagia, impactación alimentaria, dolor abdominal y vómitos. A nivel patológico se produce una inflamación eosinofílica que se evidencia mediante biopsia

endoscópica (Ballart et al., 2020).

2.3.1.3. Alergias alimentarias no mediadas por IgE.

2.3.1.3.1. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

El síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA) es un tipo de trastorno de mayor gravedad no mediado por IgE que generalmente afecta a lactantes. Sus manifestaciones clínicas incluyen vómito crónico, diarrea y retraso del crecimiento con vómitos repetitivos y deshidratación al volver a exponerse al alimento causante. El SEIPA crónico se produce si el antígeno alimentario se ingiere frecuentemente y se ha documentado en casos de alimentación con fórmula a base de soya y leche de vaca. Además, este tipo de alergia puede tener una presentación aguda con síntomas como vómitos abundantes, repetidos y proyectiles que tienen inicio entre 1 a 4 horas luego de ingerir el alimento y pueden asociarse a una diarrea acuosa que ocurre entre 5 a 8 horas después. Además, puede provocar letargo, deshidratación, palidez y/o shock hipovolémico (Montaha et al., 2023).

Mennini et al. (2020) sugieren que la modificación microbiana intestinal por factores como el modo de entrega y tipo de alimentación pueden ejercer un papel clave en el desarrollo de este tipo de alergia. Por otro lado, evidenciaron que la administración de antibióticos durante la gestación y el uso infantil de estos fue notablemente mayor en el grupo SEIPA en contraste con los lactantes sin alergias. Considerablemente, los lactantes con SEIPA reportaron cantidades relevantes de *Escherichia*, *Shigella*, *Balneatrix*, y *Porphyromonadaceae* con un valor >4%, en tanto que aquellos lactantes sin alergias tenían aumentos importantes de *Prevotella*.

2.3.1.3.2. Enteropatía inducida por proteínas alimentarias

La enteropatía inducida por proteínas alimentarias (EIPA), denominada también enteropatía alérgica, es una forma de AA independiente de IgE que perjudica al intestino delgado. En la infancia, se manifiesta generalmente con síntomas como vómitos, diarrea crónica y retraso del crecimiento. La leche de vaca y la soya son las principales causantes, seguidas por el huevo, arroz, pescados y mariscos. Respecto a la microbiota intestinal, se ha observado que solamente el filo *Bacteroidetes* experimenta un aumento significativo en lactantes con EIPA causada por la leche de vaca. No obstante, en cuanto a los

géneros bacterianos, como Alistipes, también evidencian una abundancia significativa en comparación con lactantes sanos (Rojo et al., 2023).

2.3.1.3.3. Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias

La proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (PAIPA) se considera un trastorno hemorrágico rectal en infantes producido por efectos alérgicos graves a nivel digestivo. Generalmente se identifica en lactantes menores y, la hematoquecia y diarrea son sus manifestaciones clínicas representativas. (Meninni et al., 2020).

Según Rojo et al. (2023), entre los factores de riesgo para PAIPA se encuentra la atopia, y se ha reportado en diversos estudios la presencia de Bacteroides fragilis, en lo concerniente a microbiota intestinal.

2.4. Mecanismos que participan en el desarrollo de alergias alimentarias como consecuencia de disbiosis intestinal en lactantes

Experimentos con modelos de animales han demostrado que los ratones criados en un ambiente libre de bacterias son más susceptibles a presentar sensibilidad a las proteínas de la leche que los ratones colonizados con microbios intestinales, lo que plantea un papel protector de la microbiota intestinal. Asombrosamente, la redistribución de muestras fecales de lactantes sanos a ratones con ausencia de gérmenes disminuyó el riesgo de APLV y de reacciones alérgicas graves cuando se exponen a la beta-lactoalbúmina. Estos resultados demuestran que la microbiota intestinal comensal influye en el proceso de la tolerancia oral del huésped (Moriki et al., 2022).

Las agresiones tempranas a la microbiota intestinal alteran la diferenciación de las células T reguladoras (Treg) e impiden la producción de tolerancia oral a los antígenos alimentarios. Particularmente, esta respuesta inmune alterada se determina por una reducción de la unión de IgA y una mayor unión de IgE a la microbiota, lo que señala respuestas alteradas de anticuerpos antimicrobianos. Además, se presentan reacciones de las células T foliculares auxiliares (Tfh, por sus siglas en inglés) a los antígenos alimentarios, lo que favorece el desarrollo de anticuerpos IgE que pueden provocar respuestas anafilácticas (Poto et al., 2023).

Según Navia y coautores (2020), el sistema inmunológico innato acoplado a la barrera epitelial intestinal actúa como interfaz para la microbiota intestinal y

sus metabolitos vinculados. Ciertos metabolitos producidos por la microbiota intestinal, como ácidos grasos, minerales y vitaminas, pueden influir directamente en las reacciones alérgicas. Por tanto, pueden estimular la producción de células Treg, inhibir el eje de células colaboradoras (Th, por sus siglas en inglés) de tipo 2 o promover la expresión de interleucina (IL) -10 provocando cambios en la respuesta inmune, a menudo con efectos antiinflamatorios y antialérgicos.

Mehaudy et al. (2022) enfatizan en que las células epiteliales ejercen un papel importante como primera línea de defensa del organismo. Cuando estas células presentan cambios anatómicos o funcionales, se desencadenan mecanismos que pueden provocar una sensibilización alérgica a nivel de la mucosa intestinal. La alteración de la integridad de la barrera epitelial intestinal provoca la exposición a antígenos y la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico. Estas citocinas reestructuran las células presentadoras de antígenos para promover la diferenciación de las células T vírgenes de las Th2 que generan IL 4 e IL 13, en deterioro de las células Treg.

Reyes y colegas (2020) destacaron el papel fundamental de las células Treg del factor de transcripción Forkhead box P3 (FoxP3) en la tolerancia intestinal, en particular el subconjunto de células Treg inducidas por antígenos, cuya actividad supresora depende principalmente de la producción de IL-10 y del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos. La disfunción de estas células puede provocar la activación de los linfocitos Th2 y favorecer la inflamación alérgica. Además, la producción de IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β , por sus siglas en inglés) es esencial para mantener las poblaciones de células Treg y prevenir respuestas inflamatorias. Por otro lado, estudios han demostrado que algunos productos bacterianos, como el polisacárido A de *Bacteroides fragilis*, pueden favorecer la diferenciación de células dendríticas (CD) de tipo 4 a células Treg inducidas por antígeno en modelos murinos libres de gérmenes, lo que sugiere la importancia de las interacciones simbióticas para mantener un entorno intestinal tolerogénico.

Reynolds y Bettini (2023) resaltan la importancia de las moléculas antiinflamatorias para mantener un estado de tolerancia en las primeras etapas

de la vida, que pueden verse afectadas por la colonización microbiana. El TGF- β desempeña un papel fundamental al regular la producción de IgA y fomentar la función supresora de algunas células inmunitarias, como las células Treg derivadas del timo y las inducidas periféricamente. En consecuencia, se ha evidenciado una disminución de los niveles de TGF- β 1 en el intestino de ratones libres de bacterias a diferencia de los colonizados por Clostridia, lo que demuestra la influencia de la microbiota en su expresión. El butirato es un AGCC que se ha identificado como metabolito clave que aumenta la producción de TGF- β en los enterocitos al inhibir la histona desacetilasa (HDAC) de tipo 1. Además, Bacteroides promueve la tolerancia al mejorar ciertas funciones de las células inmunitarias y la expresión de IL-10 a través de la señalización de un receptor tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés), específicamente el TLR2.

2.5. Diagnóstico

Naranjo et al. (2021) menciona acerca de los síntomas que se producen en la disbiosis y que pueden contribuir a su identificación; estos incluyen flatulencia, distensión abdominal y diarrea, de manera que, muchas enfermedades se ven influenciadas por el deterioro nutricional vinculado.

En el diagnóstico de alergias alimentarias es necesario una adecuada anamnesis, donde lo más relevante es la historia clínica que debe incluir una detallada descripción de las manifestaciones clínicas de la reacción, momento de aparición, reiteración sintomatológica y aquellos alimentos consumidos asociados (Agyemang y Nowak, 2019).

Torres (2023) establece que las pruebas cutáneas, llamadas también pruebas de punción, son solo para alergias alimentarias mediadas por IgE. La prueba de punción cutánea es aquella en la cual luego de haber empleado el propio alimento fresco o el extracto alergénico en forma de gotas debe realizarse la punción con el uso de una lanceta regulada. Este procedimiento reduce de manera considerable el riesgo de respuestas sistémicas. Además, es necesario omitir pruebas intradérmicas con alimentos, debido a que se obtienen falsos positivos y existe un importante riesgo de anafilaxia.

Al igual que las pruebas cutáneas, la determinación de las concentraciones de IgE sérica específica constituyen una de las herramientas para el diagnóstico de AA mediada por IgE. Los avances en biología molecular

han permitido determinar simultáneamente IgE frente a distintos componentes de más de 100 alérgenos derivados de aproximadamente 50 agentes alérgicos, así como, la proteína del huevo constituida por ovomucoide, ovoalbúmina, lisozima, etc. Estos resultados tienen importantes implicaciones pronósticas para predecir la gravedad de las reacciones asociadas con el incumplimiento de la dieta y también explican el fenómeno de la reactividad cruzada (Hidalgo et al., 2023).

Del Río et al. (2021) establecen que en la AA no mediada por IgE prevalecen los síntomas gastrointestinales y el diagnóstico depende de la realización de una historia clínica detallada, examen físico, diario de síntomas y una evaluación posterior de la respuesta a una dieta de eliminación o a una provocación oral. En cuanto a las pruebas de laboratorio, las pruebas cutáneas y los valores de IgE específica son negativos para la AA no relacionada con IgE, no obstante, el 4% y el 30% de los pacientes diagnosticados con SEIPA presentan niveles positivos específicos de IgE para el agente responsable durante el curso de la enfermedad. Por otro lado, sostienen que el estándar de oro para el diagnóstico de alergias alimentarias es la prueba de provocación oral, la cual debe realizarse bajo vigilancia médica y con el estómago vacío o con un ligero desayuno. Esta prueba consiste en la ingesta inicial del alimento en pequeñas cantidades con un incremento paulatino cada media hora hasta lograr una dosis acumulada, la cual se debe administrar al día siguiente para completar la prueba y reducir la tasa de falsos negativos.

Zubeldia et al. (2023) valoraron en su estudio el uso de biomarcadores fecales como alternativa en el diagnóstico de APLV. Las proteínas más estudiadas como posibles biomarcadores fecales de este tipo de alergia son la calprotectina fecal, la α -1 antitripsina y la lactoferrina.

En el caso de EIPA el diagnóstico definitivo precisa de la realización de biopsia y pruebas de laboratorio, en las que se puede evidenciar hipoalbuminemia y posiblemente anemia (Rojo et al, 2023).

2.6. Tratamiento

El eje central en el tratamiento de AA no dependiente de IgE es la eliminación de la dieta de los alimentos perjudiciales. La leche de vaca es el precipitante más frecuente de SEIPA, EIPA y PAIPA, y debe ser sustituida por

fórmulas extensamente hidrolizadas. Dependiendo de la gravedad de las manifestaciones y del número de alimentos desencadenantes, se pueden emplear dos estrategias. En la mayoría de los casos se utiliza un enfoque ascendente, en el que los alimentos inductores se eliminan consecutivamente sin limitaciones generales de causales insospechados. No obstante, puede estar justificado un enfoque descendente en situaciones en las que son evidentes la deshidratación y el retardo del crecimiento. Este enfoque radica en evitar inicialmente una extensa variedad de alimentos, comenzando en ocasiones con una dieta elemental y la reincorporación continuada de alimentos individuales, mientras se monitorea la reincidencia de los síntomas de manera cuidadosa. (Labrosse et al., 2020)

Los fármacos usados en el manejo de alergias alimentarias no IgE o mixtas son los inhibidores de la bomba de protones y corticoides tópicos o sistémicos en enfermedades eosinofílicas como la esofagitis eosinofílica; antieméticos, rehidratación y cortisona en el SEIPA. En las alergias alimentarias mediadas y no mediadas por IgE, los corticosteroides orales son eficaces generalmente y deben estar disponibles siempre para aquellos padres de lactantes con AA junto con los antihistamínicos. En caso de reacciones anafilácticas, el medicamento de primera elección es la adrenalina, la cual debe ser administrada por vía intramuscular a nivel del muslo a dosis de 0,01 mg/kg, hasta una dosis de 0,5 mg en el niño, y puede ser repetida luego de 5 minutos en caso de continuación o agravamiento de los síntomas (Canani et al., 2022).

La inmunoterapia oral (ITO) ha sido utilizada en el tratamiento de AA mediada por IgE para inducir tolerancia y desensibilización. Los alérgenos alimentarios perjudiciales se administran en dosis crecientes hasta alcanzar la dosis de mantenimiento específica. La ITO generalmente abarca una etapa inicial de incremento de la dosis, seguida de una etapa de mantenimiento con una dosis mínimamente más alta. La ITO de baja dosis involucra una dosis de mantenimiento y una dosis más baja que la administración convencional.

Además, mediante esta se ha evidenciado la defensa contra respuestas por exposición accidental a alimentos perjudiciales y disminución de reacciones alérgicas asociadas con el tratamiento durante la ITO (Ma y Zhu, 2024).

2.7. Prevención

Burgos et al. (2022) destacan que, para favorecer la prevención de las alergias, es fundamental la lactancia materna. Sin embargo, diversas estrategias en base al tipo de alimentación pueden ser eficaces, tales como la administración de prebióticos, los cuales se encargan de promover el desarrollo de bifidobacterias intestinales; la implementación de OLM en la alimentación de fórmulas para lactantes, así como suministrar ácidos grasos omega 3 y fibras a la madre durante la gestación. También, flavonoides presentes en frutas y en verduras benefician el desarrollo de microorganismos favorables como *Lactobacillus*. Es así como estas estrategias permiten el desarrollo de mecanismos epigenéticos que serán efectuados a lo largo de la vida, garantizando la eubiosis de la microbiota intestinal, integridad de la barrera intestinal y el desarrollo de la tolerancia oral.

Del Refugio y Álvarez (2023) sostienen que la alimentación complementaria variada y de inicio temprano entre los cuatro y seis meses de edad impide el desarrollo de la AA y, por ende, es necesario el consumo de alimentos alergénicos antes del primer año de vida. Evitar la ingesta de cacahuate y huevo en lactantes menores de seis meses puede incrementar el riesgo de AA. La temprana incorporación de alergénicos promueve la tolerancia y desarrollo de células Treg a nivel intestinal. Por ejemplo, se menciona que el riesgo de APLV es veinte veces superior en aquellos lactantes que hicieron uso de este producto posterior a los tres meses de edad a diferencia de los lactantes que la consumieron a los catorce días. La demora en la introducción o consumo irregular de la leche de vaca luego de un mes aumenta el riesgo de alergia a esta un 23.1%. Así pues, para la prevención de la AA los autores sugieren la introducción de 10 ml al día de leche de vaca, en el intervalo del primer y segundo mes de vida.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo de investigación es una revisión de la literatura de tipo retrospectiva, analítica, cualitativa y descriptiva en base a la revisión de artículos de alta validez científica publicada en los últimos 5 años en revistas de alto impacto, en torno a las variables objeto de estudio relacionadas con la influencia de la disbiosis intestinal en el desarrollo de alergias alimentarias en lactantes.

3.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para nuestra revisión sistemática los artículos objeto de revisión deberán haber sido publicados por revistas reconocidas y de alto impacto, en los últimos 5 años.

3.2.1. Criterios de inclusión:

- Artículos de revisión, ensayos clínicos, estudios de cohortes, metaanálisis que establezcan una relación entre las variables de estudio.
- Artículos que, de acuerdo con los criterios anteriores, hayan sido publicados entre mayo del 2019 y mayo del 2024
- Artículos que demuestran una relación conceptual, fisiopatológica, clínica y terapéutica entre las variables de estudio.
- Artículos publicados en inglés y español.

3.2.2. Criterios de exclusión:

- Artículos publicados en formato de casos clínicos, series de casos, cartas científicas.
- Artículos que hayan sido publicados antes de mayo del 2019.
- Artículos publicados en torno a una sola de las variables de estudio.
- Artículos que tengan algún tipo de sesgo en la metodología y/o resultados.

3.3. FUENTES DE INFORMACIÓN

La presente investigación se realizó tomando en consideración las siguientes fuentes y bases de datos: Pubmed, y Research Gate. De tal manera que los artículos elegidos fueron los más sobresalientes desde 2019 hasta el 2024, concerniente a disbiosis intestinal en los lactantes y su relación en el desarrollo de alergias alimentarias. Repercutiendo en su mayoría sobre aquellos que hablan de microbiota y el sistema inmunitario. La indagación se ha llevado a cabo en idiomas español e inglés, siendo esta última el idioma médico universal.

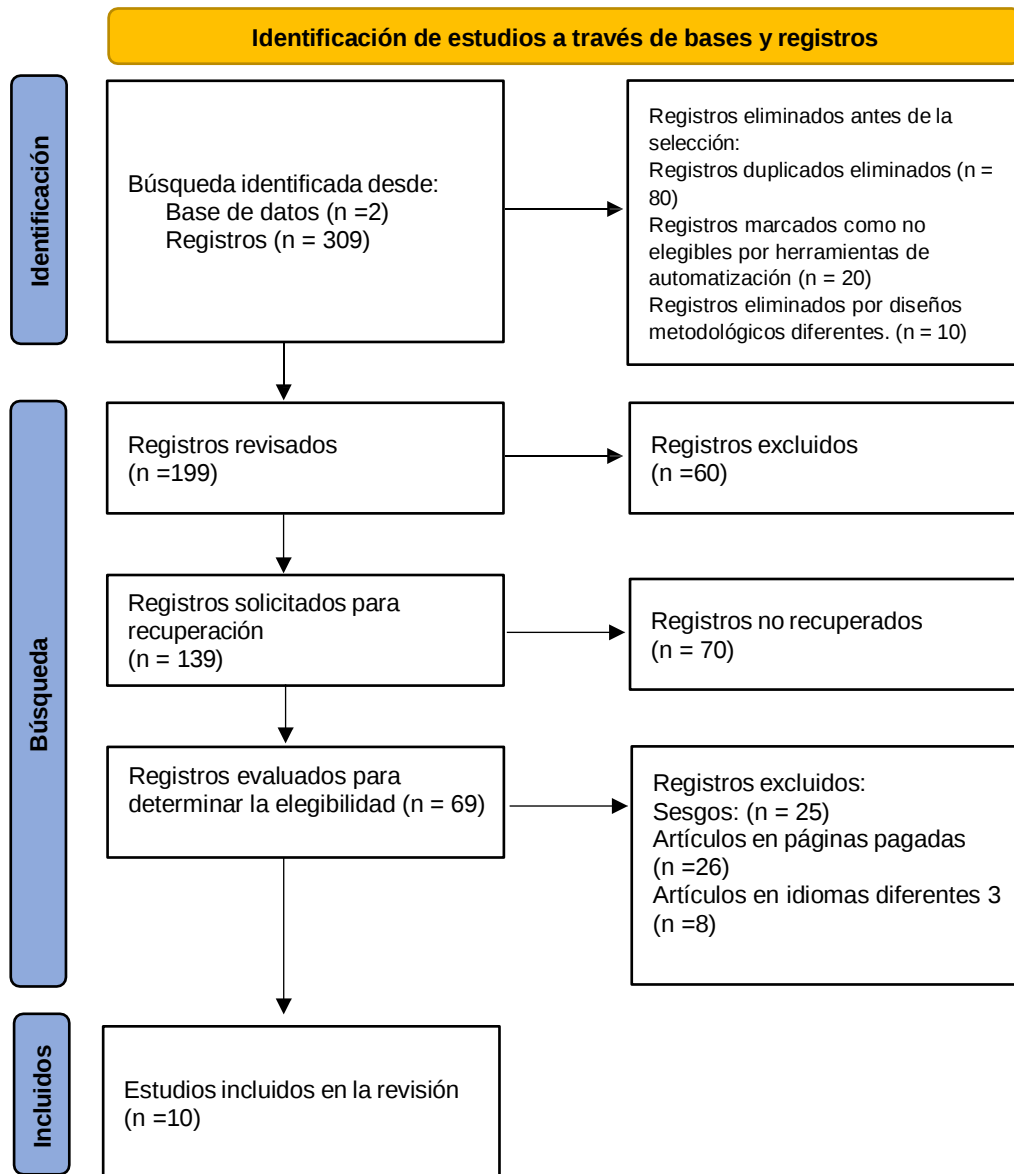
3.4. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

Para la búsqueda de información se procedió a insertar en las bases de datos palabras claves como: microbiota intestinal, disbiosis intestinal, alergias alimentarias.

Se usaron operadores booleanos para definir de mejor manera la búsqueda de información, como sigue: “Disbiosis intestinal” and “alergias alimentarias”, “microbiota intestinal” and “alergias alimentarias”.

3.5. PROCESO DE SELECCIÓN Y RECUPERACIÓN DE LOS ESTUDIOS QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS

Disbiosis intestinal en lactantes y su influencia en el desarrollo de alergia alimentarias.



3.6. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA CALIDAD CIENTÍFICA

En primer lugar, se seleccionaron las páginas científicas para la búsqueda de artículos, escogiendo aquellas que mantienen un alto impacto en el número de citas, y en la clasificación H5 de Google Scholar Metrics. Se realizó una evaluación minuciosa en la cual, de un total de 309 registros reportados en la búsqueda inicial, se seleccionaron 10 artículos para la presente revisión. Los artículos que fueron excluidos no cumplían con los criterios de inclusión mencionados, su acceso estaba restringido, tenían resultados inconclusos y evidenciaban riesgo de sesgo.

3.7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En esta revisión se incluyeron 10 artículos de las bases de datos registradas, de los cuales todos estaban en idioma inglés, 2 eran estudios de cohortes y los 8 restantes estudios de revisión. Se procedió a interpretar los datos más relevantes que otorgaron resultados para cada objetivo específico.

Se relacionaron los factores que tuvieron mayor influencia en la producción de disbiosis intestinal en lactantes alérgicos.

Se analizaron los cambios cualitativos y cuantitativos de la microbiota intestinal en aquellos lactantes con alergias a alimentos.

Se describieron los principales mecanismos que participan en la producción de alergias alimentarias como consecuencia de disbiosis intestinal.

Se determinaron los posibles efectos de ciertas estrategias terapéuticas en la regulación de las alergias alimentarias.

Los datos recopilados ayudaron al establecimiento de las conclusiones y recomendaciones de nuestra investigación.

Como se ha descrito se usaron métodos estadísticos simples en la aplicación de Microsoft Excel.

CAPÍTULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES

Notarbartolo y sus colaboradores (2023) realizaron una revisión narrativa de la literatura disponible entre los años 2013-2023, en la que incluyeron artículos originales, metaanálisis, ensayos clínicos, y revisiones en inglés. Se excluyeron series, cartas e informes de casos. Se utilizaron PubMed y Scopus como bases de datos.

De esta manera, los autores mencionan que los 1000 primeros días de vida son un período crítico, ya que entran en juego diversos factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal de los niños, con su consecuente riesgo de desarrollo de alergias alimentarias. Durante la gestación, los factores maternos que pueden influir son la dieta, el uso de antibióticos, el tipo de parto y el entorno materno. Adicional a esto, factores posnatales como el tipo de alimentación influyen de cierta manera en la colonización bacteriana.

En base a la dieta materna, niveles altos de consumo de vegetales durante el embarazo parecen asociarse a un riesgo reducido de patologías alérgicas en la descendencia, debido a un aumento de la diversidad microbiana por especies como *Roseburia*, *Holdemania*, *Lachnospira* y *Coprococcus*. Por el contrario, un consumo elevado de papas fritas, carnes rojas, arroz, y cereales fríos pueden ser catalogados como factores de riesgo.

La exposición a antibióticos durante la gestación puede ejercer un rol importante al influir en la composición de la microbiota intestinal de la descendencia, específicamente mediante la reducción de la cantidad de *Bifidobacterium* en el intestino de los neonatos durante los primeros días de vida, y, en consecuencia, en la prevalencia de AA.

El entorno en el que vive la gestante es fundamental, debido a que los niños cuyas madres habitan en un ambiente agrícola poseen un número mayor de células Treg a causa de un aumento del nivel de lipopolisacáridos estimuladores de tipo bacteriano.

Referente al modo de entrega, los neonatos nacidos por parto vaginal presentan una microbiota caracterizada por un aumento en las cantidades de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y especies correspondientes a

la familia Lachnospiraceae. Por otro lado, en neonatos recibidos por cesárea, bacterias de las familias Enterococcaceae y Enterobacteriaceae se encuentran aumentadas.

El uso cada vez más continuo de antibióticos desde los primeros meses de vida puede afectar la composición de la microbiota intestinal y provocar disbiosis, predisponiendo a los niños a desarrollar AA. El empleo de la penicilina y las cefalosporinas se asocian intensamente con la AA en los dos primeros años de vida.

En los lactantes, la cuarta parte de la microbiota intestinal es aportada mediante la leche materna y su composición puede contribuir en el desarrollo de la AA. Se ha evidenciado que un aumento relativo de *Prevotella* en la microbiota de la leche humana es más frecuente en madres cuya descendencia no desarrolla AA. Además, se ha reportado un incremento de la abundancia relativa de especies *Pseudomonas* y *Acinetobacter* en la leche materna de los lactantes que presentan manifestaciones alérgicas. No obstante, los datos acerca del papel protector de la lactancia materna contra el desarrollo de alergias alimentarias son controversiales.

Tras el inicio de la alimentación complementaria, la microbiota intestinal está caracterizada por una mayor diversidad de especies como Enterobacterias, Enterococcus, Bacteroides y Clostridium. Las variaciones en la abundancia de Firmicutes y Actinobacteria durante los seis primeros meses de vida parecen ser favorables para la prevención de alergias alimentarias. Además, el avance de la alimentación complementaria se vincula con un aumento de Ruminococcaceae y Lachnospiraceae, y con una disminución de especies Bifidobacterium. Esto es el producto de la transformación de una comunidad intestinal de Bifidobacterium impulsada por leche materna hacia una favorecida por proteínas y fibras.

Así pues, el período de incorporación de la alimentación complementaria es relevante en términos de dominio en la diversidad microbiana del lactante. La temprana introducción de alimentos sólidos se vincula con un aumento de la diversidad de la microbiota intestinal y una mayor composición de AGCC fecales, principalmente butirato, al año de vida.

Es así como la microbiota intestinal de los lactantes que presentan alergias alimentarias está caracterizada por una disminución de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium*, y un aumento de especies de *Anaerobacter*.

De esta manera, estas alteraciones en la composición de la microbiota intestinal aumentan el riesgo de una respuesta alérgica. Las bacterias intestinales comensales ejercen un papel esencial en la modulación de la tolerancia inmune al disminuir las comunidades de basófilos circulantes, impulsar la integridad de la barrera epitelial y estimular la diferenciación de las células Treg.

Wang et al. (2022) en su estudio seleccionaron a 135 gestantes sanas y sus recién nacidos de una cohorte de 202 pares de madres y neonatos a término. Entre ellos, 69 lactantes recibieron lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses posterior al nacimiento. A lo largo del seguimiento, 11 de los 69 lactantes desarrollaron una AA a la edad de un año, mientras que 22 no presentaron manifestaciones de alergia. Se obtuvieron 33 muestras de leche materna dentro del mes luego del parto, y se recolectaron 123 muestras de heces en cinco momentos después del nacimiento. Las muestras fueron analizadas a través de secuenciación del gen microbiano 16S rRNA.

La uniformidad y cantidad de la microbiota de la leche materna y la proporción de especies diferenciales fueron más abundantes en las muestras lácteas del grupo no alérgico (NA) que en las del grupo con AA.

A nivel de filo, los principales grupos fueron Firmicutes con un total de 41,65% en el grupo AA y 53,31% en el grupo NA; Proteobacteria representado por 46,27% en el grupo AA y 21,88% en el grupo NA; Bacteroidetes constituyó el 3,44% en el grupo AA y 14,93% en el NA y Actinobacteria 7,71% en el grupo AA y 8,32% en el grupo NA.

A nivel de género, la proporción más alta la representó *Streptococcus* con el 31,51% y 34,64% en los grupos AA y NA correspondientemente. El resto de las proporciones fueron abarcadas por *Acinetobacter* con 34,57% y 11,15%; *Staphylococcus* representado por el 8,44% y 6,29%; *Escherichia/Shigella* con un total de 0,21% y 5,29%; *Prevotella* con 0,35% y 6,80%; *Bifidobacterium* abarcó 0,44% y 4,67%; *Rothia* comprendió el 3,12% y 3,25%; *Klebsiella* con 2,04% y

2,70%; *Pseudomonas* representó el 4,31% y 0,28%; *Bacteroides* con 1,11% y 2,11%; *Enhydrobacter* con el 2,47% y 0,53%; y *Collinsella* con un valor de 2,76% y 0,06%, respectivamente en los grupos AA y NA.

En el estudio de la microbiota fecal de los lactantes se evidenciaron los siguientes resultados:

Las bacterias dominantes a nivel de filo comprendieron *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*, y se manifestaron diversas fluctuaciones en relación a su abundancia con respecto al tiempo.

En el grupo AA, la cantidad de *Bacteroidetes* incrementó progresivamente dentro del primer mes después del nacimiento constituyendo un valor del 36,3%, luego presentó una reducción al tercer mes (22,2%) y posteriormente a los 6 meses se volvió a observar un aumento (26,1%). En el grupo NA, el filo *Bacteroidetes* representó un valor más alto con el 26,3 % en la muestra de meconio tomada el primer día, después al tercer día disminuyó a 15,4 %, al mes aumentó a 18,2 %, y se redujo a 16,4 % en el tercer mes, y finalmente se reportó a los 6 meses un incremento al 21,5%. Por lo tanto, la abundancia de *Bacteroidetes* en el grupo AA fue mayor que en el grupo NA durante los 3 días a 6 meses.

En tanto que, la relativa abundancia de *Proteobacteria* en el grupo AA disminuyó sucesivamente dentro del mes posterior al nacimiento, logrando el 56,4% en la muestra del primer día, reduciéndose notablemente al 27,1% a los 3 días, y al 20,5% luego del primer mes. A los tres meses se produjo un incremento al 28,7%, y una reducción a los 6 meses al 27,6%. Adicionalmente, en el grupo NA, la abundancia de *Proteobacteria* varió en un intervalo reducido posterior al nacimiento, obteniendo un valor al primer día del 28,1%, una leve disminución al 22,4% en el tercer día, un incremento luego del mes al 25,4% y a los 3 meses aumentó hasta el 31,2 %. Luego, a los 6 meses se observó una disminución al 27,9 %, que estuvo cerca de los valores reportados en el grupo AA durante ese mismo tiempo.

A nivel de género, la abundancia relativa de *Acinetobacter* en el grupo AA fue más alta a los 3 días con un valor de 0,86% y en el grupo NA al primer día

con 1,41%. Luego de 3 días, la abundancia de *Acinetobacter* se redujo de manera gradual en los dos grupos, principalmente en el grupo AA.

En ambos grupos, la abundancia relativa de *Prevotella* fue mayor en el día uno alcanzando un valor en el grupo AA de 1,20% y en el grupo NA de 9,42%. Luego, los 3 días se redujo a 0,03% en el grupo AA y a 0,01% en el grupo NA. Al mes, las cantidades de *Prevotella* en el grupo AA disminuyeron al extremo más bajo de 0,0%, mientras que aumentó al 0,07% en el grupo NA. En ambos grupos, los valores fueron menores a los 3 meses (AA 0,00%, NA 0,01%) e incrementaron a los 6 meses hasta 0,05% en el grupo AA y 7,15% en el grupo NA.

Por otro lado, *Escherichia/Shigella* evidenciaron una similar tendencia en ambos grupos en el transcurso del tiempo, con un mayor nivel en el primer día tanto en el grupo AA con 46,52% y en el grupo NA con 17,57%. Se produjo al mes una disminución progresiva hasta el nivel más inferior (AA 9,08%, NA 4,94%), y luego incrementó sucesivamente en el grupo AA hasta el 23,06%, y en el grupo NA al 19,90%. Después de los 6 meses del nacimiento, la relativa abundancia de *Escherichia/Shigella* en el grupo AA fue mayor que en el grupo NA.

La relativa abundancia de *Bifidobacterium* fue menor en el día 1 (AA 3,81%, NA 3,22%) e incrementó levemente a los 3 días (AA 9,53%, NA 9,07%). Así mismo, se produjo un aumento al mes en el grupo AA hasta el 14,58% y en el grupo NA al 20,55%; y a los 3 meses alcanzo en el grupo AA el 15,93% y el 28,79% en el grupo NA. A los 6 meses, aunque hubo una leve reducción en el grupo NA (19,69%) aún era más elevada que en el grupo AA (17,57%).

En relación con las *Pseudomonas*, la abundancia fue más elevada en el día uno (AA 0,08%, NA 1,43%), y luego se redujo progresivamente. Luego de 3 días, la abundancia relativa fue muy baja en un promedio de < 0,01%.

Aunque esta microbiota manifiesta diferentes especies dominantes en la leche materna en ambos grupos de estudio, la relativa abundancia microbiana de lactantes que recibieron lactancia materna exclusiva no mostró cambios significativos entre los grupos AA y NA al mismo tiempo. A excepción de las especies de bifidobacterias, la abundancia bacteriana restante en la microbiota

intestinal no evidenció un aumento gradual en el transcurso del tiempo, sino mostró fluctuaciones.

Nance et al. (2020) realizaron una revisión no sistemática de información publicada en torno a variables de “alergias alimentarias” y “microbioma” comprendida entre los años 2000 y 2020, empleando la base de datos PubMed. De esta manera, incluyeron metaanálisis, ensayos controlados aleatorios, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas en inglés.

Mediante esta investigación evidenciaron el papel de la microbiota en las alergias alimentarias, y recalcan diversos factores que influyen en la composición bacteriana normal, estos factores incluyen genética, interacciones materno-fetales, modo de entrega, tipo de alimentación y uso de antibióticos. Estiman que antecedentes familiares negativos de atopia, parto vaginal, calostro, leche materna y la no administración de antibióticos en las primeras etapas de vida se catalogan protectores contra las alergias alimentarias. Por el contrario, antecedentes de atopia en la familia, parto por cesárea, alimentación con fórmula y administración de antibióticos en etapas tempranas constituyen factores de riesgo para el desarrollo de AA.

Sostienen que los desequilibrios en el eje microbiota-huésped desencadenan la degeneración de la tolerancia inmune a los antígenos alimentarios, lo que conlleva a patologías alérgicas. Generalmente, la microbiota influye en la tolerancia alimentaria mediante la liberación microbiana de metabolitos y expresión de componentes celulares.

La descripción cualitativa y cuantitativa microbiana medidas de manera directa en lactantes con y sin AA han otorgado evidencia de diferencias en la microbiota intestinal de pacientes con AA. Así pues, los autores consideraron para su revisión un estudio de 141 niños de edades comprendidas entre 3 y 16 meses de cinco establecimientos diferentes en Estados Unidos, cuyo enfoque principal era determinar los microbiomas intestinales de lactantes alérgicos al huevo y controles sanos. Los 66 niños que presentaban alergia al huevo evidenciaron una abundancia de especies de las familias Lachnospiraceae y Streptococcaceae, en tanto que en los controles sanos hubo un enriquecimiento de Leuconostocaceae.

A nivel terapéutico, no recomiendan el uso habitual de probióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas, salvo el caso del eccema en situaciones de alto riesgo en los lactantes. Sin embargo, resaltan una posible eficacia del uso de trasplante de microbiota fecal (TMF). De manera que, valoraron estudios en los que se observó que el trasplante de heces extraídas de lactantes humanos sanos y su consecuente transferencia a un modelo murino con AA brindó protección contra la anafilaxia posterior a la exposición del alérgeno. Además, en otro estudio evidenciaron efectos preventivos y terapéuticos en la AA tras el uso de bacterioterapia compuesta por cepas de Clostridiales con la presencia o no de cinco cepas de Bacteroidales.

Akagawa y Kaneko (2022) basan su revisión en un análisis acerca de los factores que influyen en la microbiota intestinal y las características de la disbiosis en lactantes que presentan patologías alérgicas en base a últimos estudios. A su vez, presentan una hipótesis que postula una conexión entre la disbiosis y la aparición de enfermedades alérgicas, y discuten métodos preventivos y terapéuticos.

Dentro de sus estudios recopilados, uno de ellos comparó la microbiota intestinal de 36 neonatos conforme a su modo de parto, mediante la recolección de muestras fecales luego de 4 días del nacimiento a través de la secuenciación del ARNr 16S. Se obtuvo un incremento en la abundancia de bacterias que pertenecen a los órdenes Enterobacteriales y Bacteroidales, y una disminución de especies de Lactobacillales y Bacillales en los neonatos nacidos por parto vaginal a diferencia de los nacidos por cesárea. Esto precisamente porque las bacterias que pertenecen a los órdenes Bacteroidales y Enterobacteriales comprenden bacterias que habitan en la zona vaginal o intestinal, en tanto que Bacillales y Lactobacillales implican bacterias que se localizan en la cavidad bucal o en la piel.

Con el fin de examinar la influencia de la administración de antibióticos en la microbiota intestinal en lactantes, se analizaron estudios en los que se administraron ceftriaxona y cefditoren por vía oral e intravenosa en el transcurso de la fase aguda por infección urinaria durante 7 días. La diversidad de la microbiota intestinal experimentó una reducción significativa, con un índice de

Shannon de 3,0 antes de la administración de antibióticos en contraste con el 1,2 posterior al uso de estos. De esta manera, Lactobacillales constituyeron aproximadamente el 80% de la abundancia general.

Con respecto a la hipótesis de los autores acerca de cómo la disbiosis podría dar lugar a la aparición de patologías alérgicas, mencionan que múltiples factores, incluidos el parto por cesárea y la administración de antibióticos, desencadenan una disbiosis determinada por menores cantidades de BPAB, lo que genera una reducción de las concentraciones de ácido butírico a nivel intestinal. Esta reducción conlleva a la inhibición de la distinción de células T vírgenes en Treg. De manera que, la disminución de células Treg afecta el potencial del sistema inmune para impedir elevadas respuestas inmunes, lo que da lugar a la aparición de alergias. Así pues, esta hipótesis la sustentan por un estudio que demostró una disminución en el número de alérgenos sensibilizados por lactantes con muestras fecales ricas en ácido butírico a los 18 meses de edad.

Para la prevención de las alergias alimentarias en lactantes, consideraron un metaanálisis acerca de la eficacia de los probióticos empleados a gestantes o lactantes, lo que determinó que en ninguno de los dos se presentaban resultados favorables.

Sin embargo, resaltan que los prebióticos pueden ser más factibles debido a que estos son más seguros y de fácil acceso, dado que son principalmente alimentos. Además, el TMF es otra alternativa para cambiar radicalmente la microbiota intestinal. No obstante, no se dispone de evidencia suficiente para recomendar su uso como una alternativa preventiva o terapéutica debido al riesgo de graves infecciones.

Lee y sus colaboradores (2020) en su artículo de revisión reflejan conocimientos recientes acerca del rol de la microbiota intestinal en la AA, la repercusión de factores ambientales y estrategias preventivas y terapéuticas que implican a la microbiota intestinal.

En primer lugar, los autores evidencian la composición de la microbiota intestinal dependiendo del tipo de AA. Reportan que en la APLV se presenta una disminución de Clostridia, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria y

Ruminococcaceae y una abundancia de Enterobacteriaceae, Veillonella, Lactobacillaceae y Alistipes. La alergia al huevo se caracteriza por un aumento de Lachnospiraceae, Streptococcaceae y Leuconostocaceae, y una disminución de Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria. Otras alergias como la de frutos secos, trigo, soya y mariscos evidencian aumentos de Oscillibacter valericigenes, Lachnoclostridium bolteae, Faecalibacterium, Veillonella, y disminución de Bacteroidetes, Citrobacter, Oscillospira, Lactococcus, Dorea y Akkermansia.

Se resalta el papel clave de los ácidos grasos en la promoción de la tolerancia inmunológica hacia antígenos inofensivos y prevención de la inflamación. La producción de AGCC, principalmente butirato como resultado de la actividad digestiva de la microbiota intestinal, favorece el metabolismo de la vitamina A induciendo a su vez la actividad de aldehído deshidrogenasa (ALDH) en CD103+ en los ganglios linfáticos mesentéricos y aumentando las cantidades de células Treg, además, pueden asociarse a los receptores acoplados a proteína G (GPR, por sus siglas en inglés), como GPR43 o GPR109 que detectan metabolitos, lo que facilita la función tolerogénica de CD103+ y genera defensa contra las alergias alimentarias.

De manera general, destacan el rol de los filos Bacteroidetes y Firmicutes en la patogénesis de la AA. Los autores consideran estudios en los que se evidencia una menor abundancia de Bacteroidetes en lactantes con alergias alimentarias en comparación con controles sanos, en relación con esto, un estudio en murinos demostró que Bacteroides fragilis, perteneciente al filo Bacteroidetes, era capaz de generar polisacárido A, lo que incrementa el potencial supresor de las células Treg y favorece una mayor producción de IL-10 a raíz de las células T Foxp3+. Firmicutes, productor de butirato, contribuye en la reducción de la inflamación mediante la supresión de HDAC.

Por ende, los autores vinculan todas estas alteraciones a factores de riesgo que modifican y reducen la diversidad microbiana y favorecen el desarrollo de alergias alimentarias, así pues, reportan que estas se presentan con mayor probabilidad en lactantes nacidos por cesárea, aquellos que han recibido antibióticos, alimentados con fórmula, duración breve de la lactancia materna y

la introducción de dietas altas en grasas y bajas en fibras en la alimentación complementaria.

Por otro lado, en relación con las estrategias de prevención y tratamiento, evidenciaron estudios que valoran los posibles beneficios de los probióticos, prebióticos, simbióticos y TMF.

Referente a los probióticos, encontraron que en estudios murinos se ha podido observar la reducción de respuestas alérgicas hacia la leche de vaca tras la intervención con *Lactobacillus rhamnosus*. Sin embargo, evidenciaron en otro estudio que la administración de esta misma cepa probiótica en la desensibilización alérgica al maní mostró un débil efecto. Debido a que estos estudios son realizados en modelos murinos, los autores resaltan que se requieren más estudios acerca de la intervención con probióticos y validar estos hallazgos en humanos.

Respecto al uso de prebióticos, un estudio en animales informó que el cacao puede usarse en la desensibilización alérgica debido a que ejerce mecanismos como el aumento de células receptoras de linfocitos T gamma-delta ($\text{TCR}\gamma\delta^+$, por sus siglas en inglés) y $\text{CD103}^+\text{CD8}^+$ y disminución en los niveles de células $\text{CD62}^+\text{CD4}^+$ y $\text{CD62}^+\text{CD8}^+$ a nivel de los ganglios linfáticos mesentéricos.

Otra de las estrategias prometedoras que se mencionan para regenerar el ecosistema intestinal y disminuir las respuestas de la AA es la suplementación simbiótica que abarca la mezcla prebiótica de fructooligosacáridos (FOS) con la cepa *Bifidobacterium breve* M-16V, perteneciente al grupo de probióticos. En un estudio mediante el uso de esta alternativa se observó un aumento de la abundancia relativa de *Bifidobacterium* en lactantes con APLV.

En cuanto a la implementación del TMF, manifiestan que su uso puede restaurar la heterogeneidad bacteriana y orientar a la resolución de los síntomas. De esta manera, incluyeron en su investigación un estudio que valora el papel del TMF en la atenuación de la colitis alérgica infantil a través del restablecimiento de la variedad de la microbiota intestinal.

Yang y sus colaboradores (2022) desarrollaron un estudio de revisión con el fin de aportar información acerca del vínculo entre la microbiota intestinal y la

AA, los mecanismos inmunológicos que participan en la producción de estas alergias y el papel de los probióticos en su terapéutica.

Para sustentar la relación entre la microbiota intestinal y la AA, los autores toman en cuenta diversos estudios en los que se ha utilizado la secuenciación de ARNr 16S para evidenciar diferencias en la composición de la microbiota fecal entre lactantes alérgicos y sanos. Los resultados demostraron una abundancia de *Clostridium sensu stricto*, *Anaerobacter* y *Veronococcus* en aquellos con AA, mientras que *Bacteroides*, *Clostridium XVIII*, *Dorea* y *Akkermansia* mostraron una reducción.

En base al papel de metabolitos de la microbiota intestinal, mencionan que los AGCC participan en la regulación del homeostasis sistémica inmunológica y de la mucosa intestinal, al igual que la IgA intestinal. Así pues, estudios han evidenciado que el acetato favorece las respuestas de la IgA mediadas por el GPR43, asimismo, el acetato produce un incremento en la acetilación del promotor Foxp3 suprimiendo HDAC9 e intensifica la producción de células Treg para la resolución de patologías alérgicas. Adicionalmente, el GPR109 es clave para la estimulación de células Treg mediadas por el butirato e IL-18 en el establecimiento de la tolerancia inmunológica hacia los alérgenos alimentarios. El ácido butírico genera mecanismos protectores como la producción de mucinas y de péptidos antimicrobianos, y niveles superiores de la expresión de proteínas de uniones estrechas que refuerzan la barrera epitelial a nivel intestinal.

La producción de AB secundarios por parte de las bacterias intestinales conforman un factor esencial al regular la tolerancia de la mucosa intestinal y producir la distinción de las células Treg a través de la inhibición de las propiedades inmunoestimuladoras de las CD. En la revisión de otros estudios, encontraron que los derivados de los AB secundarios desempeñan un papel en la regulación de ciertos aspectos propios en las respuestas de las células T. Se observó que aquellos lactantes que presentaban alergias a los alimentos tenían una disminución en el número de células Treg y receptor huérfano relacionado con ácido retinoico gamma-t (ROR γ t, por sus siglas en inglés), debido a una producción inadecuada de metabolitos de los AB secundarios en la microbiota

intestinal, en tanto que aquellos metabolitos están vinculados con la diferenciación de células ROR γ T Treg.

Otro de los aportes que mencionaron fue que el aumento en la abundancia de Ruminococcaceae (filo Firmicutes), al igual que otras especies dominantes, puede reestructurar la diversidad microbiana normal mediante los procesos metabólicos del metano y glicerolípidos ocasionando un desequilibrio, provocando así una reacción alérgica dependiente de IgE.

Con relación a la suplementación probiótica, consideran que varios estudios han reportado que el uso de *Lactobacillus rhamnosus* fomenta el aumento de Lachnospiraceae y Ruminococcaceae, las cuales son cepas productoras de butirato; esto propone que los probióticos pueden incrementar la cantidad de microbios promotores de tolerancia y favorecer la tolerancia inmunológica a los alérgenos alimentarios. Sin embargo, destacan que, aunque la mayor parte de los estudios han revelado que los probióticos contribuyen en la prevención y regulación de la AA, numerosos resultados de estas investigaciones muestran inconsistencias e inestabilidades.

En otro estudio realizado por Wang y sus colaboradores (2022), de una cohorte de 202 parejas de madres y sus neonatos a término, se seleccionaron 68 pares; de ellos a 24 niños se les diagnosticó AA dentro del año, mientras que 44 niños no presentaron manifestaciones alérgicas. Para el estudio se recolectaron antes del parto 65 muestras de heces maternas y 253 muestras en los lactantes en cinco momentos posteriores al nacimiento. Las muestras fecales fueron analizadas a través de secuenciación del gen 16S rRNA.

En las muestras maternas, la abundancia relativa en relación con filo fue mayor tanto para Bacteroidetes (AA 46,29%, NA 51,94%) como para Firmicutes (AA 42,09%, NA 38,44%). La abundancia relativa de Bacteroidetes y Proteobacteria en los grupos AA y NA no varió con el tiempo; no obstante, se observó una desigualdad en la abundancia de Actinobacteria en diversos momentos en los grupos AA y NA, mientras que Firmicutes difirió en varias ocasiones en el grupo NA.

La abundancia de Actinobacteria fue semejante en el primer día (AA, 2,97%; NA, 4,81 %) y al tercer día (AA, 10,62 %; NA, 11,32 %) y se incrementó

progresivamente al mes con valores de 12,57% en el grupo AA y 18,43% en el grupo NA; y a los 3 meses alcanzó en 18,36% en el grupo AA y el 27,74% en el grupo NA. Al contrario, a los 6 meses la abundancia de Actinobacteria se redujo inesperadamente en el grupo NA obteniendo el 16,96%, mientras que en el grupo AA continuó incrementando hasta el 19,32%.

La abundancia de Firmicutes aumentó de manera gradual desde el día 1 reportando el 31,46% en el grupo AA y el 33,90% en el grupo NA; y al tercer día alcanzó en el grupo AA el 45,26% y en el grupo NA el 44,83%. Después de alcanzar un aumento significativo en el día 3, se produjo un descenso al mes representando el 35,43% en el grupo AA y 34,49% en el grupo NA; y a los 3 meses el 28,90% en el grupo AA, y 20,59% en el grupo NA. Posteriormente, a los 6 meses se evidenció un aumento de Firmicutes en el grupo NA con un valor representativo de 25,45%; sin embargo, en el grupo AA siguió reduciéndose constantemente hasta llegar a 21,27%.

A nivel género en las muestras maternas, Bacteroides evidenció una proporción mayor abarcando en el grupo AA el 35,28% y en el grupo NA el 37,88%; seguido de Prevotella con el 6,41% en el grupo AA y 12,59% en el grupo NA; y Escherichia/ Shigella en el grupo AA representado por el 5,56% y en el grupo NA por 3,94%. Otros géneros que fueron superiores en el grupo AA en comparación al grupo NA incluyeron: Clostridium XIVa que abarcó el 4,04% en el grupo AA y el 1,96% en el grupo NA; Faecalibacterium, 4,11% en el grupo AA y 3,37% en el grupo NA; Parabacteroides evidenció el 4,63% en el grupo AA y 2,25% en el grupo NA; y Ruminococcus en el grupo AA representó el 2,83% y en el grupo NA el 1,89%. Aquellos géneros que estuvieron más aumentados en el grupo NA fueron Rosaburia (NA, 3,86%; AA, 2,90%), Dialister (NA, 2,16%; AA, 1,90%), y Megamonas (NA, 1,59%; AA, 0,14%).

En las muestras de los lactantes, el análisis taxonómico demostró que la microbiota fecal en los primeros seis meses está compuesta especialmente por especies que pertenecen a los géneros Bacteroides, Escherichia/Shigella, Bifidobacterium y Streptococcus.

La proporción de Bacteroides fue la más elevada, y su abundancia incrementó progresivamente dentro del primer mes posterior al nacimiento

reportando el 21,9% en el grupo AA y el 17,9% en el grupo NA; disminuyó a los 3 meses llegando al 12,9% en el grupo AA y 11,8% en el grupo NA; y a los 6 meses volvió a aumentar alcanzando en el grupo AA el 25,4% y en el grupo NA el 16,7%.

La cantidad de *Escherichia/Shigella* en el día 1 fue del 37,5% y 28,3%, disminuyó a 10,7% y 9,3% al mes, e incrementó de manera gradual a 27,1% y 22,8% a los 6 meses en los grupos AA y NA, respectivamente.

La proporción de *Streptococcus* en el día 1 fue mayor en el grupo AA con un valor de 6,1% en comparación con el grupo NA que presentó el 2,6%; el día 3 alcanzó su valor más elevado con cantidades semejantes en ambos grupos, 18,35% en el grupo NA y 18,36% en el grupo AA. Luego, disminuyó su proporción sucesivamente al mes con valores de 12,13% en el grupo AA y 13,09% en el grupo NA; a los tres meses, el grupo AA evidenció el 1,49% y el grupo NA el 5,91%; y a los seis meses disminuyó hasta el 0,73% en el grupo AA y al 1,26% en el grupo NA.

La proporción de *Bifidobacterium* aumentó de manera gradual en el transcurso del tiempo, lo que fue diferente de lo evidenciado para otras especies dominantes. La proporción más baja fue el día 1, representando en el grupo NA el 3,5% y en el grupo AA el 2,9%. El tercer día se produjo un incremento progresivo y alcanzó su valor más elevado, alcanzando en el grupo AA el 5,61% y en el grupo NA el 8,33%; continuó incrementando al mes presentando el 10,4% en el grupo AA y el 17,17% en el grupo NA; y finalmente a los 6 meses, la proporción retornó a 17,98% en el grupo AA y 17,08% en el grupo NA.

Un análisis más minucioso acerca de las variaciones en las distintas microbiotas intestinales de lactantes demostró que *Parvimonas* y *Holdemanía* sólo fueron observados en la microbiota de meconio, en tanto que, *Lactococcus* solo se observó el primer día, tercer día y luego al mes; sin embargo, no hubo cambios significativos entre ambos grupos. La abundancia relativa de *Clostridium XIVa* fue la más inferior en el día 1, y luego incrementó y disminuyó en el transcurso del tiempo. En conjunto, la relativa abundancia de *Clostridium XIVa* en el grupo NA fue menor que en el grupo AA; sin embargo, no se evidenciaron diferencias considerables entre ambos grupos en cada momento.

Así pues, los autores sostienen que el transporte materno del género *Holdemania* durante el último trimestre predijo considerablemente la ausencia de alergias alimentarias en los lactantes. Además, reportan que la abundancia de *Actinobacteria* y *Firmicutes* fluctúa de manera dinámica durante las primeras etapas de vida, lo que puede ser favorable para prevenir alergias alimentarias. En las muestras recopiladas se evidenció que en el grupo NA hubo un aumento significativo de bacterias productoras de AGCC, principalmente BPAB, incluidas *Roseburia*, *Anaerotruncus*, *Ruminococcus* y *Erysipelotrichaceae*, las cuales pueden tener un protector efecto contra la AA.

Jensen et al. (2022) para su revisión sistemática realizaron una búsqueda bibliográfica de artículos más recientes en la base de datos Pubmed, utilizando en su búsqueda palabras claves como “microbiota gastrointestinal” “alergias alimentarias” y “trasplante de microbiota fecal”.

Uno de los objetivos de búsqueda era evidenciar la composición microbiana tanto en lactantes con AA como en controles sanos. De manera general, en la mayoría de los estudios considerados por los autores, observaron que existía una mayor abundancia de *Firmicutes* y *Proteobacteria*, y una menor abundancia de *Bacteroidetes* en los lactantes con AA en comparación con los NA. No obstante, algunos estudios revelaron una disminución de *Firmicutes* en la microbiota intestinal de aquellos lactantes con AA, lo que puede sugerir un papel protector de este filo en el desarrollo de alergias alimentarias.

En los resultados de la búsqueda respecto al uso de TMF, se evidencia un posible efecto prometedor debido a que varios estudios reportaron que la transferencia microbiana de lactantes sin AA a ratones con ausencia de gérmenes los respaldaba contra las respuestas alérgicas. Sin embargo, sostienen que debido al limitado número de estudios sobre esta opción terapéutica existen aún inconsistencias en el tema.

Bai et al. (2022) en su artículo de revisión plasman información acerca de las características de la microbiota intestinal en lactantes con AA, así como también el papel de probióticos y prebióticos en la misma.

Mediante la revisión de datos de diversos estudios, constatan que aquellos lactantes con alergias alimentarias a alérgenos como maní, nueces, leche, sésamo y huevo mostraron en gran parte una reducción de la abundancia

relativa de Bacteroidetes y Proteobacteria, en cambio Actinobacteria y Firmicutes evidenciaron un enriquecimiento. Entre los microorganismos particulares del filo Firmicutes que presentaron mayor abundancia fueron *Faecalibacterium*, *Oscillobacter valericigenes* y *Lachnoclostridium bolteae*.

De la misma forma, demostraron diferencias entre la diversidad microbiana intestinal en lactantes con APLV de tipo IgE y no IgE. Se evidenció que en aquellos lactantes con alergia de ambos tipos manifestaron un aumento de Bacteroides, sin embargo, en la de tipo no IgE se presentó un aumento adicional de *Listeria*.

En cuanto a medidas terapéuticas, estudios revisados en base al papel de los prebióticos indican que la suplementación con fructooligosacáridos (FOS) disminuye las manifestaciones alérgicas agudas y la desgranulación de mastocitos posterior a la exposición, además debilita la estimulación de las respuestas de citoquinas Th2 a nivel intestinal al modular la temprana activación de las células T CD4+ vírgenes.

Con respecto a los probióticos, los autores realizaron un análisis de varios estudios que evaluaron la eficacia de los probióticos, específicamente con la cepa *Lactobacillus rhamnosus* en lactantes con APLV. Los resultados de manera general se basaron en la obtención de la tolerancia a la edad de 12-24 meses, en la que se evidenció un aumento de producción de los niveles de butirato fecal y mejora de los síntomas gastrointestinales.

Por último, los autores proponen que el empleo combinado de probióticos y prebióticos puede ejercer un rol sinérgico en el tratamiento de este tipo de alergias.

Shi y sus colaboradores (2022) realizaron una revisión en la que sustentan los mecanismos que participan en el desarrollo de la AA y su relación con la microbiota intestinal, además, indagaron acerca de las estrategias terapéuticas. Se encontró que la microbiota intestinal regula la AA mediante ciertos mecanismos. La microbiota mantiene la homeostasis de la barrera intestinal a través de su composición y funcionalidad, debido a que bacterias comensales inducen el desarrollo de IL-22 la cual actúa como citoquina protectora de barrera para disminuir la permeabilidad intestinal a las proteínas de los alimentos.

Adicionalmente, la microbiota intestinal contribuye a la protección contra

el desarrollo de AA a través de la regulación de la inmunidad tipo 2, fomento de la tolerancia inmune y modulación de las poblaciones de basófilos. Con relación a esto, numerosos estudios han evidenciado que los desencadenantes microbianos inducen la vía TLR lo que favorece la activación de CD103+ y la consecuente secreción de IL-10 e IL-27 que a su vez estimula las células T CD4+ promoviendo el desarrollo de IL-10, lo que puede inhibir la inmunidad tipo 2, mientras que la secreción de TGF- β puede limitar la diferenciación y reproducción de las células Th2.

A su vez, los autores resaltan el papel de los metabolitos procedentes de la microbiota intestinal en la patogénesis de la AA. Unos de los principales metabolitos son los AGCC, los cuales se han observado en menor cantidad en lactantes con AA en contraste con el grupo NA. Los resultados indican que los AGCC pueden reforzar la función de la barrera epitelial y ajustar la respuesta inmune al suprimir las HDAC en diversas células, tales como células B, Treg y mastocitos, e inducir receptores como GPR41, GPR109 y GPR43 en las células epiteliales.

Por otro lado, otros estudios enfatizan acerca del triptófano proveniente de la microbiota intestinal, el cual favorece el mantenimiento de la función de la barrera epitelial y la maduración del sistema inmune mediante el estímulo del receptor de aril hidrocarburo.

En esta revisión, estudios demostraron que la suplementación con probióticos puede incrementar la abundancia de BPAB, al igual que los niveles de AGCC y derivados del indol. No obstante, aunque estos estudios sustentan la probable eficacia de que cepas probióticas específicas como *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus helveticus* presentan una posible influencia en la AA, en otros estudios no se han evidenciado aparentes resultados favorables e inclusive existe un probable riesgo por el empleo de ciertos patógenos oportunistas.

A nivel de los prebióticos, se resalta el papel de los OLM. Uno de los estudios demostró que el 2-fucosilactosa, el más abundante de los OLM, atenuó la inflamación alérgica al incrementar la expresión de TGF- β , IL-10 e interferón gamma en murinos sensibilizados a la β - lactoglobulina.

Además, en relación con los simbióticos, un estudio reveló que la

administración de un simbiótico compuesto por la cepa probiótica *Bifidobacterium breve* M-16V y prebióticos como galactooligosacáridos y FOS pueden disminuir la reacción alérgica mediante la disminución de la desgranulación de los mastocitos en la mucosa intestinal en aquellos ratones estudiados.

4.2. REPORTAR SESGOS

En la presente investigación se detectó riesgo de sesgo en los estudios de cohortes, debido a que las muestras de estudio con alergias alimentarias fueron muy pequeñas.

4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

4.3.1. Resultados del Objetivo Específico 1

De los 10 estudios que se incluyeron en la siguiente revisión, se identificaron mediante los dos estudios de cohortes los posibles factores que influyen en el desarrollo de alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal.

Referente al modo de entrega, el 74,3% de lactantes con alergias alimentarias nacieron por parto vaginal mientras que el 25,7% por cesárea.

Con relación al uso de antibióticos, el 80% de lactantes alérgicos no reportaron uso de estos mientras que el 20% sí.

El 25,7% de los pacientes estudiados tuvo contacto con mascotas, en cuanto el 74,3% no.

Aquellos alérgicos que tenían hermanos comprendían el 28,6%, en tanto que, aquellos que no tenían representaban el 71,4%.

Los lactantes alérgicos que fueron amamantados exclusivamente después del nacimiento abarcaron el 77% y los lactantes con alimentación mixta comprendían el 23%.

La duración de la lactancia materna después de los 6 meses se registró en el 12,5% de alérgicos. Aquellos lactantes alimentados con leche materna por un periodo menor a los seis primeros meses de vida comprendían el 87,5%.

Por su parte, el inicio de la alimentación complementaria antes de los 6 meses en los lactantes con AA representó el 40%. Por el contrario, los que

iniciaron la alimentación complementaria después de los 6 meses se evidenciaron en un 60%.

A nivel de factores maternos se reportó que el 80 % de las madres de los pacientes alérgicos eran primigrávidas y el 20% no lo eran. La presencia de síntomas alérgicos se evidenció en el 65,7% de madres de lactantes con AA y el 34,3% no evidenciaban.

4.3.2. Resultados del Objetivo Específico 2

De los 10 estudios revisados se analizó la información documentada y se determinaron los mecanismos que producen alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal.

Las alteraciones de la microbiota intestinal, como la presencia de determinados microorganismos oportunistas, pueden generar antígenos alimentarios relativamente degradados, originando fragmentos proteicos inmunogénicos que alteran la barrera mucosa de una manera más eficaz que aquellos antígenos no digeridos parcialmente. Después de que los antígenos alimentarios se incorporan a la lámina propia y son detectados por las CD, atraen genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II que respaldan la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como IL-6, IL-12 e interferón gamma. La liberación de citocinas derivadas de células epiteliales intestinales, como linfopoyetina del estroma tímico, IL-25 e IL-33, tras la exposición al alérgeno y el consecuente daño tisular, inician la respuesta inmunitaria de las células Th2 y conllevan al desarrollo de AA.

Las interacciones entre los microorganismos y los metabolitos microbianos, como AGCC, AB y triptófano, y la respuesta inmune del huésped son probablemente el mecanismo por el cual los microorganismos influyen en la AA. Los estudios han demostrado que los AGCC modulan las alergias alimentarias activando los GPR, inhibiendo la actividad de HDAC y fortaleciendo la protección de la barrera del epitelio intestinal.

Los AGCC, como el butirato, representan un factor importante para impulsar la tolerancia inmunológica hacia antígenos inofensivos e impedir la inflamación. Esta tolerancia se favorece gracias al incremento de los porcentajes de células Treg, ya que las reducciones de estas afectan el potencial del sistema inmunológico para eliminar las excesivas respuestas inmunes, lo que da como

resultado la presencia de enfermedades alérgicas. Otro de los beneficios de los AGCC son la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 β , IL-6 e IL-17, y también el incremento de la producción de mediadores antiinflamatorios, tales como la IL-10.

Una menor cantidad de BPAB como *Clostridium*, *Roseburia*, y *Faecalibacterium*, pertenecientes al filo Firmicutes, dan como resultado una reducción en las concentraciones intestinales de ácido butírico. Sin embargo, uno de los artículos mencionaba que una mayor cantidad de Ruminococcaceae, perteneciente al filo Firmicutes, puede provocar una reacción alérgica mediada por IgE debido a su capacidad para modificar las vías metabólicas del metano y glicerolípidos y alterar el entorno microbiano del huésped.

Por otra parte, una abundancia de Bacteroidetes fomenta el papel supresor de las células Treg y el aumento de los niveles de IL-10 de las células T Foxp3+. Otro de los géneros implicados en la patogénesis de la AA es *Holdemania*, anaerobio grampositivo propio de la familia Erysipelotrichaceae, el cual está vinculado en el catabolismo de la mucina, que puede inducir el deterioro de la barrera intestinal y producir una reacción sistémica inflamatoria luego de haberse incorporado a la mucosa intestinal.

4.3.3. Resultados del Objetivo Específico 3

Se analizaron los 10 artículos seleccionados para recopilar datos epidemiológicos acerca de los tipos de alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal.

Del total de lactantes con AA, el 60% eran de sexo masculino mientras que el 40% femenino. El 94,3% eran hijos de madre de etnia Han y el 5,7% correspondían a otras etnias no identificadas.

En base al mecanismo inmunológico específico relacionado, las alergias alimentarias se pueden dividir en tres grupos: alergias mediadas por IgE, no mediadas por IgE o mixtas; IgE y no IgE.

Las alergias alimentarias dependientes de IgE son las más prevalentes en países occidentales, observándose su mayor frecuencia en niños menores de dos años.

El 90% de las alergias de tipo alimentario son provocadas por los “ocho grandes”, en los que se incluye la leche de vaca, huevo, pescado, crustáceos,

frutos secos, soya, maní y trigo. Además de estos alérgenos mencionados, en los últimos años se han reportado más casos de alergias a frutas, especialmente a las de la familia Rosaceae como manzanas, fresas y uvas.

En todo el mundo, las APLV y las alergias al huevo abarcan las dos más habituales, y la tercera depende del sitio geográfico, como la alergia al maní en Estados Unidos, la alergia al trigo en Alemania y Japón, y en Israel la alergia al sésamo. Así pues, se considera que la prevalencia de estas ha aumentado durante la última década, y se estima que en los países occidentales hasta el 25% de los adultos la reportan. Sin embargo, cuando este tipo de alergia son diagnosticadas mediante pruebas como provocación oral, las estimaciones documentadas de prevalencia son mucho más bajas: aproximadamente el 2% de los adultos y el 8% de los lactantes tienen una AA.

4.3.4. Resultados del Objetivo Específico 4

De los 10 estudios seleccionados para la presente revisión sistemática se analizaron algunas alternativas referentes a medidas terapéuticas actuales en el manejo de las alergias alimentarias en lactantes con disbiosis intestinal.

De manera general, algunos autores plantean que el uso de probióticos en la prevención y tratamiento de la AA se centra en beneficios como el mantenimiento del balance de las células Th1/Th2, aumento de la función y consolidación del equilibrio de la barrera intestinal.

La cepa probiótica que se reportó como la más usada en los diferentes estudios revisados fue *Lactobacillus rhamnosus*. Sin embargo, la mayoría de los estudios sostienen, por su parte, que la administración de probióticos en las AA es controversial ya que pueden no ser la alternativa ideal en el tratamiento y no recomiendan su uso rutinario. Así pues, algunos de los autores destacan limitaciones como: la carga bacteriana en la administración oral es pequeña en relación con la cantidad presente en la microbiota intestinal, obstaculizando la residencia estable de éstas a nivel del colon; además, el efecto del suplemento probiótico es particular de la cepa y puede encontrarse modificado según el estilo de vida del individuo; e incluso el uso de este puede producir un aumento del grado de disbiosis. Ante esto, los autores coinciden en que se necesita más evidencia para validar los posibles beneficios terapéuticos.

Por otro lado, los resultados evidenciados en base al uso de prebióticos

indican que estos pueden ser más accesibles debido a que se encuentran en alimentos, adicional a esto, se han reportado efectos como la posible supresión de respuestas inflamatorias lo que conduce a la reducción de síntomas alérgicos. En la mayoría de las investigaciones, los más utilizados de este tipo de suplemento son los FOS.

Con respecto a los simbióticos, que constituye la mezcla de un probiótico más un prebiótico, los más implementados han sido la combinación de *Bifidobacterium breve* M-16V y FOS.

Otra de las alternativas terapéuticas estudiadas en los últimos años es el TMF, aunque la valoración de su eficacia se centra en estudios en murinos. Uno de los estudios menciona que el uso de bacterioterapia TMF que contiene cepas de Clostridiales con la presencia o no de cinco cepas de Bacteroidales sirve tanto para la prevención y tratamiento de la AA. Sin embargo, aunque otros de los estudios demuestran que esta terapia puede restaurar la diversidad de la microbiota intestinal y contribuir a la resolución de los síntomas de las alergias alimentarias, los autores manifiestan resultados limitantes y sugieren que se necesitan más estudios que avalen su implementación adecuada en aquellos lactantes con AA.

4.3.5. Resultado Global del proyecto según el Objetivo General

En base a los resultados obtenidos, se ha determinado que la disbiosis intestinal en lactantes influye en el desarrollo de alergias alimentarias. Uno de los aspectos más característicos que se evidenciaron fueron los cambios cualitativos y cuantitativos a nivel de la composición de la microbiota intestinal de lactantes alérgicos en comparación con controles sanos.

Se han propuesto diversos mecanismos que participan en la patogénesis de esta en lactantes con disbiosis intestinal. Principalmente, alteraciones relacionadas en base a la cantidad y variedad de la microbiota intestinal pueden afectar la barrera mucosa, provocar una disminución en la liberación de metabolitos microbianos como AGCC y evitar respuestas inmunitarias al facilitar el paso de antígenos alimentarios, lo que a su vez conlleva la activación de mecanismos inmunológicos como la producción de citoquinas proinflamatorias, supresión de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y reducción de células Treg al suprimir la diferenciación de estas, estos mecanismos acompañado a otros procesos afectan el potencial del sistema inmunológico y favorecen el desarrollo de enfermedades alérgicas como las de tipo alimentario.

CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los hallazgos de esta investigación evidencian que la disbiosis intestinal en lactantes desempeña un papel relevante en la génesis de alergias alimentarias, concordando con lo reportado en estudios previos.

En primer lugar, la microbiota intestinal se ve afectada por diversos factores que conllevan en su alteración. En los estudios de revisión obtenidos, la mayoría de los autores coinciden en que principales factores como dieta materna inadecuada, modo de entrega por cesárea, la alimentación con leche de fórmula y la administración de antibióticos tanto a la madre durante la gestación como en los lactantes influyen en la diversidad microbiana y el desarrollo de alergias alimentarias. Sin embargo, en los lactantes de los estudios de cohortes considerados se manifestaron contradicciones acerca de lo mencionado anteriormente, debido a que la mayoría de los lactantes con AA habían nacido por parto vaginal, no reportaron administración de antibióticos y habían recibido lactancia materna exclusiva, por lo cual, los factores predisponentes para el desarrollo de disbiosis y alergias alimentarias en ellos pudieron haber sido el contacto con mascotas, la presencia de hermanos mayores y una duración prolongada de la lactancia materna después de los primeros seis meses de vida, ya que estos factores estuvieron presentes en porcentajes considerables en aquellos lactantes alérgicos.

En sentido global, los principales cambios que se determinaron respecto a la diversidad microbiana en los lactantes alérgicos a alimentos fueron una disminución de especies del filo Bacteroidetes y un aumento en la abundancia relativa de especies de Firmicutes. Sin embargo, algunas especies de este último filo, como *Clostridium* se consideran productoras de butirato, uno de los ácidos grasos principales que se catalogan como reguladores de la AA. De este modo, en los lactantes alérgicos participantes de los estudios de cohorte se evidenciaron muchas fluctuaciones a nivel cualitativo y cuantitativo de la microbiota intestinal durante las cinco muestras tomadas en diferentes períodos desde el nacimiento, no obstante, en aquellos controles sanos se pudo evidenciar una abundancia significativa de BPAB, lo que sugiere el efecto protector de estas contra la AA.

Los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal participa en la

regulación del desarrollo de alergias alimentarias se producen mediante: el efecto de la microbiota intestinal a nivel de la barrera mucosa, función inmunitaria y a través de la producción de metabolitos microbianos derivados de sus diversas especies. Así pues, cuando se producen alteraciones sobre esta, las funciones inmunitarias se ven afectadas y conllevan al desarrollo de alergias alimentarias.

En cuanto a las estrategias terapéuticas, las modalidades de suplementación como los simbióticos, que incluyen la mezcla de prebióticos y probióticos, parecen ser una mejor alternativa que la administración individual de estas. Sin embargo, aún se presentan controversias respecto a la administración conjunta o individual.

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

La disbiosis intestinal en los lactantes constituye un factor determinante en el desarrollo de alergias alimentarias, provocando así un gran impacto sobre la calidad de vida de aquellos lactantes que las padecen, lo cual a su vez altera su sistema inmunológico para la predisposición de otras patologías.

La participación de diversos factores que intervienen en la disbiosis intestinal en los lactantes y su consecuente producción de alergias alimentarias, tales como modo de parto, tipo de alimentación, administración de medicamentos como antibióticos y entorno familiar; afectan de una u otra manera la diversidad microbiana, produciendo alteraciones de la respuesta inmunológica del organismo mediante diversos mecanismos que dan como resultado el desarrollo de alergias alimentarias.

A nivel terapéutico, las estrategias se centran en la suplementación con probióticos, prebióticos, simbióticos y TMF. Aunque algunos estudios evidencian resultados significativos y prometedores en torno a su posible eficacia tanto para la prevención y tratamiento de alergias alimentarias en los lactantes, se necesitan más estudios que sustenten con más certeza la eficacia debido a las limitaciones que se presentan.

6.2. Recomendaciones

La presente investigación nos deja como aprendizaje la importancia de la microbiota intestinal durante las primeras etapas de vida y como esta puede ser alterada por distintos factores, favoreciendo el desarrollo de patologías como las alergias alimentarias, que a su vez repercuten en la calidad de vida del lactante.

Recomendamos, a partir del presente trabajo, incentivar a los profesionales de la salud en la educación continua y actualizada sobre la microbiota intestinal, sus funciones y aquellas alteraciones en su diversidad que pueden repercutir en el funcionamiento normal del organismo.

Sugerimos actuar sobre aquellos factores de riesgo modificables en la población materno-infantil. En general, aconsejamos fomentar el parto vaginal cuando sea posible, la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis

meses de vida y valorar el riesgo-beneficio acerca del uso de antibióticos para mantener un equilibrio de la microbiota intestinal.

Finalmente, recomendamos a la sociedad médica-científica realizar estudios en humanos en cohortes más amplias acerca de la composición de la microbiota intestinal en lactantes con alergias alimentarias, los mecanismos que participan y se relacionan entre estas, así como también seguir valorando la eficacia de las diversas estrategias terapéuticas como el uso de probióticos, prebióticos y TMF.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agyemang, A., & Nowak-Wegrzyn, A. (2019). Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 57(2), 261–271. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8722-z>
- Akagawa, S. & Kaneko, K. (2022). Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergology International*, 71(3), 301–309. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.02.004>
- Arbolea, S., Saturio, S., & Gueimonde, M. (2022). Impact of intrapartum antibiotics on the developing microbiota: a review. *Microbiome Research Reports*, 1(3), 22–22. <https://doi.org/10.20517/mrr.2022.04>
- Bai, J., Zhao, X., Zhang, M., Xia, X., Yang, A., & Chen, H. (2022). Gut microbiota: A target for prebiotics and probiotics in the intervention and therapy of food allergy. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(11), 3623–3637. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2133079>
- Ballart, M., Monrroy, H., Iruretagoyena, M., Parada, A., Torres, J. & Espino, A. (2020). Esofagitis eosinofílica: diagnóstico y manejo. <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n6/0717-6163-rmc-148-06-0831.pdf>
- Burgos, F., Herrero, T., Martínez, J., Tabacco, O., & Vinderola, G. (2022). Immunomodulation properties of biotics and food allergy in pediatrics. Inmunomodulación con bióticos y alergia alimentaria en pediatría. *Archivos argentinos de pediatría*, 120(4), 274–280. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.274>
- Calvani, M., Anania, C., Caffarelli, C., et al. (2020). Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *PubMed*, 91(11-S), e2020012–e2020012. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-s.10316>
- Camacho, J., Rusinky Pinilla, L., Salazar Peña, D., et al. (2020). Microbiota intestinal en pediatría. *Revista Repertorio de Medicina Y Cirugía*, 30(2), 109–117. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1100>
- Canani, R., Caffarelli, C., Calvani, M., et al (2022). Diagnostic therapeutic care pathway for pediatric food allergies and intolerances in Italy: a joint position paper by the Italian Society for Pediatric Gastroenterology

- Hepatology and Nutrition (SIGENP) and the Italian Society for Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). *the Italian Journal of Pediatrics/Italian Journal of Pediatrics*, 48(1).
<https://doi.org/10.1186/s13052-022-01277-8>
- Carbonell & Wang, J. (2019). Diagnosis and Management of Food Allergy. *Pediatric Clinics of North America/the Pediatric Clinics of North America*, 66(5), 941–954. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.002>
- Castañeda, C. (2021). Microbiota intestinal y los primeros 1000 días de vida. *Revista Cubana de Pediatría*. 2021;93(3):e1382.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2021/cup213k.pdf>
- Chen Y., Zhao, X., Moeder, et al (2021). Impact of Maternal Intrapartum Antibiotics, and Caesarean Section with and without Labour on Bifidobacterium and Other Infant Gut Microbiota. *Microorganisms*, 9(9), 1847–1847. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091847>
- Chen, Y., Lu, Y., Wang, T., Wu, J., & Yu, B. (2023). Changes in Gut Microbiota at 1-60 Days in 92 Preterm Infants in a Neonatal Intensive Care Unit Using 16S rRNA Gene Sequencing. *Medical Science Monitor*, 29.
<https://doi.org/10.12659/msm.941560>
- Connor, T. & Bäumler, A. (2019). Dysbiosis: from fiction to function. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology/American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 317(5), G602–G608. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00230.2019>
- Del Refugio Morfin Maciel, B. M., & Álvarez Castelló, M. (2023). Factores de riesgo para padecer alergia alimentaria [Risk factors for food allergy]. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*, 70(4), 214–221. <https://doi.org/10.29262/ram.v70i4.1329>
- Del Río, B., Saucedo, O. & Pimentel, J. (2021). Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. *Deleted Journal*, 67(3).
<https://doi.org/10.29262/ram.v67i3.741>
- Hidalgo, M., Pernalet, K., Mejía Cruz, E., et al (2023). *Pediatría Integral Sumario Editorial Pediatría Integral. Informe anual 2022 Alérgenos ambientales y prevención de las enfermedades alérgicas Alergia e intolerancia a la proteína de leche de vaca Alergias alimentarias*

mediadas y no mediadas por IgE Rinoconjuntivitis alérgica Enfermedad eosinofílica del tracto esófago-gastro-intestinal. Retrieved May 14, 2024, from https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2023/03/Pediatria-Integral-XXVII-2_WEB-ACREDITADA.pdf#page=31

- Jensen, C., Marie Fagervik Antonsen, & Gülen Arslan Lied. (2022). Gut Microbiota and Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Food Allergies: A Systematic Review. *Microorganisms*, 10(10), 1904–1904. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101904>
- Labrosse, R., Graham, F., & Jean-Christoph Caubet. (2020). Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients*, 12(7), 2086–2086. <https://doi.org/10.3390/nu12072086>
- Lee, K. H., Song, Y., Wu, W., Yu, K., & Zhang, G. (2020). The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clinical and Molecular Allergy*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00120-x>
- Ma, D., & Zhu, R. (2024). Low-dose oral immunotherapy in immunoglobulin E-mediated food allergies. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1321863>
- Ma, G., Shi, Y., Meng, L., Fan, H., Tang, X., Luo, H., Wang, D., Zhou, J., & Xiao, X. (2023). Factors affecting the early establishment of neonatal intestinal flora and its intervention measures. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1295111>
- Mehaudy, R., Jáuregui, M. B., Vinderola, G., Guzmán, L., Martínez, J., Orsi, M., & Parisi, C. (2022). Cow's milk protein allergy; new knowledge from a multidisciplinary perspective. *Alergia a la proteína de la leche de vaca; nuevos conocimientos desde una visión multidisciplinaria*. *Archivos argentinos de pediatría*, 120(3), 200–206. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.200>
- Mennini, M., Fierro, V., Giovanni Di Nardo, Pecora, V., & Fiocchi, A. (2020). Microbiota in non-IgE-mediated food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 20(3), 323–328. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000644>

- Montaha, A., Sarhan, L., Alshrouf, M. A., & Said, Y. (2023). Perspectives on Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy in Pediatrics: A Review of Current Evidence and Guidelines. *Journal of Asthma and Allergy*, Volume 16, 279–291. <https://doi.org/10.2147/jaa.s284825>
- Moriki, D., Francino, M., Koumpagioti, D., Boutopoulou, B., Rufián, J., Priftis, K., & Douros, K. (2022). The Role of the Gut Microbiome in Cow's Milk Allergy: A Clinical Approach. *Nutrients*, 14(21), 4537–4537. <https://doi.org/10.3390/nu14214537>
- Nance, C. L., Deniskin, R., Diaz, V. C., Paul, M., Anvari, S., & Anagnostou, A. (2020). The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Children*, 7(6), 50–50. <https://doi.org/10.3390/children7060050>
- Naranjo, I., Naranjo, A., Beltrán, A. & Dávila, R. (2021). *Dysbiosis and Intestinal Permeability: Causes and Effects of Altering Normal Intestinal Flora*. ESPOCH Congresses: The Ecuadorian Journal of S.T.E.A.M., 1(6), 66–79. DOI 10.18502/epoch.v1i6.9640
- Navia, L., Ignorosa, K., Zárate, F., Cervantes, R., Toro, E., Cadena, J. & Ramírez, J. (2020). Microbiota gastrointestinal y su relación con la alergia. *Act Pediatr Méx.* 2020;135-147. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apm203d.pdf>
- Notarbartolo, V., Carta, M., Accomando, S., & Giuffrè, M. (2023). The First 1000 Days of Life: How Changes in the Microbiota Can Influence Food Allergy Onset in Children. *Nutrients*, 15(18), 4014–4014. <https://doi.org/10.3390/nu15184014>
- Poto, R., Fusco, W., Emanuele Rinninella, et al (2023). The Role of Gut Microbiota and Leaky Gut in the Pathogenesis of Food Allergy. *Nutrients*, 16(1), 92–92. <https://doi.org/10.3390/nu16010092>
- Reyes-Pavón, D., Jiménez, M., & Salinas, E. (2020). Fisiopatología de la alergia alimentaria. *Deleted Journal*, 67(1), 34–53. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i1.731>
- Reynolds, H. M., & Bettini, M. L. (2023). Early-life microbiota-immune homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1266876>
- Rojó, I., Diego Ballesteros González, & Karen, A. (2023). Alergia alimentaria no

- mediada por IgE. *Deleted Journal*, 70(4), 269–279.
<https://doi.org/10.29262/ram.v70i4.1338>
- Sarmiento, B. (2022). Microbiota intestinal en la salud humana. *Revista Cubana de Medicina*, 61(3), -.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000300015
- Shi, J., Wang, Y., Cheng, L., Wang, J., & Raghavan, V. (2022). Gut microbiome modulation by probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics: a novel strategy in food allergy prevention and treatment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–17.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2160962>
- Tapiainen, T., Pirjo Koivusaari, Brinkac, L., et al (2019). Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Scientific Reports*, 9(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-46964-5>
- Torres, P. (2023). Pruebas cutáneas (Skin Prick Test) en alergia alimentaria | Revista Alergia México. *Revistaalergia.mx*.
<https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/1310/2092>
- Vandenplas, Y., Carnielli, V. P., J Ksiazek, M Sanchez Luna, N Migacheva, Mosselmans, J. M., Picaud, J. C., M Possner, Singhal, A., & M Wabitsch. (2020). Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition*, 78, 110812–110812. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110812>
- Wang, S., Wei, Y., Liu, L., & Li, Z. (2022). Association Between Breastmilk Microbiota and Food Allergy in Infants. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.770913>
- Wang, S., Zhang, R., Li, X., Gao, Y., Dai, N., Wei, Y., Liu, L., Xing, Y., & Li, Z. (2022). Relationship between maternal–infant gut microbiota and infant food allergy. *Frontiers in Microbiology*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.933152>
- Wang, Z., Achal, R., White, J., Wang, X., & Shin-Yi Lee Marzano. (2020). Comparing Gut Microbiome in Mothers' Own Breast Milk- and Formula-Fed Moderate-Late Preterm Infants. *Frontiers in Microbiology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00891>

- Yang, H., Qu, Y., Gao, Y., Sun, S., Wu, R., & Wu, J. (2022). Research Progress on the Correlation between the Intestinal Microbiota and Food Allergy. *Foods*, *11*(18), 2913–2913. <https://doi.org/10.3390/foods11182913>
- Zubeldia, E., Barker T., Mera, L., Bazire, R., Cabrera, P., Ubeda, C., Barber, D., Francino, M., Rojo, D., Ibáñez, M., Sandín, & Perez, M. (2023). Further Insights into the Gut Microbiota of Cow's Milk Allergic Infants: Analysis of Microbial Functionality and Its Correlation with Three Fecal Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(11), 9247– 9247. <https://doi.org/10.3390/ijms24119247>

ANEXOS

Tabla 1.

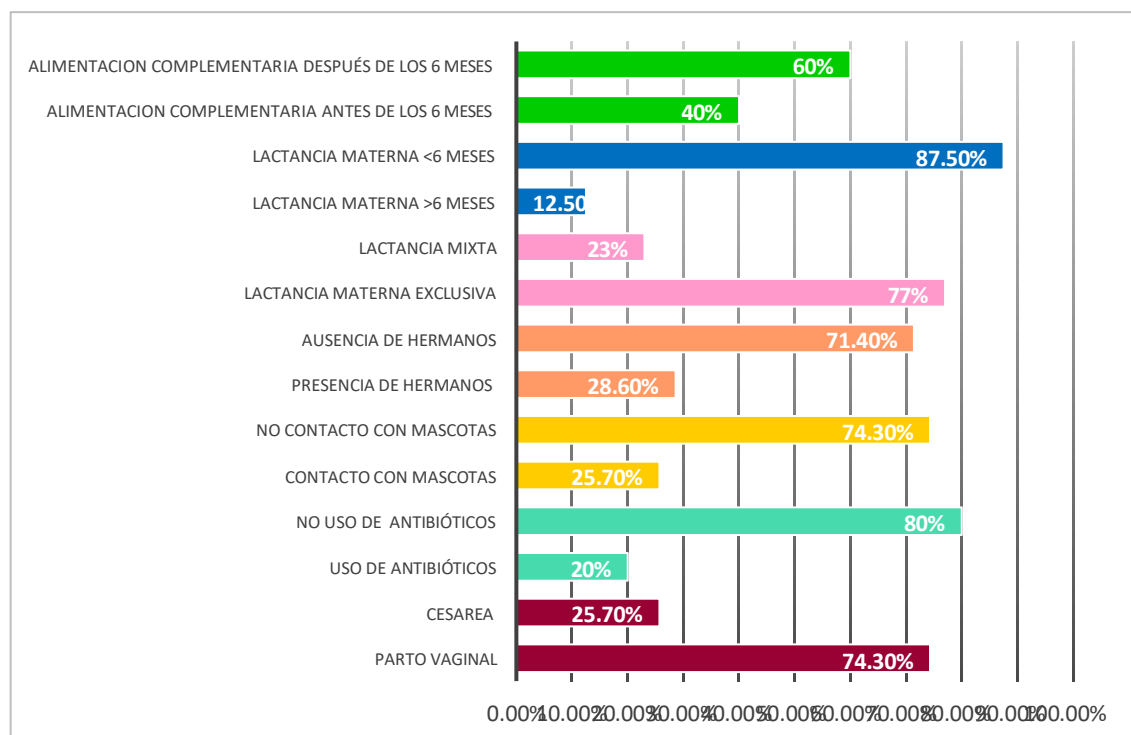
Principales Filos asociados en la patogenia de alergias alimentarias, con algunas de sus familias y géneros.

Filo	Familia	Generos
Bacteroidetes	Bacteoidaceae	Bacteroides
	Prevotellaceae	Prevotella
	Flavobacteriaceae	Flavobacterium
	Rikenellaceae	Alistipes
Firmicutes	Clostridiaceae	Clostridium
	Lactobacillaceae	Lactobacillus
	Streptococcaceae	Streptococcus
	Staphylococcaceae	Staphylococcus
	Bacillaceae	Bacillus
	Ruminococcaceae	Ruminococcus, Oscillospira
	Lachnospiraceae	Lachnospira, Roseburia, Blautia, Dorea
	Veillonellaceae	Veillonella

Fuente: Elaboración propia

Figura 1.

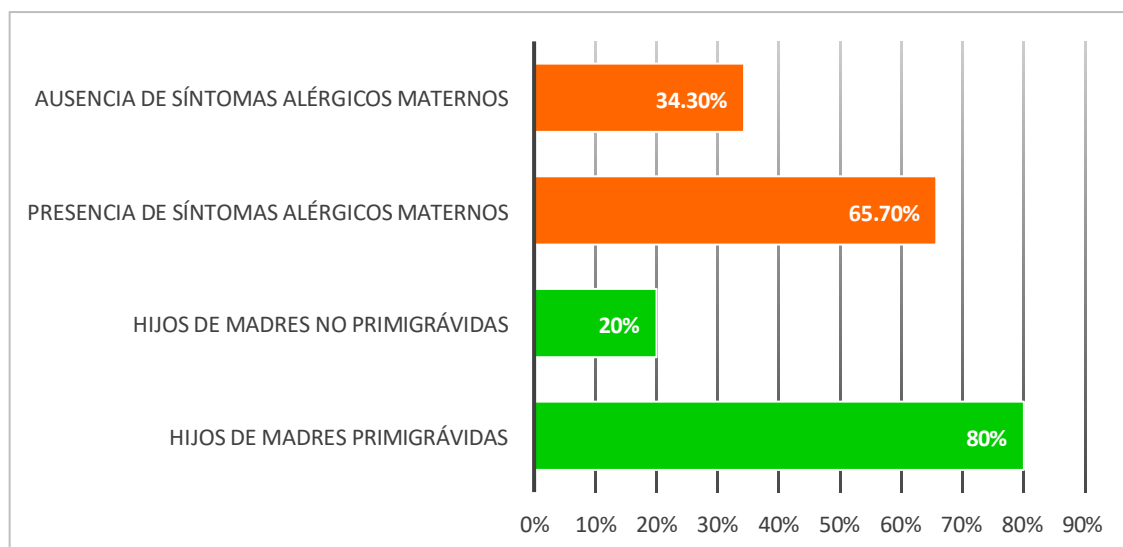
Factores de riesgo evidenciados en los lactantes con alergias alimentarias



Fuente: Elaboración propia

Figura 2.

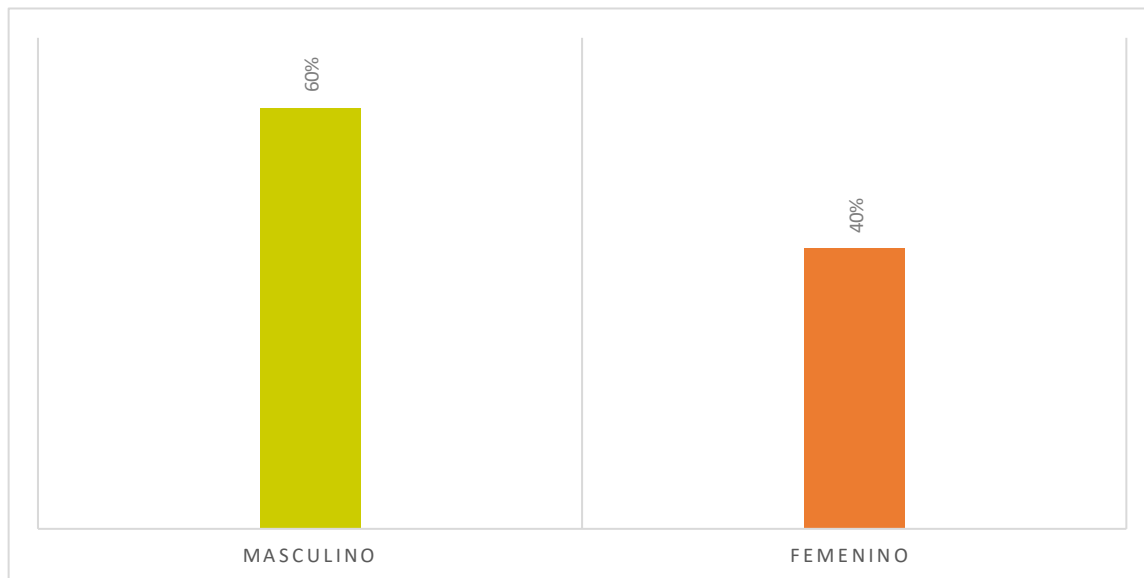
Factores de riesgo maternos vinculados en los lactantes con alergias alimentarias



Fuente: Elaboración propia

Figura 3.

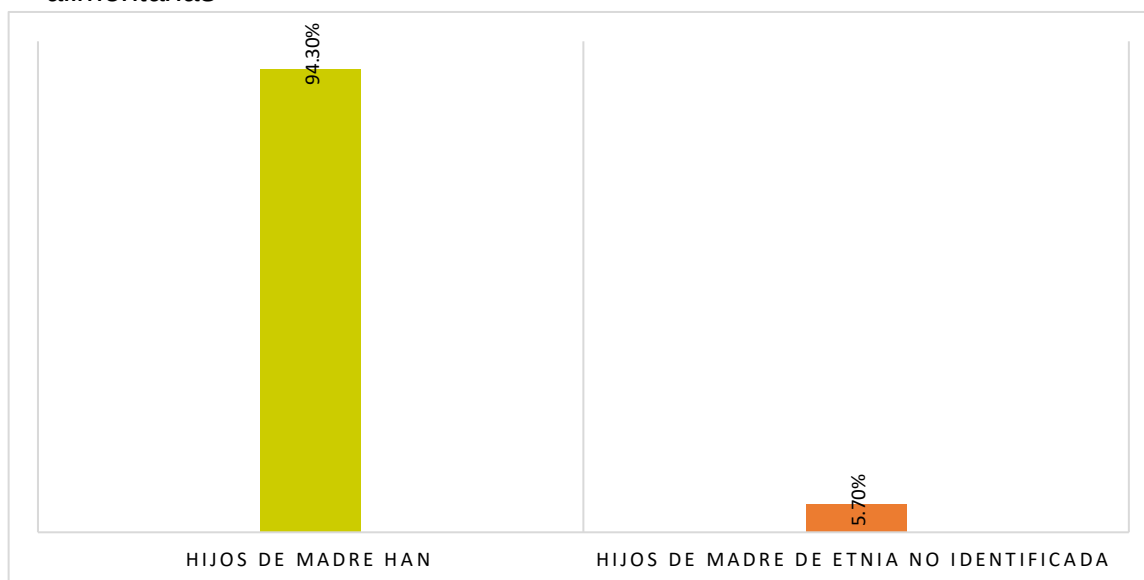
Estimación porcentual del sexo en los lactantes con alergias alimentarias



Fuente: Elaboración propia

Figura 4.

Representación de la etnia materna de aquellos hijos con alergias alimentarias



Fuente: Elaboración propio