

ARTÍCULO ORIGINAL

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

Dr. J. Rolando Figueroa Anzueto

ABSTRACT.

Following healthy eating patterns is important for pregnant and lactating women for a number of reasons. Increasing calories and nutrient intake is necessary to support the growth and development of the baby and maintain the health of the mother. Having access to a healthy dietary pattern before and during pregnancy will improve pregnancy outcomes. In addition, following a healthy diet plan before and during pregnancy as well as while breastfeeding has the potential to influence the health of mother and child in successive stages of life.

Pregnancy and breastfeeding are special stages in a woman's life and nutrition plays a vital role before, during and after these stages in maintaining the health of the mother and her child. Consideration should be given to achieving and maintaining a healthy weight before pregnancy, gaining weight during pregnancy as recommended, and returning to a healthy weight after the postpartum period.

Events that occur in the early stages of life play an important role in the development of chronic diseases. It is recognized that diet and lifestyle during pregnancy are crucial determinants for modulating the microbiota of the offspring, through a vertical transfer from the dysbiotic maternal environment. In addition, intestinal colonization is maximized in the first two years of life through the type and timing of feeding of the newborn.

INTRODUCCION.

Seguir patrones alimentarios saludables es importante para las mujeres embarazadas y lactantes por diversas razones. Incrementar

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



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

- Ginecologo y Obstetra, AGOG-FACOG
- Expresidente de la Asociacion de Obstetricia y Ginecologia de Guatemala.
- Comunicaciones al correo: jrfigueroamd@gmail.com
- Marzo 2021.

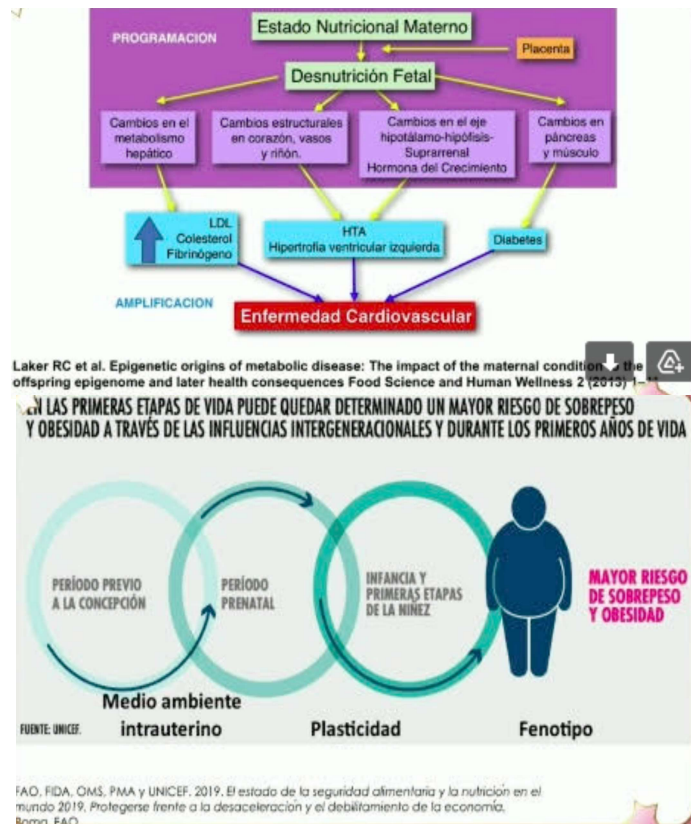


Los eventos que ocurren en las primeras etapas de la vida juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas. Se reconoce que la dieta y el estilo de vida durante el embarazo son determinantes cruciales para modular la microbiota de la descendencia, a través de una transferencia vertical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

Microbiota alterada, afecta a largo plazo desde temprano

Microbioma intestinal neonatal varía por dieta, edad gestación, sexo y otras mas

Influencia intergeneracional determinada por programación nutricional temprana



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

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



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

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

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

Además, se sabe que la exposición materna durante el embarazo a varias sustancias químicas ambientales induce perturbaciones en la composición del microbioma gastrointestinal. Entre estas sustancias, se encuentran los disruptores endocrinos (EDC, en inglés), como los ftalatos, el bisfenol y el hidroxipireno, que se pueden encontrar en revestimientos textiles resistentes al agua y al aceite, utensilios de cocina antiadherentes, revestimientos para recipientes de alimentos, abrillantadores para suelos, espumas contra incendios y productos industriales. Los tensioactivos son una clase de contaminantes obesogénicos sospechosos que persisten en el medio ambiente y en los seres humanos. También se han detectado EDC en muestras de sangre del cordón umbilical,

lo que sugiere que la exposición comienza prenatalmente y que las exposiciones a EDC en la vida temprana pueden perturbar los sistemas neuroendocrinos involucrados en el crecimiento, el metabolismo energético, el apetito, la adipogénesis y la homeostasis glucosa-insulina promoviendo el desarrollo de la obesidad infantil. Después de este primer periodo, la composición microbiana intestinal continúa evolucionando hasta la edad de 2-3 años. Estos primeros años representan “una ventana de oportunidad” para la modulación microbiana, influenciada por el periodo de alimentación complementaria, la transición gradual de la alimentación infantil a base de leche al destete y los alimentos sólidos, que suele ocurrir entre los 6 y los 24 meses.

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

Embarazo días 0-270:

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

La microbiota vaginal juega un papel clave en la colonización del bebé al nacer durante el parto vaginal normal. Sin embargo, la evidencia emergente también sugiere que los microbios en el tracto vaginal pueden interactuar con el feto en desarrollo, lo que afecta el crecimiento prenatal y la duración del embarazo. Las infecciones vaginales, más comúnmente vaginosis bacteriana, representan una ruta importante de transmisión para que los patógenos

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

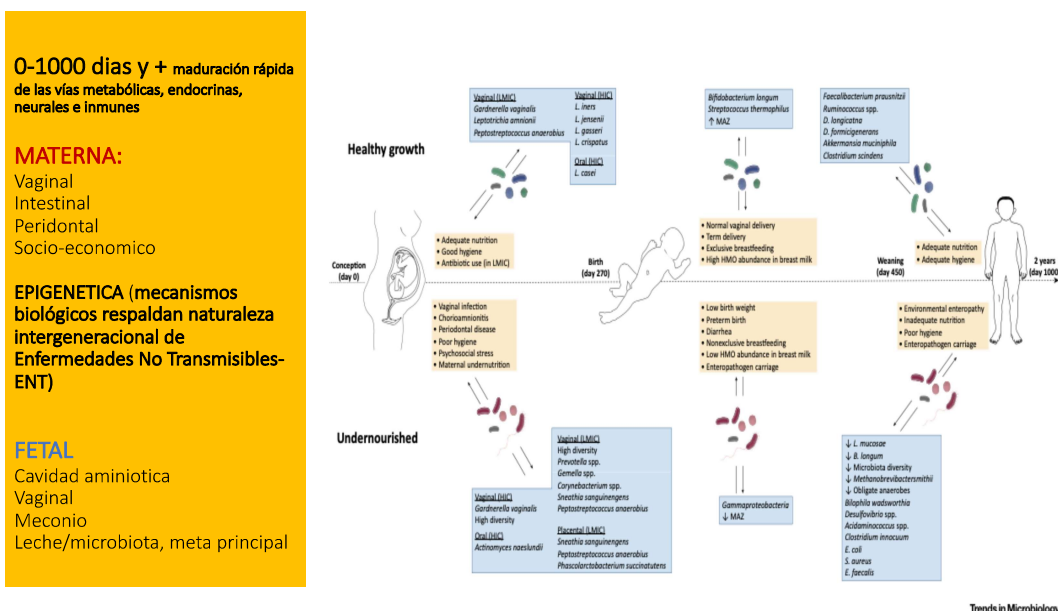
La atención posnatal es la atención individualizada que se brinda para satisfacer las necesidades de una madre y su bebé después del parto. Aunque el período posnatal no es complicado para la mayoría de las mujeres y los bebés, la atención durante este período debe abordar cualquier variación de la recuperación esperada después del nacimiento. Para la mayoría de las mujeres, los bebés y las familias, el período posnatal termina de 6 a 8 semanas después del nacimiento. Sin embargo, para algunas mujeres y bebés, el período posnatal debe extenderse para satisfacer sus necesidades. Esto es particularmente importante cuando una mujer o un bebé ha desarrollado complicaciones y sigue siendo vulnerable a resultados

adversos. Por ejemplo, esto podría incluir mujeres que tienen redes de apoyo deficientes, que han desarrollado una infección posnatal u otro problema de salud que continúa afectando su vida diaria, o mujeres que están en riesgo de problemas de salud mental o problemas de apego infantil.

Infancia: días 270 a 450

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

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



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

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

Intergeneracionalidad de microbioma

Microbioma maduro está dominado por especies capaces de degradar glicanos, mucina y carbohidratos complejos, producción de ácidos grasos de cadena corta.

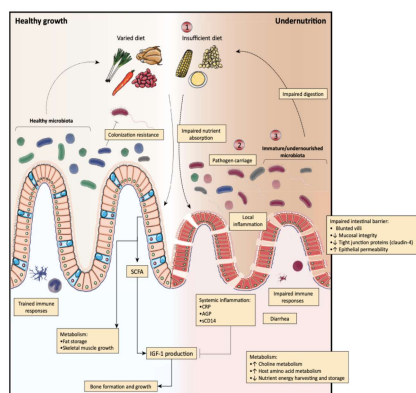
Herencia intergeneracional

Reversibles en una generación

Reproducibles introduciéndolas a dieta

Terapias dirigidas a microbiota

Microbiota maternal altera crecimiento



Maduración de la microbiota intestinal sana

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

Leche materna y maduración temprana de la microbiota intestinal

La sucesión microbiana en los recién nacidos prematuros parece ser rescatada por la lactancia materna [21], lo que sugiere un papel esencial de la leche materna en el ensamblaje normal de la microbiota infantil. Además, el crecimiento también es significativamente mayor en los lactantes amamantados en comparación con los lactantes prematuros alimentados con fórmula después del alta hospitalaria [22]. Por lo tanto, se pueden mejorar las vías de crecimiento y desarrollo. La leche materna alberga una microbiota diversa, que varía según el peso materno y el modo de parto, y entre las poblaciones, pero se caracteriza más comúnmente por *Proteobacteria* (principalmente *Pseudomonas*), *Staphylococcus* y *Streptococcus*, y tiene una composición distinta al microbioma cutáneo, oral e intestinal [23, 24].

No se ha investigado la relación entre la microbiota de la leche materna y el crecimiento infantil; sin embargo, estudios recientes apoyan el papel esencial de los HMO en la definición de fenotipos de crecimiento en la vida temprana. Los factores genéticos influyen en la producción de HMO, por lo que los portadores de un gen activo de la fucosiltransferasa 2 (FUT2), conocidos como secretores, producen más HMO, tanto estructuras fucosiladas como sialiladas [25]. Por tanto, el estado de secretores maternos influye en la composición de la microbiota del lactante, por lo que *Bifidobacterium* es más abundante en los lactantes de secretores maternos [26,27]. El estado de secretor materno per se no se ha asociado con el crecimiento infantil [28]; sin embargo, las HMO individuales se han asociado con el crecimiento infantil y la antropometría tanto en entornos de ingresos altos como bajos [29,30]. En una cohorte de madres e hijos de Gambia, la 30-sialilactosa se asoció positivamente mientras que la sialilacto-N-neotetraosa se asoció negativamente con la puntuación Z del peso para la edad (WAZ). Además, la difucosillacto-N-hexaosa a, lacto-N-fucopentaosa I y III se asociaron positivamente con LAZ. Dapositiva 14

Charbonneau y col. analizó los mecanismos por los cuales los HMO interactúan con la microbiota infantil para regular el crecimiento [21]. Las madres de bebés con retraso en el crecimiento en Malawi mostraron una abundancia significativamente menor de HMO en la leche materna a los 6 meses, en particular HMO sialiladas, incluida la sialilacto-N-tetraosa b, que eran las que discriminaban más el crecimiento. Los fenotipos de desnutrición se recapitularon en animales colonizando ratones y lechones libres de gérmenes con un consorcio de organismos cultivados a partir de las heces de un niño con retraso del crecimiento severo y alimentando a los animales con una "dieta malauí" subóptima. Sin embargo, complementar a los animales con oligosacáridos de leche bovina que eran estructuralmente similares a los HMO promovió el aumento de peso, la masa magra y el volumen óseo en los animales.

Los efectos del crecimiento no se observaron en animales libres de gérmenes, lo que sugiere un efecto dependiente de la microbiota. Por lo tanto, las HMO desempeñan un papel único en la formación de la microbiota infantil en la vida temprana y en la mediación del crecimiento.

Infancia días 450–1000: (6 meses a 2 años)

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

Metabolismo microbiano y del huésped

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

observó que SAM se asoció con el agotamiento de anaerobios obligados y la especie de arqueas metanogénicas *Methanobrevibacter smithii*, que parecía consistente en cinco cohortes de África y Asia [33,40,41,42]. Los autores plantearon la hipótesis de que esta disbiosis disminuye la capacidad antioxidante fecal y, por lo tanto, altera la recolección de energía de nutrientes microbianos, lo que agrava la desnutrición. Diapositiva 15

Madurez de la microbiota

Subramanian y col. analizó cuidadosamente este proceso de maduración y su papel en el crecimiento a través del desarrollo del MAZ en una cohorte de bebés de Bangladesh. *Faecalibacterium prausnitzii*, especies de *Ruminococcus* y especies de *Dorea* (*Dorea longicatna* y *Dorea formicigenerans*) se encontraban entre las especies más discriminatorias por edad entre los 6 y los 24 meses de edad en lactantes sanos [32]. Los niños con desnutrición aguda severa (SAM) (WHZ <3) exhibieron MAZ significativamente más bajo, lo que indica inmadurez de la microbiota en comparación con los niños sanos.

La maduración programada de la microbiota en la primera infancia parece influir tanto en el crecimiento lineal como ponderal. El retraso del crecimiento, definido como LAZ <2, es la forma más común de desnutrición en todo el mundo [33]. Un pequeño estudio en la India examinó la sucesión longitudinal de la microbiota infantil desde el nacimiento hasta los 2 años, informando que redujo la abundancia relativa de *B. longum* y *Lactobacillus mucosae*, además de una elevada abundancia relativa de *Desulfovibrio* spp. se asoció con el retraso del crecimiento [34]. En un análisis secundario de datos de niños de 0 a 2 años en Malawi y Bangladesh, Gough y sus colegas informaron que la reducción de la diversidad de la microbiota y el aumento de *Acidaminococcus* spp. la abundancia y las vías de fermentación de glutamato elevadas fueron predictivas de futuros déficits de crecimiento lineal [35]. Además, la caracterización en profundidad del microbioma fecal y gastrointestinal superior (duodenal y gástrico) de lactantes en la República Centroafricana y Madagascar encontró que los taxones de origen orofaríngeo estaban sobrerrepresentados en estas regiones gastrointestinales inferiores de lactantes con retraso del crecimiento. Estos hallazgos sugieren que la descompartmentación del tracto gastrointestinal ocurre en el retraso del crecimiento, por lo que los taxones orales se trasladan a regiones inferiores y pueden desempeñar un papel en los déficits de crecimiento lineal y la inflamación asociada [36].

Impacto de la microbiota en las vías endocrinas

Existe alguna evidencia de que el efecto de la microbiota sobre los fenotipos de crecimiento está mediado por una influencia indirecta sobre el eje somatotrópico. Las proteínas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR) y la glicoproteína ácida alfa-1 (AGP), que son estimuladas por la infección, están inversamente asociadas con

el IGF-1 y el crecimiento lineal [43]. Sin embargo, los ratones libres de gérmenes ganan significativamente menos peso y longitud corporal durante la lactancia en comparación con los animales criados convencionalmente [44]. Curiosamente, estos efectos se vuelven más pronunciados después del destete y en presencia de una dieta agotada y parecen atribuirse a una reducción significativa del crecimiento esquelético. El IGF-1, un mediador de los efectos de la hormona del crecimiento (GH), también se redujo significativamente en los animales libres de gérmenes, un efecto que fue más fuerte después del destete, lo que respalda el papel esencial de la microbiota en las vías de crecimiento mediadas por endocrinas. Tanto en *Drosophila* como en ratones, determinadas cepas de *Lactobacillus plantarum* restauran el crecimiento normal, la producción y actividad de IGF-1 y la sensibilidad del tejido periférico a la hormona del crecimiento [41,45], cuyo mecanismo no está claro. La evidencia reciente sugiere que los ácidos grasos de cadena corta restauran la masa ósea, el crecimiento y el IGF-1 en animales después de los déficits de crecimiento inducidos por antibióticos [15]. Por lo tanto, los productos microbianos normales de la fermentación pueden desempeñar un papel regulador en la estabilidad del eje somatotrópico y los fenotipos de crecimiento en la vida temprana, lo que puede tener implicaciones para el retraso del crecimiento y la emaciación observados en los bebés.

Disfunción entérica ambiental (DEA)

Una hipótesis atractiva que rodea los mecanismos del retraso del crecimiento sugiere que una condición denominada disfunción entérica ambiental (DEA), también llamada enteropatía ambiental, que se caracteriza por cambios subclínicos estructurales y funcionales en el intestino delgado, actúa en la supresión de las vías de crecimiento en las primeras etapas de la vida a través de la alteración de absorción de los nutrientes (a través del embotamiento de las vellosidades) e inflamación crónica [46]. Sin embargo, los datos sobre el impacto de la DEA en el retraso del crecimiento siguen siendo heterogéneos y aún no se ha establecido el papel de la microbiota en la DEA. Sin embargo, evidencia sustancial sugiere un papel esencial para la microbiota intestinal en la preparación de la integridad estructural de la barrera intestinal en la vida temprana, e informes recientes indican que la disbiosis de la microbiota en entornos de PIBM puede desencadenar DEA y, por lo tanto, desnutrición [47]. Uno de los desafíos de asociar la DEA con la microbiota es la falta de muestreo fácil de la microbiota del tracto gastrointestinal superior donde ocurre la DEA. No existe una firma de microbiota fecal característica de DEA, pero alguna evidencia apoya la sobreabundancia de *Mega-sphaera* y *Sutterella* en DEA, que también se han asociado con enfermedad celíaca y de Crohn, respectivamente [48]. Los estudios en animales han proporcionado una visión más profunda de la composición microbiana del tracto gastrointestinal superior en la DEA experimental y la desnutrición [49,50]. Hashimoto y col. informaron que la enzima convertidora

de angiotensina I (peptidil-dipeptidasa A) 2 (Ace2) regula el metabolismo de los aminoácidos, la homeostasis microbiana intestinal y la producción de péptidos antimicrobianos [51]. Enteropatía inducida por deficiencia de Ace2 en ratones en condiciones de desnutrición proteica, podría transferirse a otros animales mediante trasplante fecal y restaurarse después del tratamiento dietético con triptófano. Brown y col. desarrollaron un modelo novedoso de DEA y desnutrición mediante la secuenciación integral del rDNA 16S y el fenotipado metabólico del intestino delgado murino [52]. Un cóctel de especies de Bacteroidales no patógenas y *Escherichia coli* en combinación con una dieta desnutrida produjo déficits de crecimiento, tolerancia alterada al desafío de patógenos y rasgos característicos de la enteropatía (reducción de la altura de las vellosidades y expresión de proteínas de unión estrecha, aumento de la permeabilidad intestinal e inflamación intestinal). Las respuestas inmunitarias de las mucosas pueden desempeñar un papel esencial en la mediación de los efectos de una microbiota "disbiótica" en la DEA y la desnutrición [53]. En SAM, la inmunoglobulina A (IgA) parece dirigirse a un consorcio de especies dentro de la microbiota intestinal dominada por Enterobacteriaceae, que, si se aísla y se transfiere a ratones libres de gérmenes, induce pérdida de peso y enteropatía [54]. Los microbios con menos afinidad por IgA, o la fracción dirigida a IgA de donantes sanos, no inducen tal efecto. Por tanto, la comunicación entre la microbiota y la inmunidad parece depender del estado nutricional, que puede mediar las respuestas a la infección y el crecimiento futuro.

Intergeneracionalidad de un microbioma desnutrido

La desnutrición y las secuelas asociadas se perpetúan de generación en generación. Las madres de baja estatura tienen un mayor riesgo de tener niños con retraso en el crecimiento [31]. Gran parte de esta intergeneracionalidad puede atribuirse a modificaciones epigenéticas que perjudican el crecimiento de la descendencia. Aquí, proponemos que la intergeneracionalidad de un microbioma "desnutrido" también contribuye a los impedimentos del crecimiento entre generaciones. Se ha propuesto la transmisión intergeneracional de una microbiota disbiótica en trastornos metabólicos, incluida la obesidad [55] y en enfermedades enteropáticas como la colitis [56]. Además, los efectos deletéreos de las deficiencias de nutrientes en la microbiota intestinal, a saber, la fibra dietética, son reversibles en una sola generación, pero se vuelven en gran medida irreversibles si se reintroducen en la dieta en generaciones posteriores [57]. Por lo tanto, las extinciones microbianas inducidas por la dieta pueden ocurrir en estados de desnutrición, que se agravan entre generaciones y que contribuyen al ciclo de desnutrición intergeneracional. Diapositiva 16

Interviniendo en la microbiota desnutrida durante los primeros 1000 días y más allá

La creciente evidencia de un papel causal de la composición y función alterada de la microbiota intestinal en la desnutrición infantil justifica estudios de intervención que utilicen terapias dirigidas a la microbiota para prevenir o tratar la desnutrición. Sin embargo, el proceso cíclico de la desnutrición plantea interrogantes sobre cuál es el período más eficaz para orientar las intervenciones. Los primeros 1000 días contienen ventanas de oportunidad dentro de las cuales una microbiota alterada puede ser susceptible de intervención.

Intervenciones preventivas prenatales

La evidencia de que las interacciones huésped-microbio en el útero pueden influir en las trayectorias de crecimiento fetal e infantil plantea la posibilidad de que la manipulación de la microbiota materna durante el embarazo pueda afectar el crecimiento infantil. El tratamiento de la enfermedad periodontal materna, por ejemplo, puede reducir el riesgo de bajo peso al nacer [58]. Por el contrario, la falta de agua, saneamiento e higiene (WASH) y, por tanto, la exposición a un entorno más patógeno, se asocia con el parto prematuro y el bajo peso al nacer, lo que sugiere que las intervenciones WASH intensivas pueden mejorar el crecimiento fetal [59]. El uso de antibióticos durante el embarazo se ha asociado con el bajo peso al nacer en los países de ingresos altos [60], y con un aumento del peso al nacer, la longitud y la reducción del parto prematuro en los países de ingresos bajos y medianos, posiblemente debido a la reducción de patógenos en el tracto reproductivo femenino que estimulan el parto prematuro o PEG [61]. Además, el uso de antibióticos durante el embarazo continuó ejerciendo efectos beneficiosos sobre el crecimiento posnatal en un estudio reciente de Malawi, lo que condujo a reducciones en el retraso del crecimiento hasta los 5 años de edad [62]. El efecto de los probióticos y prebióticos sobre los resultados del parto sigue sin estar claro. La ingesta materna de probióticos durante el embarazo se ha asociado con un riesgo reducido de parto prematuro [63]. Sin embargo, un meta análisis reciente no encontró ningún efecto de los prebióticos o probióticos maternos sobre el peso al nacer u otros resultados al nacimiento [64].

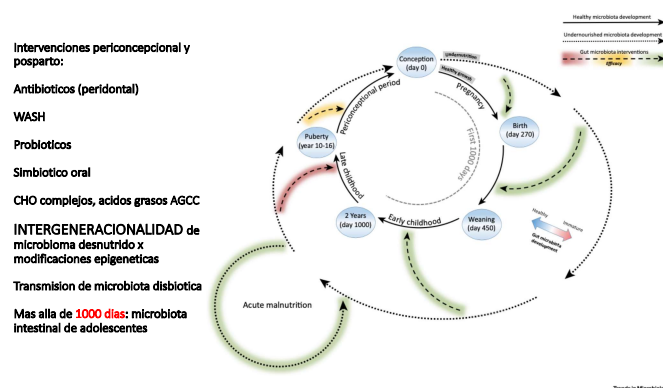
Intervenciones preventivas posparto

Un meta análisis de ensayos con antibióticos en países de ingresos bajos y medianos ha mostrado beneficios para el crecimiento lineal y ponderal, que pueden estar mediados por efectos sobre la microbiota intestinal [65]. En entornos de ingresos altos, la evidencia observacional sugiere que los probióticos pueden mejorar el crecimiento en recién nacidos prematuros o de BPN [66], pero muchas intervenciones no han logrado informar un efecto beneficioso [67]. Por el contrario, varios ensayos informan efectos positivos de los probióticos sobre el aumento de peso en niños con riesgo de desnutrición en entornos de PIBM [68-70]. Un ensayo de intervención reciente entre 4500 recién nacidos en la India informó

tasas significativamente reducidas de sepsis y muerte después de un tratamiento de 7 días con un simbiótico oral (*Lactobacillus plantarum* + fructooligosacáridos) a partir del día 2-4 de vida; la intervención también aumentó significativamente el peso en los lactantes [70]. Estos resultados se obtuvieron en una cohorte de recién nacidos a término de peso saludable y, por lo tanto, plantean la posibilidad de que tales intervenciones puedan tener un efecto aún mayor en los recién nacidos prematuros o de BPN con mayor riesgo de sepsis y desnutrición. Los carbohidratos complejos son fermentados fácilmente por la microbiota intestinal, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y otros metabolitos beneficiosos para la integridad epitelial intestinal. Las legumbres de origen local que contienen tales fibras han demostrado cierta capacidad para reducir los déficits en LAZ, potencialmente a través de la mejora de la DEA [71].

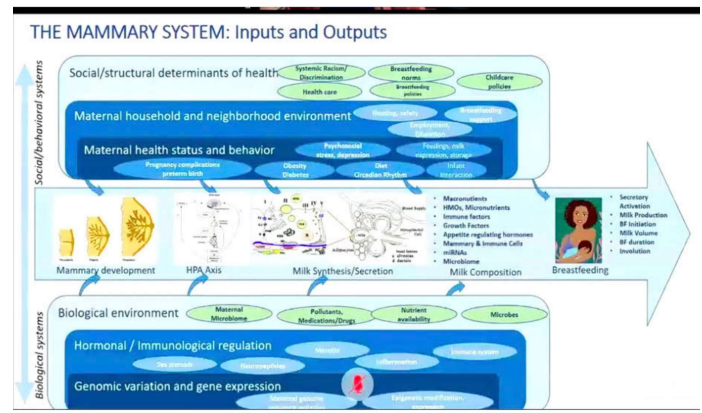
Más allá de 1000 días

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



Algunas Conclusiones.

- El ensamblaje de comunidades microbianas dentro del tracto gastrointestinal durante la vida temprana juega un papel crítico en las vías de desarrollo inmunológico, endocrino, metabólico y otras vías de desarrollo del huésped.
- Las agresiones ambientales durante este período, como la inseguridad alimentaria y las infecciones, pueden alterar esta sucesión microbiana óptima, lo que puede contribuir a déficits de crecimiento y desarrollo de por vida e intergeneracionales.
- La desnutrición está influenciada por las infecciones, el transporte de patógenos subclínicos y el impacto metabólico de las comunidades microbianas intestinales comensales "disbióticas" (microbiota intestinal) en los bebés durante los primeros 1000 días.
- El ensamblaje tardío o inmaduro de la microbiota intestinal es la base de la desnutrición aguda grave en los niños.
- La microbiota intestinal afecta el eje somatotrópico a través de la regulación de IGF-1 y la producción de hormona del crecimiento, afectando así el crecimiento.
- Existe un conocimiento emergente de la influencia de las comunidades microbianas prenatales en el crecimiento fetal y posnatal.
- La microbiota intestinal juega un papel influyente en la inflamación y la enteropatía, que pueden estar relacionadas con el retraso del crecimiento.
- Los primeros 1000 días brindan una ventana de oportunidad para modular la microbiota a través de intervenciones como la dieta, el estado de salud materno, su estatus socio-económico, su localización, sus propios antecedentes, su entorno, el control prenatal, el uso de ciertos fármacos, uso de drogas, y otras sustancias, vía del parto, lugar del parto, prácticas de alimentación infantil temprana, y otras.
- A medida que las tecnologías de secuenciación de ADN continúan experimentando rápidos avances, el conocimiento que se ha adquirido sobre la co-evolución de los seres humanos con nuestros simbioses microbianos ha aumentado enormemente.
- Podría decirse que el enfoque más urgente de este conocimiento emergente es la salud infantil mundial.
- A pesar de que las tasas de mortalidad de menores de 5 años se han reducido a la mitad desde 1990, la desnutrición sigue siendo la base del 45% de todas las muertes infantiles, y actualmente existen pocas intervenciones preventivas eficaces.
- Una cuarta parte de los niños menores de 5 años en todo el mundo sufren retraso en el crecimiento y, debido al crecimiento de la población, está aumentando el número absoluto de niños con retraso en el crecimiento en el África subsahariana.
- Debera incluirse en los programas nacionales una visión ampliada de la vida temprana que incluya el período previo a la concepción (14 semanas) ya que puede ayudar a optimizar las terapias nutricionales y dirigidas a la microbiota para prevenir el ciclo intergeneracional de desnutrición.



75. BEGIN Working Groups, NIH, Washington DC. January 2021.

REFERENCIAS

1. Micronutrient Supplementation Before and During 1st Pregnancy to Improve Birth Outcomes (JiVitA-5). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03921177.
2. 2. Postnatal care (QS37). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2a. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond . Trends in Microbiology, 2019-02-01, Volumen 27, Número 2, Páginas 131-147,
3. 3. Prenatal and Postnatal Determinants in Shaping Offspring's Microbiota in the First Year of Life: A Study Protocol. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04122612
4. 4. Charbonneau, M.R. et al. (2016) A microbial perspective of human developmental biology. Nature 535, 48–55
5. 5. Tamburini, S. et al. (2016) The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat. Med. 22, 713–722
6. 6. Christian, P. et al. (2013) Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and mid- dle-income countries. Int. J. Epidemiol. 42, 1340–1355
7. 7. Prince, A.L. et al. (2016) The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. Am. J. Obstet. Gynecol. 214, 627. e1–627.e16
8. 8. Bisanz, J.E. et al. (2015) Microbiota at multiple body sites during pregnancy in a rural Tanzanian population and effects of Mor- inga-supplemented probiotic yogurt. Appl. Environ. Microbiol. 81, 4965–4975
9. 9. Koren, O. et al. (2012) Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell 150, 470–480
10. 10. Callahan, B.J. et al. (2017) Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women.

- Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 114, 9966–9971
18. 11.DiGiulio, D.B. et al. (2015) Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 11060–11065
 20. 12.Chu, D.M. et al. (2017) Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med.* 23, 314–326
 21. 13.Doyle, R. et al. (2018) Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominate post-partum women in rural Malawi. *Appl. Environ. Microbiol.* 84, e0171814
 24. 14.Yassour, M. et al. (2016) Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci. Transl. Med.* 8, 343ra81
 26. 15.Bäckhed, F. et al. (2015) Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17, 690–703
 28. 16. Koenig, J.E. et al. (2011) Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 Suppl 1, 4578–4585
 30. 17.Pannaraj, P.S. et al. (2017) Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 171, 647–654
 32. 18.Braniste, V. et al. (2014) The gut microbiota influences blood–brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 263ra158
 34. 19.Yan, J. et al. (2016) Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, E7554–E7563
 36. 20.Macpherson, A.J. et al. (2017) How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 508–517
 38. 21. Korpela, K. et al. (2018) Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci. Rep.* 8, 2453
 39. 22. Rozé, J.C. et al. (2012) The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2, e000834
 40. 23. Cabrera-Rubio, R. et al. (2012) The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am. J. Clin. Nutr.* 96, 544–551
 41. 24. Li, S.W. et al. (2017) Bacterial composition and diversity in breast milk samples from mothers living in Taiwan and Mainland China. *Front. Microbiol.* 8, 965
 42. 25. Charbonneau, M.R. et al. (2016) Sialylated milk oligosaccharides promote microbiota-dependent growth in models of infant undernutrition. *Cell* 164, 859–871
 43. 26. Lewis, Z.T. et al. (2015) Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome* 3, 13
 44. 27. Smith-Brown, P. et al. (2016) Mothers secretor status affects development of childrens microbiota composition and function: a pilot study. *PLoS One* 11, e0161211
 45. 28. Sprenger, N. et al. (2017) Longitudinal change of selected human milk oligosaccharides and association to infants' growth, an observatory, single center, longitudinal cohort study. *PLoS One* 12, e0171814
 46. 29. Alderete, T.L. et al. (2015) Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. *Am. J. Clin. Nutr.* 102, 1381–1388
 47. 30. Davis, J.C. et al. (2017) Growth and morbidity of Gambian infants are influenced by maternal milk oligosaccharides and infant gut microbiota. *Sci. Rep.* 7, 40466
 48. 31. Smith, M.I. et al. (2013) Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 339, 548–554
 49. 32. Subramanian, S. et al. (2014) Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature* 510, 417–421
 50. 33. Prendergast, A.J. and Humphrey, J.H. (2014) The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr. Int. Child Health* 34, 250–265
 51. 34. Dinh, D.M. et al. (2016) Longitudinal analysis of the intestinal microbiota in persistently stunted young children in South India. *PLoS One* 11, e0155405
 52. 35. Gough, E.K. et al. (2015) Linear growth faltering in infants is associated with *Acidaminococcus* sp. and community-level changes in the gut microbiota. *Microbiome* 3, 24
 53. 36. Vonaesch, P. et al. (2018) Stunted childhood growth is associated with compartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, E8489–E8498
 54. 37. Preidis, G.A. et al. (2016) Microbial-derived metabolites reflect an altered intestinal microbiota during catch-up growth in under-nourished neonatal mice. *J. Nutr.* 146, 940–948
 55. 38. Mayneris-Perxachs, J. et al. (2016) Urinary N-methylnicotina-mide and b-aminoisobutyric acid predict catch-up growth in undernourished Brazilian children. *Sci. Rep.* 6, 19780
 56. 39. Kumar, M. et al. (2018) Gut microbiota dysbiosis is associated with malnutrition and reduced plasma amino acid levels: lessons from genome-scale metabolic modeling. *Metab. Eng.* 49, 128–142
 57. 40. Smith, M.I. et al. (2013) Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 339, 548–554
 58. 41. Million, M. et al. (2016) Increased gut redox and depletion of anaerobic and methanogenic prokaryotes in severe acute

- malnutrition. *Sci. Rep.* 6, 26051
59. 42.Ghosh, T.S. et al. (2014) Gut microbiomes of Indian children of varying nutritional status.
60. *PLoS One* 9, e95547
61. 43. Prendergast, A.J. et al. (2014) Stunting is characterized by chronic inflammation in
62. Zimbabwean infants. *PLoS One* 9, e86928
63. 44. Schwarzer, M. et al. (2016) *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* 351, 854–857
64. 45. Storelli, G. et al. (2011) *Lactobacillus plantarum* promotes Dro- sophila systemic growth by
65. modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing. *Cell Metab.* 14, 403–414
66. 46. Harper, K.M. et al. (2018) Environmental enteric dysfunction pathways and child stunting: a
67. systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006205
68. 47. Guerrant, R.L. et al. (2013) The impoverished gut – a triple burden of diarrhoea, stunting
69. and chronic disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 220–229
70. 48.Ordiz, M.I. et al. (2017) Environmental enteric dysfunction and the fecal microbiota in
71. Malawian children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 96, 473–476
72. 49.Velly, H. et al. (2017) Mechanisms of cross-talk between the diet, the intestinal microbiome,
73. and the undernourished host. *Gut Microbes* 8, 98–112
74. Preidis, G.A. et al. (2015) Composition and function of the undernourished neonatal mouse
75. intestinal microbiome. *J. Nutr. Biochem.* 26, 1050–1057
76. Hashimoto, T. et al. (2012) ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and
77. intestinal inflammation. *Nature* 487, 477–481
78. Brown, E.M. et al. (2015) Diet and specific microbial exposure trigger features of
79. environmental enteropathy in a novel murine model. *Nat. Commun.* 6, 7806
80. Bourke, C.D. et al. (2016) Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition.
81. *Trends Immunol.* 37, 386–398
82. Kau, A.L. et al. (2015) Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from
83. undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Sci. Transl. Med.* 7, 276ra24
84. Tun, H.M. et al. (2018) Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational
85. transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr.* 172, 368–377
86. Schulfer, A.F. et al. (2018) Intergenerational transfer of antibiotic- perturbed microbiota
87. enhances colitis in susceptible mice. *Nat. Microbiol.* 3, 234–242
88. Sonnenburg, E.D. et al. (2016) Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound
89. over generations. *Nature* 529, 212–215
90. Iheozor-Ejiofor, Z. et al. (2017) Treating periodontal disease for preventing adverse birth
91. outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD005297
92. Padhi, B.K. et al. (2015) Risk of adverse pregnancy outcomes among women practicing poor
93. sanitation in rural India: a popula- tion-based prospective cohort study. *PLoS Med.* 12, e1001851
94. Vidal, A.C. et al. (2013) Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth
95. weight and aberrant methyl- ation at imprinted genes among offspring. *Int. J. Obes. (Lond.)* 37, 907–913
96. Luntamo, M. et al. (2010) Effect of repeated treatment of pregnant women with
97. sulfadoxine-pyrimethamine and azithromycin on preterm delivery in Malawi: a randomized controlled trial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 83, 1212–1220
98. Hallamaa, L. et al. (2018) Child health outcomes after presumptive infection treatment in
99. pregnant women: a randomized trial. *Pediatrics* Published online February 22, 2018. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-2459>
100. Nordqvist, M. et al. (2018) Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and
101. effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open* 8, e018021
102. Jarde, A. et al. (2018) Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a

103. systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 18, 14
104. Gough, E.K. et al. (2014) The impact of antibiotics on growth in children in low and middle
105. income countries: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 348, g2267
106. Härtel, C. et al. (2017) Lactobacillus acidophilus/ Bifidobacterium infantis probiotics are
107. associated with increased growth of VLBWI among those exposed to antibiotics. Sci. Rep. 7, 5633
108. Costeloe, K. et al. (2016) Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants:
109. randomised controlled phase 3 trial. Lancet 387, 649–660
110. Onubi, O.J. et al. (2015) Effects of probiotics on child growth: a systematic review. J. Health
111. Popul. Nutr. 34, 8
112. Panigrahi, P. et al. (2017) A randomized synbiotic trial to prevent
113. sepsis among infants in rural India. Nature 548, 407–412
114. Famouri, F. et al. (2014) Effects of synbiotics on treatment of children with failure to thrive
115. a triple blind placebo-controlled trial. J. Res. Med. Sci. 19, 1046–1050
116. Stephenson, K.B. et al. (2017) Complementary feeding with cowpea reduces grow faltering
117. in rural Malawian infants: a blind, randomized controlled clinical trial. Am. J. Clin. Nutr. 106, 1500–1507
118. 101. Steegers-Theunissen, R.P. et al. (2013) The periconceptional period, reproduction and
119. long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. Hum. Reprod. Update 19, 640–655
120. Stephenson, J. et al. (2018) Before the beginning: nutrition and lifestyle in the
121. preconception period and its importance for future health. Lancet 391, 1830–1841
122. 74. Barker, M. et al. (2018) Intervention strategies to improve nutri- tion and health behaviours before conception. Lancet 391, 1853–1864
123. 75. Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition (BEGIN), Meeting Series, National Institutes of Health -NIH, Working Groups, January 2021, Washington DC. USA

Línea
Dolor

Atenua®

Dexketoprofeno Trometamol

15-25 la relación perfecta
en el alivio del dolor



15 minutos para alcanzar
la analgesia con 25 miligramos

La alternativa versátil como
analgésico de primera línea

La forma más segura en
el alivio del dolor