

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Nutrición Humana y Dietética
2024-2025

IMPACTO DEL TIPO DE LACTANCIA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA SALUD DEL LACTANTE



Universidad de Valladolid

Autora: Lucía Tejerina Molina

Tutor: José Antonio Garrote Adrados



ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
1. Microbiota intestinal	3
2. Leche materna	3
3. Leche artificial o fórmulas infantiles	5
4. Lactancia mixta	6
5. Relación entre lactancia y microbiota intestinal	6
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
Criterios de inclusión y exclusión	7
Limitaciones del estudio	7
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	13
1. Papel de la alimentación en la configuración de la microbiota intestinal del lactante	13
2. Composición microbiana según el patrón de alimentación	15
3. Actividad metabólica microbiana y entorno intestinal	18
4. Maduración inmunológica e interacción microbiota-sistema inmunitario	20
5. Implicaciones en la salud a largo plazo	24
CONCLUSIÓN	27
BIBLIOGRAFÍA	28

RESUMEN

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la salud del lactante, influyendo en la maduración inmunológica, el metabolismo y la prevención de enfermedades. El tipo de lactancia durante los primeros meses de vida (materna, artificial o mixta) es uno de los factores determinantes en su configuración. El objetivo del presente estudio ha sido analizar la influencia del tipo de lactancia sobre la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal infantil. Se ha realizado una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed, seleccionando 37 artículos según criterios PICO y términos MeSH. Los resultados evidencian que la lactancia materna exclusiva promueve una microbiota intestinal dominada por bifidobacterias, con efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario y la salud metabólica a largo plazo. En cambio, la lactancia artificial se asocia con una mayor diversidad taxonómica, pero con menor estabilidad y mayor predominio de especies potencialmente patógenas. Las fórmulas infantiles enriquecidas con oligosacáridos y probióticos han mostrado efectos positivos, aunque sin alcanzar la complejidad funcional de la leche materna. La lactancia mixta presenta un perfil intermedio, dependiente del momento de introducción, duración y proporción de cada tipo de leche. En conjunto, los hallazgos respaldan la recomendación de la lactancia materna como primera opción nutricional para favorecer el desarrollo de una microbiota intestinal saludable y una programación inmunometabólica adecuada del lactante.

Palabras clave: Microbiota intestinal, Lactancia materna, Lactancia artificial, Lactancia mixta, Desarrollo inmunológico.

INTRODUCCIÓN

1. Microbiota intestinal

La microbiota intestinal (MI) es el conjunto de microorganismos vivos que habitan en el tracto gastrointestinal y que tiene un papel clave en el mantenimiento de los procesos fisiológicos normales en un estado de equilibrio dinámico (1). Todo el material genético de estos microorganismos y sus metabolitos se conoce como el microbioma intestinal, que se estima contener 150 veces más información de la presente en el genoma humano (2).

En el intestino adulto los filos dominantes son *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, que incluyen familias como *Bacteroides* y *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, respectivamente. Aunque en menor proporción, también son comunes otros filos como: *Actinobacteria*, que incluye el género *Bifidobacterium*; *Proteobacteria*, con especies como *Escherichia coli*; *Verrucromiobia*, con especies como *Akkermansia muciniphila*; y *Fusobacteria* (3). La proporción de estos filos varía a lo largo de la vida en función de diversos factores y es de gran importancia para el desarrollo y la salud.

La MI desempeña múltiples funciones, entre ellas la degradación de compuestos no digeribles, la producción de ácidos grasos de cadena corta, vitaminas y metabolitos esenciales, la protección contra patógenos y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. Dada su importancia, este ecosistema es considerado un “órgano esencial” y una disbiosis intestinal o desequilibrio de la MI es capaz afectar negativamente a la salud del individuo.

Una comunidad microbiana saludable suele relacionarse con una elevada diversidad taxonómica, aunque la distribución de los microorganismos es única para cada persona e incluso existen diferencias dentro de un mismo individuo en función de su edad o factores ambientales.

También son notables las diferencias de la microbiota en función de la parte anatómica del tracto gastrointestinal y sus condiciones ambientales.

El establecimiento de la MI comienza en el periodo neonatal y depende de factores como el tipo de parto, el tipo de lactancia, la edad gestacional, la exposición a antibióticos y factores ecológicos (4). Un desarrollo adecuado y equilibrado de la MI durante este periodo es determinante para un correcto estado de salud a lo largo de la vida, debido a su gran impacto sobre la maduración del sistema inmunológico y la regulación del metabolismo (5). Los potenciales efectos a largo plazo de la MI sobre la prevención de enfermedades han fomentado la realización de múltiples estudios en este área.

2. Leche materna

La leche materna (LM) es un alimento insustituible que es capaz de satisfacer todas las necesidades nutricionales del lactante durante sus primeros 6 meses de vida (6). Es considerada un alimento funcional, pues aparte de cumplir con su función nutritiva, cuenta con compuestos bioactivos que favorecen el desarrollo y fortalecen el sistema inmunológico del bebé.

La LM es una emulsión natural de aceite en agua (o/w) en la que los glóbulos de grasa están recubiertos por una membrana rica en lípidos bioactivos, como fosfolípidos y esfingolípidos, que contribuyen al desarrollo cerebral y la modulación del sistema inmunológico. Además, contiene mucinas y lactoadherinas que ayudan a prevenir infecciones bacterianas y virales.

Las proteínas de la LM también cumplen funciones estructurales, nutricionales, antimicrobianas e inmunomoduladoras. La lactoferrina actúa como agente antimicrobiano secuestrando el hierro necesario para el crecimiento bacteriano; la α -

lactoalbúmina mejora la absorción de minerales y genera péptidos bioactivos con propiedades anticancerígenas; la inmunoglobulina A secretora recubre la mucosa intestinal y otras superficies epiteliales, reduciendo la susceptibilidad a infecciones; la lisozima y la osteopontina también contribuyen al desarrollo del sistema inmunológico.

Los oligosacáridos de la LM (OLM) actúan como prebióticos, de manera que promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el intestino del bebé. También impiden la adhesión de agentes patógenos a la mucosa intestinal y promueven el desarrollo neurológico gracias a la presencia de ácido siálico.

Además de los componentes nutritivos, la LM contiene factores de crecimiento que favorecen el desarrollo del bebé, entre ellos el factor de crecimiento epidérmico (EGF), que contribuye a la maduración intestinal, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), que regula el crecimiento y el metabolismo de la mucosa, y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que modula la respuesta inmunológica y reduce el riesgo de desarrollar alergias y enfermedades inflamatorias.

Por otra parte, la LM contiene exosomas con microARNs, que son secuencias cortas de ARN no codificante que actúan como reguladores postranscripcionales de la expresión génica. La relevancia de estas moléculas sobre el crecimiento y desarrollo infantil continúa siendo objeto de estudio (7).

La propia microbiota de la LM es clave en la colonización del intestino del lactante, pues proporciona bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, que favorecen el equilibrio del ecosistema intestinal del bebé y la maduración de su sistema inmunológico. La composición de la microbiota de la LM

también varía en función del tipo de parto, la dieta de la madre, el uso de antibióticos y la etapa de lactancia. Su impacto en la modulación de la MI del lactante ha fomentado la investigación de estrategias para mejorar la composición de la LM mediante la suplementación con probióticos por parte de la madre.

La composición de la LM es dinámica, pues varía a lo largo de la toma, a lo largo del día y a lo largo de la lactancia (8). El calostro es la primera secreción producida en los primeros días tras el parto y es rico en proteínas, factores de crecimiento y componentes inmunológicos como inmunoglobulinas y leucocitos. La leche de transición aparece tras el calostro y se mantiene durante aproximadamente 2 semanas; contiene niveles elevados de grasa, lactosa y vitaminas solubles en grasa. Finalmente, a partir del día 15 de lactancia se comienza a secretar la leche madura, que se compone de un 90% de agua y un 10% de carbohidratos, proteínas y grasas (9).

Los factores más influyentes sobre la composición de la LM son el tiempo transcurrido desde el parto, la edad gestacional, la dieta de la madre, su IMC y su ritmo de vida. Cualquier cambio en la psicopatología materna puede tener efectos directos sobre la composición de la leche y predisponer al niño a dificultades de desarrollo.

La lactancia materna exclusiva (LME) es un tipo de alimentación que consiste en que el bebé solo reciba LM y ningún otro alimento sólido o líquido, a excepción de soluciones rehidratantes, vitaminas, minerales o medicamentos. Dados los beneficios de la LM sobre el desarrollo y crecimiento del lactante, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomiendan que este sea el tipo de alimentación de los bebés recién nacidos hasta los 6 meses de edad y que hasta los

2 años se alimenten con una combinación de LM con alimentos nutritivos y adecuados para su edad ([10](#), [11](#), [12](#)).

3. Leche artificial o fórmulas infantiles

La leche de fórmula es un sustituto de la LM producido industrialmente y diseñado para el consumo infantil ([13](#)). La leche artificial puede adaptarse para satisfacer necesidades específicas como pueden ser alergias, prematuridad o condiciones genéticas que influyen en los requerimientos nutricionales del lactante. El diseño de las fórmulas infantiles es complejo, ya que deben aproximarse lo máximo posible a la composición y funcionalidad de la LM, pero la evaluación de nuevos ingredientes presenta dificultades metodológicas como la imposibilidad de asignación aleatoria a los bebés entre LME y lactancia artificial o la variabilidad inter- e intraindividual en la composición de la LM.

En España, el Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación ([14](#)), define los preparados para lactantes como “los productos alimenticios destinados a la alimentación especial de los lactantes durante los primeros meses de vida, que satisfagan por sí mismos las necesidades nutritivas de estos lactantes hasta la introducción de una alimentación complementaria apropiada” y los preparados de continuación como aquellos destinados a los lactantes “cuando se introduzca una alimentación complementaria apropiada”. En este documento se especifican normas de elaboración y composición que deben cumplir estos preparados, sus prohibiciones y limitaciones generales y cómo deben estar etiquetados.

En este mismo Real Decreto se establecen los criterios de composición para los preparados para lactantes y de continuación,

incluyendo los niveles mínimos y máximos de energía, proteínas, grasas, hidratos de carbono, vitaminas y minerales.

Las fórmulas infantiles pueden elaborarse a partir de leche de vaca, de cabra o de productos vegetales como la soja o el arroz, los cuales requieren la suplementación con aminoácidos esenciales como lisina, metionina y triptófano ([15](#)). En el caso de las elaboradas a partir de leches de origen animal, se ajusta la proporción de caseína y suero para asemejarse a la LM y en algunos casos se añaden proteínas como α -lactoalbúmina para mejorar su similitud.

La elección entre fórmulas lácteas y vegetales depende de las necesidades nutricionales y condiciones del lactante. De manera general, las fórmulas derivadas de leche de vaca o cabra son más utilizadas debido a su mayor semejanza a la LM en términos de nutrientes y factores bioactivos. Sin embargo, en casos de sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), intolerancia a la lactosa u otras afecciones, las fórmulas vegetales pueden ser una alternativa adecuada, aunque requieren la suplementación con aminoácidos y otros nutrientes para garantizar un perfil nutricional completo.

A pesar de los efectos positivos demostrados de la LM, existen algunas condiciones de salud del recién nacido y de la madre que podrían justificar que se recomendara no amamantar de manera temporal o permanente: lactantes con galactosemia clásica, con enfermedad de orina en jarabe de arce o con fenilcetonuria, infección por VIH en la madre, medicación materna, ausencia de figura materna, etc. ([16](#))

La lactancia artificial es una alternativa aceptable para proporcionar una nutrición adecuada a los bebés en los que no sea posible la alimentación con LM ([17](#)). Sin embargo, debe mostrarse especial interés en la elección del tipo de leche artificial, ya

que una fórmula inadecuada podría estar asociada con deficiencias nutricionales, fallo en el crecimiento y un desarrollo neurológico deficiente.

4. Lactancia mixta

La lactancia mixta consiste en la alimentación del lactante con LM y leche artificial durante el mismo periodo ([18](#)). Es una práctica muy extendida por razones como dificultades en la producción de leche, ritmo de vida que no permite la LME o necesidades nutricionales específicas del lactante. El estudio de su impacto sobre la salud a corto y largo plazo es escaso, ya que la variabilidad en la práctica de la lactancia mixta es elevada: introducción más temprana o tardía de la leche artificial, predominancia de LM sobre fórmula infantil, tipo de preparado para lactante y de continuación...

La oferta de leche artificial puede reducir la frecuencia de succión del bebé, lo que disminuye la producción de LM y puede llevar a una insuficiencia de esta. El apoyo especializado en la lactancia materna ha demostrado reducir la dependencia de fórmulas infantiles y ayudar a las madres que quieren mantenerla, incluso si optan por una alimentación mixta ([19](#)).

5. Relación entre lactancia y microbiota intestinal

El tipo de lactancia es un factor clave en el desarrollo de la microbiota intestinal, la cual sufre cambios substanciales durante la infancia en términos de composición taxonómica y diversidad ([20](#)).

La lactancia materna, gracias a la presencia de sus oligosacáridos, tiende a mantener una diversidad baja y promueve el crecimiento de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que producen metabolitos que disminuyen el pH intestinal y dificultan el crecimiento de bacterias patógenas, además de ofrecer

propiedades antiinflamatorias, de protección de la mucosa y de regulación del sistema inmunológico.

En contraste, la lactancia artificial se relaciona con un microbioma intestinal más diverso, pero menos estable, con mayor presencia de *Clostridium*, *Enterobacteriaceae* y *Proteobacteria*. En este contexto destaca la primacía de un metabolismo proteolítico que puede perjudicar la salud del individuo.

El avance en la composición de las fórmulas infantiles, con la adición de oligosacáridos y prebióticos, pretende conseguir una MI lo más parecida posible a la de los niños alimentados con LME. Sin embargo, vistas las limitaciones en este ámbito de investigación, la promoción de la LME frente a la lactancia artificial sigue siendo la recomendación por los organismos internacionales de salud ([21](#)).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Múltiples estudios en las últimas décadas han demostrado el impacto de la MI sobre la salud a lo largo de la vida, influyendo en la maduración del sistema inmunológico y la prevención de enfermedades metabólicas e inflamatorias.

La LM es considerada el alimento óptimo para el recién nacido debido a su composición única en nutrientes, inmunoglobulinas, factores de crecimiento y microorganismos beneficiosos que contribuyen al desarrollo de una microbiota intestinal equilibrada. Sin embargo, algunos factores como la imposibilidad de amamantar, condiciones médicas del lactante y de la madre, ausencia de figura materna o decisiones familiares pueden llevar al uso de leche artificial o de fórmula.

A pesar de los avances en la formulación de las leches artificiales para asemejarse a la leche materna, las diferencias siguen

siendo notables y se observan discrepancias en el perfil microbiológico del intestino de los bebés alimentados con fórmulas infantiles, en comparación con aquellos que reciben LME.

El objetivo principal de este trabajo es analizar cómo el tipo de lactancia (LME, lactancia artificial o lactancia mixta) influye en la composición de la MI del lactante durante los primeros meses de vida. Asimismo, pretende explorar las implicaciones a largo plazo que pueden tener las diferencias en el perfil microbiano, especialmente en lo que respecta al desarrollo del sistema inmunológico, la regulación metabólica y la prevención de enfermedades.

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología empleada para la realización del presente trabajo consistió en una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos centrados en el tema de estudio. Para ello, se consultó la base de datos de libre acceso "PubMed" y se utilizó el gestor bibliográfico "Mendeley".

Para concretar la búsqueda se utilizó la estrategia PICO: pacientes, intervención, comparación y resultado (outcome). De esta forma, se incluyeron artículos centrados en niños de hasta 23 meses de edad (Población) que estuviesen siendo lactados (Intervención) con LME, lactancia artificial o lactancia mixta (Comparación) y en los cuales se analizase el perfil microbiológico de la microbiota intestinal (Resultado).

Se transformaron los componentes de esta pregunta PICO en descriptores MeSH, que son términos estandarizados publicados por la National Library of Medicine (NLM). Estos términos se consultaron en la MeSH Database dentro del portal de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>). De esta forma, la frase de búsqueda de los artículos en la base de datos ha sido:

"Infant"[MeSH] AND ("Breast Feeding"[MeSH] OR "Infant Formula"[MeSH]) AND "Gastrointestinal Microbiome"[MeSH]

Inicialmente, se seleccionaron un total de 43 artículos. Tras la lectura crítica de estos para comprobar su validez y adecuación a la pregunta de estudio, se empleó un total de 37 artículos para la redacción de la presente revisión bibliográfica.

Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos seleccionados cumplieron los siguientes criterios: antigüedad igual o menor a 5 años, escritos en inglés y que se ajustaran a la pregunta PICO planteada.

Se excluyeron artículos de ensayos con animales y aquellos que no tuviesen acceso al texto completo. Además, no se seleccionaron aquellos artículos que se centrasen principalmente en otros factores en los que el presente estudio no entrará, como son la dieta materna, tipo de parto y microbioma materno.

Por otro lado, dado que el presente estudio pretende hacer una generalización de sus resultados a toda la población, también se excluyeron aquellos artículos en los que la población de estudio perteneciese a una etnia o raza en concreto.

Limitaciones del estudio

La composición de la MI presenta una elevada variabilidad y no depende solo del tipo de lactancia, sino de otros muchos factores como son la genética del lactante, el tipo de parto, el uso de antibióticos, el entorno o la dieta de la madre.

Además, la disponibilidad de datos sobre la composición de las fórmulas infantiles y de la LM es limitada y puede variar según la metodología utilizada para su análisis. Del mismo modo, las diferentes técnicas de secuenciación y análisis de la MI

pueden afectar a la comparación de resultados entre distintos estudios.

Otra limitación puede ser la dificultad para controlar la lactancia exclusiva en los participantes, ya que algunos lactantes pueden recibir alimentación complementaria además de la leche materna. Igualmente, constituye una limitación la comparación de resultados obtenidos en niños que siguen lactancia mixta, dada la variabilidad interindividual en la proporción de leche materna y de leche artificial que reciben.

Por último, el impacto a largo plazo de la microbiota intestinal en la salud requiere estudios longitudinales extensos en los que influye una enorme cantidad de factores, lo cual escapa a los alcances temporales de este estudio.

RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica mediante la estrategia especificada en el anterior apartado, se seleccionó un total de 42 artículos potencialmente relevantes para el presente trabajo.

Una vez realizada la lectura crítica de estos artículos para comprobar su validez y adecuación a la pregunta de estudio, se escogieron finalmente 37 para la redacción de la revisión narrativa. El objetivo y resultados principales de los artículos seleccionados se recogieron en una tabla.

Autor y año	Título	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados principales
Ames et al. 2023 (22)	Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices: personalized and dynamic nutrition supports infant gut microbiome development and immune system maturation	Revisión narrativa	Analizar cómo la nutrición temprana (LM o fórmulas) influye el desarrollo del microbioma intestinal y la maduración del sistema inmunológico.	1 – La LM proporciona una nutrición personalizada y dinámica que favorece la colonización del microbioma intestinal y el desarrollo del sistema inmunológico. 2 – La variabilidad de la LM influye en la adaptación inmunológica y metabólica del lactante.
Andres et al. 2023 (23)	Shaping infant development from the inside out: Bioactive factors in human milk	Revisión narrativa	Analizar los compuestos bioactivos presentes en la LM y su influencia en el desarrollo del lactante.	Los compuestos bioactivos de la LM contribuyen a la maduración del sistema inmunológico, el desarrollo cerebral y regulación metabólica.
Benavidez et al. 2023 (24)	Milk scenarios and gut microbiota in the first 1000 days of life	Revisión narrativa	Analizar como diferentes tipos de alimentación (LME, lactancia artificial o lactancia mixta) influyen en la composición del microbioma intestinal durante los primeros 1000 días de vida.	La LM favorece una composición bacteriana beneficiosa que tiene impacto en la salud a largo plazo. La lactancia artificial puede modificar la diversidad microbiana, afectando al desarrollo del sistema inmunológico y al metabolismo.
Brink et al. 2020 (25)	Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula	Estudio longitudinal experimental	Evaluar diferencias en la microbiota fecal y perfil metabólico en bebés lactados con LM, fórmulas lácteas y fórmulas a base de soja.	Los bebés alimentados con LM tienen una composición de microbiota intestinal y perfil metabólico más favorables que los alimentados con fórmulas. Las diferencias observadas con la edad sugieren un impacto dinámico y progresivo de la alimentación temprana en la microbiota y el metabolismo infantil.
Béguin et al. 2021 (26)	Fermented infant formula (with Bifidobacterium breve C50 and Streptococcus thermophilus O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants	Ensayo clínico	Evaluar la seguridad y los efectos de una fórmula infantil fermentada con <i>Bifidobacterium breve</i> C50 y <i>Streptococcus thermophilus</i> O65, junto con oligosacáridos prebióticos, en la MI de los lactantes.	Esta fórmula es segura y promueve una composición de microbiota intestinal más próxima a la de los bebés alimentados con LM. Se observó un aumento en bacterias beneficiosas, lo que sugiere un impacto positivo en la salud digestiva e inmunológica del lactante.

Carr et al. 2021 (27)	Role of Human Milk Bioactives on Infants' Gut and Immune Health	Revisión narrativa	Analizar el papel de los compuestos bioactivos presentes en la leche materna sobre la colonización microbiana, salud intestinal y modulación del sistema inmunológico.	Los compuestos bioactivos de la LM influyen en el desarrollo del microbioma intestinal y en la maduración del sistema inmunológico, ayudando a prevenir infecciones, modular la inflamación y favorecer el equilibrio microbiano en el intestino infantil.
Chen et al. 2024 (28)	Structure-function relationship and impact on the gut-immune barrier function of non-digestible carbohydrates and human milk oligosaccharides applicable for infant formula	Revisión narrativa	Analizar el impacto de los carbohidratos no digeribles y los OLM sobre la función de barrera intestinal e inmunológica de lactantes.	Los OLM y otros carbohidratos no digeribles modulan el microbioma intestinal, fortalecen la barrera intestinal y apoyan el desarrollo del sistema inmunológico. Su aplicación en fórmulas infantiles puede replicar algunos de los beneficios de la LM.
Chi et al. 2021 (29)	Early gut microbiota colonisation of premature infants fed with breastmilk or formula with or without probiotics: A cohort study	Estudio de cohortes	Evaluar la colonización temprana del microbioma intestinal en bebés prematuros alimentados con LM o fórmula, con o sin probióticos, antes de las 12 semanas.	1 – La LM promovió mayor diversidad microbiana beneficiosa en comparación con la fórmula. 2 – Los probióticos en la fórmula favorecieron una microbiota más favorable, aunque no alcanzó los mismos niveles que la LM. 3 – El uso temprano de probióticos mejora el microbioma intestinal de bebés prematuros.
Chong et al. 2022 (30)	Exploring the Potential of Human Milk and Formula Milk on Infants' Gut and Health	Revisión narrativa	Analizar los roles de la LM y la leche de fórmula en la salud intestinal y general.	1 – La LM proporciona nutrientes para el crecimiento del lactante y componentes bioactivos que contribuyen al desarrollo inmunológico y del microbioma intestinal. 2 – Las fórmulas infantiles se diseñan para asemejarse a la LM, pero siguen existiendo diferencias en la MI en función del tipo de lactancia, por lo que es necesario que se continúe investigando para mejorar su formulación.
Cukrowska et al. 2020 (31)	The relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of <i>Bifidobacterium breve</i> and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life	Revisión narrativa	Explorar la relación entre la MI en lactantes y el desarrollo de alergias, enfocándose en el papel de <i>B. breve</i> y los oligosacáridos prebióticos en la activación de mecanismos anti-alérgicos.	1 – La LM y el parto vaginal favorecen una MI saludable, con dominancia temprana de <i>Bifidobacterium</i> . 2 – <i>B. breve</i> tiene un papel clave en la modulación de la microbiota hacia procesos anti-alérgicos. 3 – Las fórmulas con cepas específicas de <i>B. breve</i> y oligosacáridos prebióticos podrían ser útiles en el manejo de alergias de bebés que no siguen LM.
Davis et al. 2022 (32)	Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development	Revisión narrativa	Analizar el impacto de la LM sobre la composición y función tempranas del microbioma intestinal y el desarrollo del sistema inmunológico.	La LM favorece el crecimiento de bifidobacterias y se relaciona con una menor incidencia de enfermedades en la primera infancia.
Demmel-mair et al. 2020 (33)	Maternal and perinatal factors associated with the human milk microbiome	Revisión narrativa	Analizar los factores maternos y perinatales que influyen en la composición del microbioma de la leche materna.	1 – El microbioma de la leche materna está influenciado por la ubicación geográfica, tipo de parto, tiempo de posparto, tipo de lactancia, relaciones sociales, entorno, dieta materna, composición de la leche y mastitis. 2 – La leche contribuye de forma importante a la colonización gastrointestinal temprana.
Di Guglielmo et al. 2022 (34)	Impact of Early Feeding: Metagenomics Analysis of the Infant Gut Microbiome	Estudio observacional con análisis metagenómico	Investigar cómo el tipo de lactancia (LM o artificial) influye en la composición y función del microbioma intestinal	1 – La LM se asocia con una mayor diversidad y abundancia de bacterias beneficiosas, como <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> , en comparación con la alimentación con fórmula. 2 – El microbioma de los bebés amamantados tenía mayor capacidad para metabolizar OLM, lo que sugiere una adaptación funcional.
Di Profio et al. 2022 (35)	Special Diets in Infants and Children and Impact on Gut Microbiome	Revisión narrativa	Analizar cómo las fórmulas y dietas especiales afectan a la composición y función del microbioma intestinal.	Las fórmulas y dietas especiales pueden alterar la diversidad y composición microbiana, pudiendo tener implicaciones en la salud inmunológica y metabólica.

Dinleyici et al. 2023 (36)	Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs)	Revisión narrativa	Analizar los efectos funcionales de los OLM y su contribución sobre el desarrollo cerebral y función cognitiva.	Los OLM promueven una MI rica en bifidobacterias, modulan el sistema inmunológico, ayudan en la prevención de infecciones gastrointestinales y pueden contribuir al desarrollo cognitivo.
Estorninos et al. 2022 (37)	Term infant formula supplemented with milk-derived oligosaccharides shifts the gut microbiota closer to that of human milk-fed infants and improves intestinal immune defense: a randomized controlled trial	ECA, doble ciego y controlado	Evaluar los efectos de una fórmula infantil suplementada con oligosacáridos derivados de la leche sobre la MI y la inmunidad intestinal en lactantes.	La fórmula suplementada con oligosacáridos derivados de la leche acerca la composición de la MI a la de los bebés alimentados con LM, además de tener un fuerte efecto bifidogénico, reducir patógenos fecales y mejorar la respuesta inmunitaria.
Fabiano et al. 2021 (38)	Term infant formulas influencing gut microbiota: An overview	Revisión narrativa	Guiar en la composición de las diferentes fórmulas con capacidad de modificar la MI de los lactantes.	La adición de OLM, prebióticos, probióticos y postbióticos a las fórmulas infantiles consigue imitar los efectos beneficiosos de la LM sobre la MI y el sistema inmunológico asociado al intestino.
Ferro et al. 2023 (39)	Effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on the infant gut microbiota and other health outcomes: A systematic review	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados	Evaluar el efecto de la suplementación de fórmulas infantiles con prebióticos, probióticos y simbióticos en la MI y salud de los lactantes.	1 – La suplementación con pre- y simbióticos incrementó los niveles fecales de <i>Bifidobacterium</i> , mientras que los probióticos solos no mostraron este efecto. 2 – La suplementación con pro- y simbióticos incrementó los niveles fecales de las cepas bacterianas presentes en la fórmula, redujo el pH fecal y resultó en heces más blandas.
Gopala-krishna et al. 2020 (40)	Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome	Revisión narrativa	Analizar el impacto de los compuestos bioactivos de la leche materna sobre la MI y cómo esta modulación influye en la salud y del desarrollo de enfermedades	Los oligosacáridos, lactoferrina e inmunoglobulinas secretoras presentes en la leche materna modifican la composición de la MI neonatal, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas y limitando la colonización de patógenos. Una MI adecuada es crucial en el desarrollo del sistema inmunológico y la prevención de enfermedades.
Guo et al. 2021 (41)	Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: Implications for constructing a healthy start	Revisión narrativa	Analizar el papel de la IgA, especialmente la IgA secretora de la leche materna, en el desarrollo de la MI y su implicación en el sistema inmunológico	1 – La IgA se une a microbios, modulando su colonización y expresión génica y regulando las respuestas inmunitarias. 2 – Una función alterada de IgA durante la infancia temprana se asocia con una maduración inadecuada de la MI y con enfermedades como enterocolitis necrotizante. 3 – La IgA desempeña un papel crucial en la tolerancia inmunológica.
Hill & Buck, 2023 (42)	Infants Fed Breastmilk or 2'-FL Supplemented Formula Have Similar Systemic Levels of Microbiota-Derived Secondary Bile Acids	Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado	Investigar cómo la suplementación de fórmulas infantiles con 2'-FL influye en los niveles de metabolitos séricos, en comparación con los lactantes que siguen LME.	La suplementación de fórmulas infantiles con 2'-FL puede influir positivamente en la actividad de la MI, modulando la producción de metabolitos beneficiosos y acercando el perfil metabólico de los bebés que siguen lactancia artificial al de aquellos que siguen LM.
Huertas-Díaz et al. 2023 (43)	Breastfeeding and the major fermentation metabolite lactate determine occurrence of <i>Peptostreptococcaceae</i> in infant feces	Estudio de cohortes prospectivo	Investigar las interacciones nutricionales y microbianas que contribuyen al desarrollo de la microbiota intestinal en lactantes, enfocándose en la fermentación de OLM.	1 – La LME favorece la acumulación de metabolitos fecales derivados de la utilización de OLM por <i>Bifidobacterium</i> . 2 – Aunque la LM inhibe la fermentación adicional, a los 3 meses ya estaban presentes productores de butirato y propionato, lo que prepara la MI para el cambio hacia la fórmula infantil o alimentación complementaria. 3 – La familia <i>Peptostreptococcaceae</i> fue más abundante en los bebés que siguieron lactancia artificial, lo que podría estar relacionado con la actividad antimicrobiana del lactato.

Kazakova et al. 2023 (44)	Gut Microbiome and Small RNA Integrative-Omic Perspective of Meconium and Milk-FED Infant Stool Samples	Estudio observacional transversal	Investigar las diferencias en el bacterioma, viroma y microARN en muestras de meconio y heces de lactantes alimentados con leche materna o fórmula.	1 – Se observaron diferencias en la composición bacteriana entre los grupos, con <i>Proteobacteria</i> predominando en los lactantes alimentados con fórmula, mientras que los que siguieron LM mostraron mayor diversidad bacteriana. 2 – Los bebés que siguieron LM mostraron mayor abundancia de crAssphages. 3 – Se encontraron correlaciones entre ciertos microARN y familias bacterianas específicas, indicando posibles interacciones en la regulación del MI.
Kok et al. 2020 (45)	Stool microbiome, pH and short/branched chain fatty acids in infants receiving extensively hydrolyzed formula, amino acid formula, or human milk through two months of age	ECA, multicéntrico, doble ciego y controlado	Evaluar el efecto de tres tipos de alimentación (LM, fórmula extensamente hidrolizada y fórmula basada en aminoácidos) sobre la MI, el pH fecal y la concentración de ácidos grasos de cadena corta y ramificada en lactantes durante los primeros dos meses de vida	1 – La LM favoreció una mayor abundancia de <i>Bifidobacterium</i>. 2 – Las fórmulas, especialmente la basada en aminoácidos, se asociaron con mayor diversidad bacteriana, mayor pH fecal y mayores niveles de ácidos grasos de cadena corta y ramificada. 3 – Se observaron diferencias significativas en la composición del microbioma y los metabolitos fecales según el tipo de alimentación.
Liang et al. 2020 (46)	The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding	Estudio observacional longitudinal	Investigar la secuencia de colonización del viroma intestinal en recién nacidos y cómo la LM influye en este proceso	1 – Los bacteriófagos aparecen poco después del nacimiento y, alrededor del cuarto mes de vida, aparecen los virus que infectan células humanas. 2 – Los bebés alimentados con fórmula presentaron mayor abundancia de virus en sus heces en comparación con los que siguieron LM, lo que sugiere un efecto protector de la LM contra infecciones virales. 3 – Las poblaciones de bacteriófagos variaron según el tipo de alimentación.
Lordan et al. 2024 (47)	Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond	Revisión narrativa	Describir cómo distintas especies bacterianas del intestino, especialmente <i>Bifidobacterium</i> , metabolizan los OLM y cómo influye en la composición y funcionalidad de la MI temprana	1 – Las bifidobacterias poseen estrategias especializadas para consumir OLM, favoreciendo su colonización. 2 – Otras bacterias pueden metabolizar OLM, aunque con diferentes mecanismos. 3 – La digestión de OLM por bacterias produce metabolitos beneficiosos que apoyan el desarrollo del sistema inmunológico y la salud intestinal.
Lyons et al. 2020 (48)	Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health	Revisión narrativa	Explorar la composición microbiana de la leche materna, sus orígenes y los beneficios asociados para la salud del lactante.	1 – La leche materna contiene bacterias que pueden prevenir la adhesión de patógenos y promover la colonización intestinal por microbios beneficiosos. 2 – Las cepas derivadas de la LM tienen potencial como probióticos.
Martínez-Martínez et al. 2024 (49)	Influence of feeding practices in the composition and functionality of infant gut microbiota and its relationship with health	Estudio observacional transversal	Evaluar cómo los tipos de alimentación (LME, lactancia artificial y lactancia mixta) influyen en la composición y funcionalidad de la MI de los lactantes y su relación con parámetros de salud.	1 – Los bebés que siguieron LME mostraron mayor diversidad microbiana. 2 – Los niveles de IgA en heces fueron el doble en el grupo de LM en comparación con el grupo alimentado con fórmula. 3 – El grupo de lactancia mixta mostró una diferencia significativa en el estado de salud en comparación con el grupo de lactancia artificial.
Melnik et al. 2021 (50)	Exosome-derived microRNAs of human milk and their effects on infant health and development	Revisión narrativa	Analizar el papel de los exosomas y sus microARNs en la leche materna y cómo estos influyen en la maduración intestinal, la función de barrera y la programación epigenética de diversos órganos en el lactante.	1 – Los exosomas de la leche materna contienen microARNs que influyen en la maduración intestinal y supresión de la señalización de NF-κB, pudiendo ayudar en la prevención y tratamiento de la enterocolitis necrotizante. 2 – Pueden influir en la programación epigenética de órganos como el hígado, timo, cerebro, islotes pancreáticos, tejidos adiposos y huesos. 3 – Los exosomas actúan como señalizadores derivados del genoma de la madre, promoviendo el crecimiento, la maduración y programación inmunológica y metabólica del lactante.

Navarro-tapia et al. 2020 (51)	Probiotic supplementation during the perinatal and infant period: Effects on gut dysbiosis and disease	Revisión sistemática	Analizar la importancia de los probióticos como herramienta preventiva o terapéutica para corregir la disbiosis intestinal durante el periodo perinatal e infantil y discutir la seguridad de su uso en mujeres embarazadas, neonatos prematuros o lactantes para el tratamiento de enfermedades atópicas e infecciones.	1 – La disbiosis intestinal en el periodo perinatal puede afectar el desarrollo de las respuestas inmunitarias, aumentando el riesgo de enfermedades atópicas, sensibilización alimentaria e infecciones. 2 – La suplementación con probióticos puede restaurar el equilibrio de la MI. 3 – La administración de probióticos en mujeres embarazadas y neonatos es generalmente segura y puede ser beneficiosa para prevenir o tratar la disbiosis intestinal y enfermedades asociadas en el periodo perinatal e infantil.
Neumer et al. 2021 (52)	Long-term safety and efficacy of prebiotic enriched infant formula - a randomized controlled trial	ECA, doble ciego y multicéntrico	Evaluar los efectos de una fórmula infantil suplementada con una mezcla de oligosacáridos de inulina de cadena corta y larga sobre la salud, seguridad, tolerancia y composición de la microbiota fecal durante el primer año de vida.	La suplementación con oligosacáridos prebióticos de tipo inulina durante el primer año de vida puede modular beneficiosamente la MI hacia niveles más altos de <i>Bifidobacterium</i> y asociarse con una reducción en la duración de las infecciones en lactantes.
Odiase et al. 2023 (53)	The Gut Microbiota Differ in Exclusively Breastfed and Formula-Fed United States Infants and are Associated with Growth Status	Estudio observacional transversal	Comparar la composición de la MI en función del tipo de alimentación y caracterizar las asociaciones entre la MI y el estado de crecimiento.	1 – El tipo de alimentación es un determinante clave en la composición de la MI. 2 – Los bebés que siguieron LM presentaron mayores niveles de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> , mientras que los alimentados con fórmula mostraron mayor abundancia relativa de <i>Ruminococcaceae</i>
Pärnänen et al. 2022 (54)	Early-life formula feeding is associated with infant gut microbiota alterations and an increased antibiotic resistance load	Estudio observacional transversal	Determinar el impacto de la alimentación con fórmula sobre la abundancia de genes de resistencia a antibióticos (ARGs) en lactantes.	1 – Los lactantes alimentados con fórmula mostraron mayor carga de ARGs y mayor prevalencia de patógenos oportunistas en su MI en comparación con los que siguieron LM. 2 – Cuando sea necesario un aporte nutritivo adicional, la suplementación de la leche materna puede tener menor impacto sobre la carga de ARGs que cambiar a la alimentación con fórmula.
Van den Elsen & Verhaselt, 2021 (55)	Human Milk Drives the Intimate Interplay Between Gut Immunity and Adipose Tissue for Healthy Growth	Revisión narrativa	Analizar los mecanismos por los que la LM regula el crecimiento saludable, enfocándose en la interacción entre la MI, inmunidad intestinal y el tejido adiposo.	La LM proporciona nutrientes esenciales y compuestos bioactivos que favorecen el desarrollo de una MI saludable y una función inmunitaria adecuada, así como contribuyen al desarrollo óptimo del tejido adiposo.
van Dongen et al. 2023 (56)	Differences in gut microbial fructoselysine degradation activity between breast-fed and formula-fed infants	Estudio observacional transversal	Evaluar cómo el tipo de alimentación (LM o lactancia artificial) influye en la degradación de fructoselisina por la MI de lactantes.	La lactancia artificial, que conlleva mayor exposición dietética a la fructoselisina, está asociada con una mayor actividad de degradación de este compuesto, lo que indica una adaptación de la MI a la exposición dietética de fructoselisina.
Vandenplas et al. 2020 (57)	Factors affecting early-life intestinal microbiota development	Revisión narrativa	Identificar los factores que modulan el desarrollo temprano de la MI y su impacto en la salud infantil.	1 – Algunos factores que modulan el desarrollo de la MI son la dieta materna, obesidad, tabaquismo, uso de antibióticos, tipo de parto y tipo de alimentación. 2 – La LM promueve un desarrollo equilibrado de la MI debido al contenido de OLM, que estimulan el crecimiento de <i>Bifidobacterium</i> . 3 – Los lactantes alimentados con fórmula presentan mayor diversidad bacteriana. 4 – El desarrollo de la MI en los primeros años de vida afecta a la salud en edad adulta.
Zhang et al. 2021 (58)	Gold standard for nutrition: a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota	Revisión narrativa	Analizar el impacto de los OLM en la MI de los lactantes.	Los OLM actúan como prebióticos favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas y modulando la composición de la MI. Además, poseen propiedades antimicrobianas y contribuyen a la salud general del lactante.

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica según autor, año, tipo de estudio, objetivo y resultados principales.

DISCUSIÓN

1. Papel de la alimentación en la configuración de la microbiota intestinal del lactante

Durante los primeros meses de vida el ecosistema microbiano del lactante es altamente inmaduro, dinámico y sensible (57). La configuración temprana de la MI depende en gran medida del tipo de alimentación que reciba el recién nacido en esta etapa, con efectos que se proyectan más allá del periodo de lactancia.

Al nacer, las superficies corporales externas y el tracto gastrointestinal del recién nacido son colonizados rápidamente por diversos microorganismos. A lo largo de las semanas y meses, aumenta la cantidad de bacterias que conforman la MI hasta alcanzar valores comparables a las densidades microbianas de los adultos (35). La MI evoluciona desde un estado de baja diversidad, caracterizado por la colonización de un conjunto limitado de microorganismos, dominado por bacterias anaerobias facultativas, hasta una comunidad anaerobia diversa e interconectada (40).

La LM es una fuente activa y dinámica de microorganismos, cuya composición varía en función de las necesidades del recién nacido a lo largo de la lactancia y depende además de factores como el estado de salud materno, la dieta, el IMC, el tipo de parto y el uso de antibióticos durante el embarazo o el periodo perinatal (33). La LM tiene una composición adecuada de nutrientes esenciales para el crecimiento del lactante y aporta microorganismos vivos que favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas, especialmente del género *Bifidobacterium*.

A través de la ruta entero-mamaria, las bacterias del tracto gastrointestinal materno son transportadas a la glándula mamaria y posteriormente transmitidas al lactante; la transmisión vertical temprana

promueve una colonización dominada por especies con propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y protectoras frente a patógenos. Además, la LM contiene compuestos bioactivos y factores inmunológicos como anticuerpos, inmunoglobulinas, lactoferrina, microRNAs y oligosacáridos específicos, que tienen un papel crucial en el desarrollo del sistema inmune infantil y proporcionan defensa contra patógenos.

Los oligosacáridos específicos de la LM actúan como sustratos metabólicos que promueven el crecimiento de microorganismos beneficiosos en el ecosistema intestinal infantil. Tienen una estructura similar a la de ciertos glicanos localizados en la superficie del epitelio intestinal, lo que les permite modular las respuestas de células epiteliales y prevenir la adhesión de bacterias patógenas y virus a dichas superficies (48). Estos oligosacáridos pueden ser metabolizados por bacterias como *Bifidobacterium* y *Bacteroides* para la obtención de energía y su digestión es especialmente beneficiosa para el lactante, debido a los productos de su fermentación.

En el caso de la lactoferrina, es una proteína con capacidad de secuestrar hierro mediante una unión de alta afinidad, lo que lo hace inaccesible para las bacterias en el intestino que lo necesitan como componente esencial para su crecimiento. Además, se cree que este compuesto presente en la LM tiene otros efectos bactericidas e inmunomoduladores, como la prevención de la formación de biofilms en el tracto intestinal y de la interacción de los microorganismos con las células epiteliales del huésped.

Por otro lado, los microRNAs son pequeñas moléculas de RNA no codificante que desempeñan un papel importante en la regulación de la expresión génica a nivel postranscripcional. Su función en la LM ha sido objeto de investigación y se cree que

podrían contribuir al desarrollo del sistema inmunitario.

Otros compuestos bioactivos de la LM que podrían influir en el desarrollo del lactante son las inmunoglobulinas, especialmente la IgA, que tiene efectos antibacterianos al unirse a las bacterias y evitar que invadan el epitelio mucoso, y factores de crecimiento como el EGF, que ayuda a la cicatrización de la mucosa intestinal, el factor de crecimiento insulínico (IGF), que promueven el crecimiento de tejido, y los factores de crecimiento neuronal, que promueven la peristalsis.

En vista de los múltiples beneficios derivados de los componentes de la leche humana, se recomienda la lactancia materna como primera opción para alimentar a los recién nacidos con el fin de favorecer el crecimiento y desarrollo de su sistema inmunitario. En situaciones donde el neonato es muy prematuro o tiene bajo peso al nacer, puede ser necesaria la fortificación de la LM para asegurar una ingesta suficiente de energía, proteínas y micronutrientes.

No solo importa que el lactante reciba LM, sino que también es posible que la calidad microbiana influya en el desarrollo del microbioma gastrointestinal, el microbioma del tracto respiratorio y el sistema inmunitario. Por ejemplo, el parto vaginal está asociado con una mayor abundancia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mientras que en el parto por cesárea se ha observado una tendencia a disminuir la diversidad bacteriana y favorecer la presencia de microorganismos ambientales o potencialmente patógenos. Asimismo, el uso de antibióticos puede alterar significativamente la composición de la LM, reduciendo la abundancia de bacterias comensales y afectando el perfil de colonización del lactante.

La colonización temprana promovida por bacterias transferidas a través de la LM es fundamental para el desarrollo de una MI

equilibrada que favorezca una respuesta inmunológica adecuada y proteja contra enfermedades infecciosas, alérgicas y metabólicas.

Es posible que lo que se considera normal y saludable en términos de microbioma gastrointestinal neonatal en una región geográfica y situación difiera de lo que se considera óptimo en otra región y cultura, lo que podría explicar la variación en muchos parámetros fisiológicos a nivel mundial (33).

Cuando la lactancia materna no es viable o está contraindicada, como en casos de infecciones virales transmisibles, galactosemia del lactante o situaciones médicas o sociales que impiden la producción o acceso a la LM, el lactante debe obtener los nutrientes necesarios para su crecimiento de fórmulas infantiles que, aunque intentan imitar en la medida de lo posible la composición de la LM, no logran replicar la complejidad de esta ni tienen la capacidad de promover una microbiota especializada. Existen fórmulas diseñadas para la cubrir las necesidades específicas del lactante: fórmulas para el tratamiento de la alergia a la leche de vaca, fórmulas para síntomas funcionales a nivel gastrointestinal y fórmulas para la fenilcetonuria y errores innatos del metabolismo (35).

Los intentos de acercar la composición de estas fórmulas a la de la LM han resultado en la adición de prebióticos como fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) con el objetivo de estimular el crecimiento de bacterias beneficiosas. Si bien es común la suplementación directamente con dichas bacterias, existen dificultades para garantizar que estas sobrevivan a lo largo del tracto gastrointestinal y ejerzan los efectos beneficiosos esperados sobre la salud del bebé (48).

La alimentación con fórmulas infantiles, aunque capaz de mantener un aporte nutricional adecuado, carece de muchos de

los componentes bioactivos propios de la LM, lo que puede resultar en una colonización intestinal menos específica y más propensa a la disbiosis (40). La lactancia artificial promueve una mayor diversidad taxonómica en el microbioma intestinal, que no se traduce necesariamente en una mayor funcionalidad. Los lactantes alimentados con fórmulas infantiles tienden a desarrollar una MI con menor presencia de bifidobacterias y mayor abundancia de bacterias facultativamente anaerobias, asociadas a ambientes más inflamatorios, lo que podría tener consecuencias en la maduración inmunológica y la susceptibilidad a enfermedades.

El tipo de alimentación modifica significativamente el repertorio génico bacteriano, por lo que repercute en procesos clave como la formación de biofilms, la expresión de genes de resistencia a antibióticos y el potencial desarrollo de cepas patógenas. Incluso si la MI tiende a normalizarse con el tiempo, la abundancia o carencia de ciertos genes microbianos puede tener implicaciones duraderas sobre la salud. En este sentido, un ambiente intestinal más proinflamatorio o propatogénico durante esta etapa temprana podría predisponer a los individuos a trastornos inmunológicos a lo largo de su desarrollo. La influencia de la dieta sobre la expresión genética relacionada con el metabolismo de carbohidratos sugiere una compleja interacción entre alimentación temprana, composición microbiana y regulación inmunometabólica (34).

Adicionalmente, el tipo de alimentación modula la composición del viroma intestinal, que se ensambla de manera progresiva tras el nacimiento en paralelo a la colonización bacteriana. Se observa que los lactantes alimentados mediante LME presentan un viroma intestinal dominado inicialmente por bacteriófagos, en particular fagos específicos de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que coinciden con la expansión de estos géneros bacterianos. Esta

predominancia favorece un entorno intestinal más estable y saludable, ya que los fagos contribuyen a modular las poblaciones bacterianas beneficiosas, controlar la expansión de bacterias potencialmente patógenas y mantener la homeostasis microbiana.

Por el contrario, en lactantes alimentados con fórmulas artificiales, el viroma muestra una mayor diversidad temprana de virus, incluyendo fagos asociados a bacterias potencialmente patógenas. Esto sugiere que la ausencia de compuestos bioactivos propios de la LM no solo afecta a la colonización bacteriana, sino también a la viral, influyendo en la estabilidad y maduración del ecosistema intestinal (46).

2. Composición microbiana según el patrón de alimentación

Los oligosacáridos específicos de la LM tienen un papel clave en la configuración de la MI durante los primeros meses de vida, dado su impacto en la selección, crecimiento y metabolismo de bacterias beneficiosas. Existen más de 200 estructuras distintas de oligosacáridos de la LM; esta heterogeneidad estructural permite establecer un nicho ecológico altamente selectivo que beneficia a cepas concretas, especialmente *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, por su capacidad de internalizar y metabolizar una amplia gama de estos compuestos. Es por ello que los bebés que siguen lactancia materna desarrollan una MI dominada por bifidobacterias que son capaces de degradar estos oligosacáridos y producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), sustancias que ayudan a mantener un pH intestinal bajo que inhibe la proliferación de microorganismos patógenos. Además, la fermentación de estos oligosacáridos genera otros metabolitos funcionales como lactato y compuestos antimicrobianos, que favorecen un entorno intestinal antiinflamatorio. La

presencia dominante de *B. infantis* se ha relacionado con la maduración epitelial, una mayor integridad de la barrera intestinal y la activación de vías inmunológicas tolerogénicas.

Aparte de las bifidobacterias, otros géneros microbianos pueden beneficiarse de los productos de fermentación de los oligosacáridos de la LM: algunos microorganismos del género *Lactobacillus* y *Akkermansia* son capaces de aprovechar los metabolitos secundarios derivados del metabolismo de las bifidobacterias, lo que sugiere que una alimentación que promueva una MI dominada por *B. infantis* también favorece, de manera indirecta, una comunidad simbiótica más amplia y cooperativa (47).

La lactancia indirecta y la extracción con bomba, en comparación con la lactancia directa y la extracción manual, se han asociado además con una menor diversidad y riqueza de la microbiota de la LM, mayores tasas de colonización por microorganismos potencialmente patógenos y una menor abundancia de *Bifidobacterium* (30).

La lactancia artificial no aporta oligosacáridos específicos de la LM (a excepción de algunas fórmulas modernas que incluyen versiones sintéticas), lo que repercute directamente en la incapacidad de las bifidobacterias especializadas para proliferar. Como consecuencia, la MI de los lactantes alimentados con fórmula tiende a presentar una menor abundancia de *B. infantis* y una mayor presencia de otros géneros menos eficaces en la fermentación de oligosacáridos de la LM, como es el caso de *Clostridium*, *Enterococcus* o *Bacteroides*. Esta composición menos especializada puede asociarse a una mayor susceptibilidad a infecciones del tracto gastrointestinal y a inflamación de bajo grado (47).

En un estudio observacional realizado en Estados Unidos con lactantes de 4-5 meses, Odiase et al. identificaron perfiles microbianos claramente diferenciados en

función del tipo de alimentación. Los lactantes que siguieron LME mostraron una MI dominada por *Bifidobacterium*, reafirmando el perfil bifidogénico de la LM. Además, estos bebés presentaron mayor abundancia relativa de *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Haemophilus*, *Bacilli*, *Gardnerella*, *Gammaproteobacteria*, *Rothia*, *Atopobium* y *Gemella*. En contraste, los lactantes que fueron alimentados exclusivamente con fórmulas artificiales presentaron una mayor diversidad alfa y una composición enriquecida en géneros como *Enterobacter*, *Clostridium* y *Bacteroides*. También mostraron una mayor abundancia relativa de *Anaerostipes*, *Peptostreptococcaceae*, *Blautia*, *Flavonifractor*, *Erysipelotrichaceae*, *Coprococcus*, *Ruminococcaceae*, *Akkermansia* y *Lachnospiraceae*. Esta mayor diversidad microbiana puede reflejar una menor selectividad del medio intestinal y una mayor exposición a taxones menos especializados o potencialmente patógenos.

Adicionalmente, el estudio identificó correlaciones positivas entre ciertos géneros bacterianos, más abundantes en los lactantes alimentados con fórmula, y algunos indicadores relacionados con el sobrepeso o el crecimiento acelerado, lo que sugiere que la composición microbiana no solo refleja el tipo de alimentación, sino que también puede influir en el metabolismo energético y desarrollo físico (53).

En otro estudio realizado en Beijing con 138 prematuros se comparó la composición temprana del microbioma intestinal de lactantes alimentados con LM, con fórmula artificial y con fórmula suplementada con probióticos (*Bifidobacterium lactis*). Los resultados mostraron que, incluso en bebés prematuros, la LM sigue siendo el patrón más favorable para el establecimiento de una MI saludable. Este grupo presentó una mayor abundancia relativa de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y una menor carga de microorganismos patógenos, como *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus*, que

fueron más prevalentes en los grupos alimentados con fórmula.

Por otro lado, los lactantes alimentados con fórmula estándar presentaron una menor abundancia de bacterias beneficiosas y una mayor diversidad temprana, que sugieren una mayor susceptibilidad a la disbiosis. Sin embargo, los alimentados con fórmulas enriquecidas con probióticos demostraron tener una MI más parecida a la de los lactantes que siguieron LME, con mayor abundancia de *Bifidobacterium* y menor de *Enterobacteriaceae*. Esto sugiere que la suplementación de las fórmulas infantiles con probióticos puede mitigar parcialmente el efecto negativo que supone la ausencia de LM sobre la composición de la MI (29).

Los esfuerzos de la industria por acercar lo máximo posible la composición de las fórmulas artificiales a la de la LM han resultado en la suplementación con ingredientes bioactivos como probióticos, prebióticos, simbióticos, postbióticos y oligosacáridos específicos de la LM. Los prebióticos más utilizados con este objetivo son los GOS, FOS, polidextrosa (PDX), 20-fucosil-lactosa, lacto-N-neotetraosa, oligofructosa y galactulosa, que actúan indirectamente, a través de la fermentación selectiva que estimula el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, para mejorar la función de barrera intestinal, protegiendo contra patógenos y mejorando la función inmune local y sistémica. Los diferentes prebióticos pueden actuar de manera distinta en el crecimiento bacteriano intestinal; por ejemplo, la inulina, maltodextrina y PDX se han asociado con un crecimiento relativamente pobre de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en comparación con los GOS y lactulosa. Sin embargo, aunque algunas fórmulas logran promover un perfil bifidogénico, este efecto no se mantiene de forma tan consistente ni prolongada como lo hace la LM (30,38).

En un ensayo clínico realizado por Beguin et al. se evaluó el impacto de una fórmula

que contenía cepas específicas de *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* O65 junto con una mezcla de oligosacáridos prebióticos, demostrando su seguridad y tolerancia durante las primeras semanas de vida. Los lactantes que consumieron esta fórmula desarrollaron un perfil bacteriano con mayor abundancia relativa de *Bifidobacterium*, alejándose del perfil típico asociado a la lactancia artificial. El uso combinado de cepas fermentadoras y prebióticos estimula una MI dominada por bacterias beneficiosas capaces de metabolizar oligosacáridos, producir metabolitos como el ácido láctico y el acetato y reducir el pH intestinal. Aunque no consigue imitar completamente el perfil microbiano de los lactantes alimentados mediante LME, esta intervención puede influir positivamente en la estabilidad y funcionalidad del microbioma intestinal, promoviendo una composición más equilibrada y contribuyendo a la maduración inmunológica (26).

Estas estrategias han mostrado resultados beneficiosos sobre la salud intestinal temprana en comparación con las fórmulas infantiles estándar, pero las diferencias entre los perfiles bacterianos de los lactantes según el tipo de alimentación siguen siendo evidentes, pudiendo implicar diferencias funcionales en términos de inmunomodulación, metabolismo y protección frente a infecciones (38). El microbioma intestinal de los bebés que siguen lactancia artificial continúa reflejando una colonización más acelerada por bacterias facultativamente anaerobias, muchas de ellas oportunistas y proinflamatorias, lo que a su vez se traduce en una funcionalidad metabólica distinta (44).

Actualmente, ninguna de estas fórmulas infantiles ha demostrado superioridad concluyente, por lo que sigue siendo necesaria más investigación.

3. Actividad metabólica microbiana y entorno intestinal

La actividad metabólica de la MI depende estrechamente del patrón de alimentación, no solo en términos del tipo de bacterias presentes, sino también del tipo de sustratos disponibles y del resultado final de su fermentación.

Los oligosacáridos de la LM y los carbohidratos no digeribles que se añaden a las fórmulas artificiales (v.g. GOS y FOS) son compuestos resistentes a los enzimas pancreáticos y del borde en cepillo, así como a niveles bajos de pH, por lo que la mayoría son metabolizados en el colon por la MI del lactante o se excretan intactos. La presencia de estos compuestos estimula la alimentación cruzada, de manera que los productos resultantes de su fermentación son utilizados como fuente de alimento por otras bacterias intestinales.

Este proceso de fermentación microbiana genera metabolitos como los AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato, que contribuyen al mantenimiento de niveles bajos de pH en el colon, promoviendo así el crecimiento de bacterias beneficiosas e inhibiendo la proliferación de patógenos. Estos AGCC se han asociado con efectos fisiológicos beneficiosos en el lactante, pues actúan como agentes antiinflamatorios, sirven de sustrato para células epiteliales y promueven la motilidad intestinal (36).

El acetato es el AGCC más abundante y actúa reduciendo el pH intestinal, creando un ambiente menos favorable para bacterias patógenas como *Clostridium difficile* o *Escherichia coli*. Por otro lado, el butirato ejerce un potente efecto antiinflamatorio y es fundamental para el mantenimiento de la integridad epitelial, ya que representa una fuente energética esencial para los colonocitos y participa en la regulación de genes asociados a la homeostasis intestinal. Los AGCC producidos participan en el

fortalecimiento de la permeabilidad selectiva del epitelio intestinal y reducen el riesgo de disbiosis y translocación bacteriana. En particular, el butirato ha demostrado regular positivamente la secreción de mucinas y promover la diferenciación de células T reguladoras (Treg), reforzando así la tolerancia inmunológica (28).

En un estudio con 78 participantes realizado en Estados Unidos se compararon tres grupos de lactantes alimentados con LM, fórmulas extensamente hidrolizadas y fórmulas a base de aminoácidos, evaluando el perfil de AGCC, ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR) y el pH fecal como indicadores de la actividad metabólica microbiana.

Los lactantes alimentados con LM presentaron una microbiota altamente activa en la producción de AGCC, especialmente de acetato. En contraste, los lactantes alimentados con fórmulas hidrolizadas y fórmulas a base de aminoácidos mostraron un contenido notablemente menor de AGCC, relacionado con la menor presencia de *Bifidobacterium* y mayor abundancia de bacterias facultativamente anaerobias como *Clostridium* y *Escherichia*. Además, demostraron una mayor presencia de AGCR, como isobutirato e isovalerato, especialmente en el grupo que recibió fórmula con aminoácidos. Estos compuestos están asociados a la fermentación proteica, en la que pueden generarse subproductos potencialmente irritantes o proinflamatorios. Los lactantes alimentados con fórmula también presentaron un mayor pH fecal, que puede facilitar el crecimiento de microorganismos menos deseables y reducir la eficacia de las defensas mucosas naturales (45).

En concordancia con estos resultados, Brink et al. encontraron diferencias significativas entre los metabolitos presentes en las muestras fecales de lactantes alimentados con LM y con fórmulas infantiles. El metaboloma intestinal del grupo de

lactancia materna reflejaba una actividad fermentativa más saludable, con mayor abundancia de AGCC, que el del grupo de lactancia artificial. Este último grupo también presentó mayor presencia de metabolitos derivados de la fermentación proteica, como los AGCR y otros compuestos nitrogenados. Además, se detectaron diferencias en los niveles de aminoácidos fecales, siendo más elevados en los lactantes alimentados con fórmula, lo que puede reflejar menor eficiencia de absorción o una alteración en las rutas metabólicas microbianas asociadas a estos compuestos (25).

Otro estudio posterior llevado a cabo en Suiza por Huertas-Díaz L. et al. también sugiere que la fermentación de los oligosacáridos de la LM da lugar a la producción de metabolitos intermedios como lactato, fucosa y 1,2-propanodiol. Del mismo modo, estos compuestos están directamente relacionados con la actividad de bacterias como *Bifidobacterium*.

Se observó relación entre la presencia de lactato y la menor abundancia de *Peptostreptococcaceae* y otras familias asociadas con la producción de butirato, aunque el lactato podría ser utilizado posteriormente para producirlo. Igualmente, la acumulación de lactato contribuiría al mantenimiento de un pH intestinal bajo y una MI menos propensa a la proliferación de bacterias potencialmente patógenas. Entre las *Peptostreptococcaceae*, la abundancia de *C. difficile* se ha relacionado repetidamente con la ausencia de lactancia materna, precisamente por el efecto antimicrobiano del lactato.

Según la teoría del ácido débil, la actividad microbiana de los AGCC y el lactato depende del grado de disociación, ya que principalmente es la molécula no disociada (más hidrofóbica) la que atraviesa la pared celular para disociarse intracelularmente. Por lo tanto, la actividad antimicrobiana de estos compuestos está vinculada al pH ambiental y a la constante de disociación

(pKa) del ácido débil. Un pKa más alto se relaciona con una mayor actividad microbiana en comparación con los ácidos débiles con un pKa más bajo. Con un pKa de 3,86, el ácido láctico es un ácido más fuerte, pero con un efecto antimicrobiano más débil que el ácido acético, que tiene un pKa de 4,76. En este estudio con pH controlado, el ácido láctico inhibió a *C. difficile* con mayor eficacia que el ácido acético, lo cual sugiere que, más allá de la teoría del ácido débil, la efectividad del lactato frente a ciertos microorganismos podría depender de mecanismos de acción específicos o de la sensibilidad particular de algunas especies bacterianas (43).

De forma complementaria, van Dongen et al. compararon la actividad de degradación de la fructosilisina en muestras fecales de lactantes alimentados mediante LME o lactancia artificial. La fructosilisina es un compuesto que se forma durante el calentamiento de productos alimenticios y se encuentra en gran cantidad en las fórmulas infantiles debido a las elevadas temperaturas aplicadas durante su elaboración, mientras que en la LM el contenido es muy inferior o nulo. Ambos grupos demostraron capacidad de degradación, pero la actividad fue significativamente mayor en las muestras de los lactantes alimentados con fórmulas.

Estos resultados indican que la MI de los lactantes podría adaptarse funcionalmente al entorno intestinal modulado por la alimentación, de forma que la exposición a compuestos específicos como la fructosilisina provocarían un aumento de la capacidad para degradarlos (56).

Con el cese de la LME, ya sea por la introducción de fórmulas o de la alimentación complementaria, disminuye la ventaja competitiva de las bacterias capaces de fermentar los oligosacáridos de la LM, lo que favorece un aumento en la diversidad microbiana fecal. Aunque otras bacterias no pueden competir inicialmente con

Bifidobacterium spp., una colonización temprana por parte de estos grupos podría preparar a la comunidad microbiana intestinal para el desarrollo de las capacidades de degradación y fermentación tan pronto como se interrumpa la lactancia materna (43).

La estructura de los oligosacáridos de la LM y carbohidratos no digeribles determina en gran medida su selectividad microbiana y el tipo de metabolitos producidos, así como el nivel de afinidad por los receptores expresados en la superficie de las células inmunes, lo que podría conducir a diferentes respuestas inmunológicas. Esta especificidad estructural abre la posibilidad de diseñar fórmulas infantiles personalizadas, con mezclas de oligosacáridos sintéticos que mimeticen los efectos positivos de la LM sobre la microbiota y el metabolismo intestinal.

Aunque los carbohidratos no digeribles añadidos en las fórmulas presentan beneficios y han demostrado capacidad para estimular ciertas bifidobacterias y producir AGCC, su efecto es menos específico y potente que el de los oligosacáridos de la LM de origen humano. A pesar de ello, su inclusión en las fórmulas infantiles evidencia una mejora del perfil fermentativo y la funcionalidad inmune en comparación con fórmulas estándar sin fibra prebiótica.

4. Maduración inmunológica e interacción microbiota-sistema inmunitario

El sistema inmunitario es la principal línea de defensa contra exposiciones ambientales como alérgenos, bacterias y virus. Durante los primeros meses de vida este sistema es inmaduro en lactantes, pues presenta una actividad antioxidante y antiinflamatoria limitadas en el tracto respiratorio y gastrointestinal, unas barreras físicas subdesarrolladas, una acidez intestinal

limitada, una función retardada de los linfocitos T y una secreción reducida de inmunoglobulinas. Los neutrófilos, monocitos y células dendríticas del neonato tienen una capacidad reducida para prevenir y eliminar infecciones patógenas y las barreras intestinales presentan una mayor permeabilidad, lo que permite que las macromoléculas ingeridas, inclusive las inmunoglobulinas, sufran translocación (27).

Durante este periodo crítico del desarrollo temprano, el patrón de alimentación influye en la maduración del microbioma intestinal y del sistema inmunitario. Microorganismos comensales, como *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus rhamnosus*, excluyen competitivamente a los patógenos, estimulan la producción de péptidos antimicrobianos y fortalecen las uniones estrechas entre las células epiteliales. Otras bacterias comunes, como *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Lactobacillus reuteri*, reducen las respuestas inflamatorias del huésped al inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB). La interacción adecuada entre los antígenos bacterianos y el sistema inmunitario intestinal durante las primeras etapas de la vida genera inmunotolerancia a los microorganismos comensales del intestino y a los antígenos dietéticos y autólogos. Una colonización intestinal irregular o una disbiosis inducida por antibióticos podría afectar al sistema inmunitario del lactante, conduciéndolo a un estado de hipersensibilidad o alergia y mayor probabilidad de desarrollar enfermedades autoinmunes (22).

La LM es un sistema biológico con capacidad de adaptarse no solo a las necesidades nutricionales del lactante, sino también a sus necesidades inmunológicas mediante la compatibilidad de antígenos y alimentando la MI en desarrollo. El calostro producido por la madre durante aproximadamente los 5 días postparto tiene un elevado contenido de componentes inmunomoduladores, que se va reduciendo en su

paso a leche madura. La mayor parte de estos componentes continúa reduciéndose hasta el cese de la lactancia, de manera que el sistema inmunitario del bebé va tomando mayor responsabilidad e independencia en el manejo de las respuestas inmunológicas con el tiempo.

Uno de los factores inmunomoduladores más importantes de la LM son las inmunoglobulinas, que proporcionan inmunidad pasiva a los lactantes e influyen indirectamente en el desarrollo del microbioma intestinal. Los cinco tipos diferentes de inmunoglobulinas incluyen IgA, siendo la IgA secretora (SIgA) la más abundante en la LM; la IgG, que puede atravesar la placenta y se asocia con la inmunidad sistémica a largo plazo; la IgM, que media la resistencia contra infecciones bacterianas y víricas; y la IgE e IgD, cuyo papel en lactantes requiere mayor evidencia. La composición de inmunoglobulinas de la LM puede verse afectada por factores como la edad gestacional, prematuridad, factores ambientales y estilo y condiciones de vida de la madre (23). Además, la leche de madres donantes tiene una concentración menor de estos compuestos debido a los procesos de pasteurización y congelación-descongelación.

En humanos la IgA es el isotipo de anticuerpo más abundante en las mucosas y se secreta principalmente en el lumen intestinal, donde recubre bacterias y componentes antigénicos para modular su acceso al epitelio intestinal sin provocar inflamación. En neonatos, la fuente principal de IgA es la LM (15 g/L en calostro y 1 g/L en leche madura), ya que su producción endógena es inicialmente limitada. Esta IgA materna, generada por células plasmáticas que migran desde mucosas de la madre al tejido mamario, ayuda a controlar la colonización bacteriana y establecer una comunidad microbiana beneficiosa.

La IgA actúa como un puente entre la MI y el sistema inmunitario, promoviendo la

tolerancia inmunológica en lugar de una respuesta inflamatoria. A través de mecanismos como la exclusión inmune (aglutinación de patógenos y eliminación mediante el moco intestinal), la IgA limita el contacto de microorganismos con las células epiteliales intestinales, restringiendo así la expansión de bacterias patógenas o proinflamatorias. Al mismo tiempo, favorece la persistencia y estabilidad de bacterias comensales mutualistas, incluyendo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, así como la formación de biofilms. Esta interacción selectiva no solo da forma a la composición del microbioma, sino que también condiciona la educación del sistema inmunitario, especialmente la inducción de células Treg y la modulación del equilibrio Th1/Th2. La capacidad de la IgA para recubrir selectivamente ciertas bacterias evoluciona con el tiempo y se ajusta a los cambios en la dieta, al desarrollo intestinal y a la maduración inmunológica. En modelos animales, se ha observado que la deficiencia de IgA en etapas tempranas de la vida conduce a una colonización aberrante por bacterias proinflamatorias, como *Enterobacteriaceae*, una mayor permeabilidad intestinal y una activación inmune excesiva, todo lo cual se ha vinculado con un mayor riesgo de enfermedades inmuno-mediadas. En contraste, la presencia adecuada de IgA en los primeros meses de vida puede actuar como un modulador crítico del sistema inmunitario y establecer un perfil inflamatorio basal más bajo, importante para la homeostasis a largo plazo.

La maduración de la generación activa de SIgA intestinal en bebés es relativamente lenta, pero puede acelerarse con el destete, por lo que parece que la SIgA intestinal actúa como un relevo de inicio lento de la SIgA láctea durante las primeras etapas de la vida. A medida que los bebés comienzan a generar activamente su propia SIgA intestinal después de aproximadamente 1 mes de edad, es factible mejorar directamente la generación de IgA local mediante, por ejemplo, la suplementación

con probióticos (v.g. cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*), la cual aumenta los niveles fecales de SIgA, mientras que reduce el pH intestinal y los niveles de calprotectina (marcador inflamatorio). En niños menores de un mes de edad o en aquellos con deficiencia de genes relacionados con la IgA, la suplementación directa de esta inmunoglobulina puede ser una buena estrategia para asegurar una maduración adecuada de la MI (41).

La SIgA es una de las principales inmunoglobulinas presentes en la LM y, a diferencia de otros anticuerpos, no desencadena inflamación, sino que recubre selectivamente las bacterias y partículas antigénicas, facilitando su neutralización y expulsión sin dañar los tejidos. Evitar el contacto excesivo entre la microbiota y las células epiteliales resulta crucial para la prevención de respuestas inmunológicas exageradas o atópicas en etapas posteriores (27).

Aunque a un menor nivel que IgA, la LM contiene cantidades considerables de IgG (~0,05 g/L) y de SIgM (~0,014 g/L), que complementa a la SIgA (41). La IgG, principal inmunoglobulina sérica y responsable de la inmunidad a largo plazo, ha demostrado tener también un papel protector en las mucosas. Aunque sus niveles en la LM son bajos en comparación con los del suero, estos tienden a aumentar con el tiempo y son mayores en las madres que practican LME. Además, tanto la IgG como la SIgA han demostrado ser efectivas en la inhibición de la replicación del rotavirus, lo que resalta su potencial para modular las infecciones virales intestinales en la infancia.

En conjunto, las inmunoglobulinas de la LM no solo ofrecen inmunidad pasiva frente a patógenos, sino que también participan activamente en la maduración del sistema inmunitario del lactante. A través de su interacción con la MI, modulan el entorno inmunológico de manera que

favorecen la tolerancia oral, la integridad de la barrera epitelial y el desarrollo de un sistema inmunitario equilibrado y menos propenso a respuestas alérgicas o inflamatorias exageradas (27, 32).

Las células inmunes presentes en la LM (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células linfoides innatas y linfocitos), que son capaces de llegar intactas al intestino, se activan al infiltrarse en la barrera intestinal del neonato, apoyando el desarrollo del sistema inmunitario infantil y promoviendo la adquisición de tolerancia a especies microbianas. Por ejemplo, las células B plasmáticas segregan inmunoglobulinas que, a su vez, participan en el bloqueo de infecciones, en la regulación de la inflamación intestinal y en la inducción de tolerancia a antígenos (22).

Por otro lado, los oligosacáridos de la LM, aparte de servir como sustrato energético para la MI, son capaces de prevenir infecciones bacterianas y virales mediante la adhesión directa o invasión de células epiteliales, la neutralización de toxinas bacterianas y la estimulación de la preparación inmunitaria. Algunas estructuras de oligosacáridos de la LM pueden influir en la expresión génica de las células epiteliales intestinales y en la respuesta a lesiones, y los metabolitos derivados de su fermentación también promueven la diferenciación de células Treg. La actividad antimicrobiana de los oligosacáridos de la LM influye directamente en la inhibición de patógenos como *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus agalactiae* y *Staphylococcus aureus*, y puede aumentar la sensibilidad de estos microorganismos a antibióticos. También actúan como receptores señuelo para virus gastrointestinales, bloqueando su adhesión a células del huésped mediante su unión a antígenos similares a los receptores virales. De esta forma, los oligosacáridos de la LM no solo actúan como moduladores de la MI, sino también como agentes activos frente a infecciones bacterianas y virales en la infancia (27).

Numerosos estudios apoyan la idea de que la ausencia de oligosacáridos de la LM en las fórmulas artificiales podría contribuir a las diferencias en la salud observadas entre bebés que siguen lactancia materna y lactancia artificial. Un enfoque novedoso para mejorar el perfil de oligosacáridos de estas fórmulas es la adición de oligosacáridos derivados de la leche de vaca (OLV), compuestos principalmente por GOS, que contienen concentraciones inherentes de oligosacáridos sialilados.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado realizado en Filipinas, Estorninos et al. encontraron que los lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con OLV presentaron una MI más similar a la de los lactantes alimentados con LM y, en términos de respuesta inmunológica, demostraron niveles más altos de SIgA en comparación con el grupo control. Esta diferencia sugiere una estimulación más eficiente del sistema inmunitario intestinal, dado el papel clave de la SIgA en la defensa frente a patógenos y en la tolerancia inmunológica. La intervención con OLV se asoció con una menor presencia fecal de microorganismos patógenos como *Clostridioides difficile* y *Clostridium perfringens*, lo que indica una mayor capacidad de la MI para resistir la colonización por bacterias potencialmente dañinas. Además, los lactantes que recibieron la fórmula con OLV mostraron una respuesta inmune específica mejorada a la vacuna oral contra la polio, lo que sugiere una preparación más efectiva del sistema inmunológico para reconocer y responder ante antígenos exógenos (37).

De igual forma, las grasas de la LM contribuyen al desarrollo neurológico y del sistema inmunitario. Los ácidos grasos (AG) tienen propiedades anfífilas que les permiten interactuar con las membranas celulares microbianas, actuando como detergentes, solubilizando dichas membranas o insertándose en ellas. Los AGCC presentes en la LM sirven de fuente energética para las células epiteliales y estimulan la

proliferación de células Treg en la lámina propia, así como la expresión de citocinas antiinflamatorias. Los AG poliinsaturados de cadena larga también pueden inducir la expresión de citocinas antiinflamatorias y la activación de células Treg; además, son sustratos importantes para la síntesis de eicosanoides, moléculas de señalización con funciones esenciales para el sistema inmunitario, como la agregación plaquetaria y la proliferación celular.

Los bebés que reciben lactancia materna tienden a aumentar más en peso, longitud y grasa durante los primeros meses de vida, lo que se sigue de una velocidad de crecimiento más lenta hasta el año de edad, en comparación con los bebés alimentados con fórmula. En los humanos, el tejido adiposo comienza a desarrollarse a principios del segundo trimestre de embarazo. Los adipocitos blancos, además de almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos, también secretan diversas hormonas como la leptina, adiponectina y resistina, y producen adipocinas (v.g. TNF- α , IL-1b, IL-6), que regulan la actividad de la insulina y el metabolismo de la glucosa, contribuyendo a la homeostasis energética. En este contexto, las células Treg apoyan la función del tejido adiposo manteniendo bajo control la inflamación local y sistémica y promoviendo la sensibilidad a la insulina. La LM tiene el potencial de ayudar a la homeostasis del tejido adiposo precisamente mediante la prevención de la inflamación sistémica crónica. Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga son generalmente protectores contra la inflamación y disminuyen la infiltración de citocinas proinflamatorias producidas por macrófagos en el tejido adiposo adulto y, en la infancia, son esenciales para el desarrollo neuronal (55).

Otros factores inmunomoduladores de la LM son las citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, que pueden actuar localmente en el intestino, a través de la unión a los receptores de la superficie

celular, o sistémicamente, al permear la barrera intestinal. El TGF- β es la citocina más abundante en la LM e induce la diferenciación de células T hacia células Treg específicas de antígeno, que ayudan a mantener la homeostasis intestinal, promover la tolerancia y regular la inflamación. Por otro lado, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria producida normalmente por macrófagos y monocitos durante procesos inflamatorios agudos, pero que en la LM aumenta cuando el bebé está desarrollando una respuesta inmune frente a una infección, función dinámica que no es posible con la lactancia artificial o con leche de madres donantes (22).

El EGF y el EGF de unión a heparina (HB-EGF), también presentes en la LM, son igualmente importantes para el desarrollo intestinal, la maduración de la función barrera y la homeostasis del epitelio. Por ejemplo, el EGF ha demostrado proteger al lactante contra la enterocolitis necrosante gracias a la inhibición de la señalización proinflamatoria y de la translocación bacteriana, así como el aumento de la producción de moco y la densidad de células caliciformes (23). La importancia de la barrera intestinal en la vida temprana para el metabolismo energético se hace evidente en los bebés con inflamación intestinal crónica, quienes presentan una mala absorción de nutrientes que conduce a deficiencias de macro y micronutrientes y al gasto energético destinado a la respuesta inflamatoria, lo que a su vez resulta en un deterioro del crecimiento (55).

Por último, los microARNs presentes en la LM también pueden influir en la maduración inmunológica y en la interacción entre la MI y el sistema inmunitario. Estos compuestos, encapsulados en exosomas, son resistentes a la degradación del tracto gastrointestinal, por lo que llegan intactos al intestino del lactante y pueden ingresar a la circulación sistémica, donde pueden ejercer efectos epigenéticos en diversos

órganos, incluyendo el hígado, el timo, el cerebro y los tejidos adiposos.

Uno de los microARNs más abundantes en los exosomas de la LM es el miR-148a, que es capaz de suprimir la señalización del NF- κ B y de regular la expresión de la DNA metiltransferasa 1 (DNMT1), un enzima clave en la metilación del ADN, lo que influye en la expresión de genes relacionados con el desarrollo y la función inmunológica (v.g. factor de transcripción FoxP3) (50).

En conclusión, la presencia de todos estos compuestos en la LM sugiere que la lactancia no solo cumple una función nutritiva, sino que además proporciona un medio para inducir tolerancia a antígenos, defensa contra patógenos dañinos y transmisión de señales epigenéticas que programan el desarrollo inmunológico del lactante. Este mecanismo podría explicar en parte los beneficios inmunológicos a largo plazo asociados con la lactancia materna, incluyendo una menor incidencia de enfermedades inflamatorias y autoinmunes tanto en la infancia como en la vida adulta. En contraste, las fórmulas artificiales carecen en su mayoría de estos compuestos inmunomoduladores, lo que podría limitar su capacidad para replicar los efectos de la LM.

5. Implicaciones en la salud a largo plazo

Los primeros 1000 días de vida, desde la concepción hasta los dos años, suponen una ventana de oportunidad para la adquisición de una MI saludable, una adecuada maduración del sistema inmunitario y la prevención de enfermedades crónicas (24). Las perturbaciones de la MI en el periodo perinatal se han vinculado con un incremento de enfermedades atópicas, alergias, trastornos gastrointestinales y desórdenes metabólicos. Asimismo, la

prevalencia creciente de alergias en las últimas décadas se ha asociado con la disbiosis temprana inducida por diversos factores, como la lactancia artificial, el parto por cesárea o la terapia antibiótica.

Como ya descrito, el predominio temprano de bacterias del género *Bifidobacterium*, estimulado por la lactancia materna, potencia el desarrollo de la tolerancia inmunológica y disminuye el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas en etapas posteriores. *Bifidobacterium breve*, cultivada en LM y heces de lactantes sanos, desempeña un papel esencial en los mecanismos antialérgicos, ya que modula la respuesta inmune hacia perfiles celulares mixtos Th1/Th2 y estimula la expansión de células Treg. Además, favorece la producción de interleucina-10 (IL-10) e IgA en la mucosa intestinal, fortaleciendo así la función de barrera (31). La administración de probióticos, en particular cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, durante las primeras semanas de vida ha demostrado efectos beneficiosos en la prevención y corrección de la disbiosis intestinal, especialmente en situaciones de riesgo.

Diversos estudios indican que, efectivamente, la suplementación probiótica en este periodo crítico puede disminuir la incidencia de patologías como la enterocolitis necrosante, dermatitis atópica, infecciones del tracto respiratorio y otras afecciones relacionadas con la maduración inmunológica (51).

Los oligosacáridos de la LM tienen una función directa en la prevención de infecciones a largo plazo, ya que actúan como señuelos que mimetizan los receptores de las células epiteliales e impiden la adherencia de virus y bacterias. Esta función antivírica y antibacteriana temprana puede disminuir la carga infecciosa durante la infancia, con posibles efectos protectores hasta la edad adulta.

Los efectos de los oligosacáridos de la LM trascienden el plano digestivo e inmunitario, influyendo además en el desarrollo cognitivo y neurológico a largo plazo. Componentes sialilados (v.g. 3'-sialilactosa) proveen ácido siálico, que es esencial para la mielinización y sinaptogénesis en el cerebro en desarrollo. Algunos estudios han encontrado asociaciones entre concentraciones elevadas de oligosacáridos de la LM durante la infancia y mejores resultados en tests de cognición, lenguaje y habilidades motoras en los primeros años (58).

Un estudio observacional realizado por Martínez-Martínez et al., en el que se compararon los efectos de la lactancia materna, artificial y mixta, refuerza la idea de que la LM proporciona una capacidad superior para inhibir microorganismos patógenos, en comparación con la lactancia artificial, estableciendo una inmunidad intestinal fuerte desde edades tempranas, que puede perdurar en el tiempo, reduciendo la incidencia de infecciones intestinales y alergias en etapas posteriores.

En términos de crecimiento y metabolismo, los bebés que siguieron LME demostraron mejor desarrollo ponderal respecto al peso al nacer y una menor presencia de compuestos orgánicos volátiles tóxicos, que indica una MI más funcional y menos vinculada a procesos inflamatorios.

En este estudio, el grupo de lactancia mixta mostró beneficios intermedios, ya que tuvo una mejora significativa en la salud en comparación con el grupo alimentado exclusivamente con fórmula artificial, pero sin alcanzar los niveles del grupo de LME. Esto sugiere que la incorporación de LM, aunque parcial, puede contribuir a la mejora de la protección inmune y repercutir positivamente en el desarrollo infantil (49).

La capacidad de los factores bioactivos de la LM para modular un adecuado desarrollo del sistema inmunitario y una colonización intestinal saludable, se traduce a su

vez en una capacidad protectora frente a infecciones gastrointestinales y respiratorias, así como otras enfermedades metabólicas y autoinmunes. Con el objetivo de imitar los beneficios de la LM, se han realizado estudios añadiendo prebióticos, probióticos y/o simbióticos a las fórmulas infantiles (39).

En los últimos años, las mejoras en la eficiencia de la síntesis de oligosacáridos de la LM han permitido su producción a escala industrial, lo que facilita la suplementación de fórmulas infantiles con oligosacáridos química y estructuralmente idénticos a los presentes en la LM. Estudios clínicos han demostrado que la suplementación de fórmulas con 2'-fucosilactosa es bien tolerada y promueve una reducción sistémica de los niveles de citocinas proinflamatorias comparable a la de los bebés que siguen lactancia materna (42).

En la misma línea, un ensayo clínico aleatorizado de Neumer et al. probó que la suplementación de fórmulas infantiles con una mezcla de oligosacáridos prebióticos tipo inulina es segura y bien tolerada por los lactantes, sin síntomas adversos ni diferencias significativas en el crecimiento. Los lactantes que recibieron la fórmula enriquecida mantuvieron niveles significativamente mayores de *Bifidobacterium* durante los primeros 6 meses, demostrando una funcionalidad bacteriana óptima, favorecida además por deposiciones más blandas y un pH fecal reducidamente ácido. Aunque no se observaron impactos directos sobre la incidencia de enfermedades alérgicas o metabólicas dentro del año de seguimiento, contar con una comunidad microbiana resiliente durante los primeros meses de vida puede sentar las bases para una inmunización y regulación inflamatoria más equilibradas, potencialmente reduciendo la incidencia de enfermedades crónicas, alergias y problemas digestivos en la infancia y en la vida adulta (52).

No obstante, aunque el uso de suplementos prebióticos y simbióticos en las fórmulas infantiles parece ofrecer una vía prometedora para aproximarse al perfil microbiano de la lactancia materna y mejorar indicadores funcionales, la heterogeneidad entre estudios dificulta el establecimiento de recomendaciones concretas. Además, sería necesario realizar ensayos con seguimiento prolongado para evaluar si estas modificaciones tempranas del microbioma se traducen en beneficios de salud sostenidos, como la disminución de infecciones, reducción de enfermedades atópicas o mejora del estado metabólico.

En contraste, la interrupción precoz de la lactancia materna y la alimentación con fórmulas artificiales sin suplementación prebiótica se han asociado con alteraciones del microbioma que favorecen una mayor incidencia de obesidad, diabetes tipo 2 y trastornos metabólicos durante la infancia y la adultez.

Adicionalmente, en un estudio observacional llevado a cabo en Estados Unidos se determinó el impacto de la exposición temprana a fórmulas infantiles sobre la carga de genes de resistencia a antibióticos (GRAs) en neonatos. Los bebés alimentados con fórmula presentaron, como se esperaba en base a la evidencia anterior, un mayor predominio de patógenos oportunistas como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Clostridioides difficile*, así como una menor abundancia de bacterias beneficiosas típicamente presentes en lactantes alimentados con LM. Como resultado de esta alteración microbiana, estos lactantes mostraron una carga significativamente mayor de GRAs, con un incremento de aproximadamente un 70% en comparación con los bebés alimentados mediante LME. Del mismo modo, se observaron diferencias en función de la edad gestacional y edad del bebé, siendo los lactantes más jóvenes y prematuros los que tuvieron las cargas más altas de GRAs.

Este incremento de GRAs en el microbioma infantil tiene implicaciones de largo alcance, ya que la presencia elevada de bacterias con resistencia a antibióticos aumenta el riesgo de infecciones por patógenos resistentes, comprometiendo la eficacia de los tratamientos antibióticos en etapas posteriores de la vida. Además, la proliferación de familias como *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcaceae*, asociadas a resistencia y patogenicidad, puede comprometer la estabilidad inmunológica y metabólica del intestino a medio y largo plazo. En cambio, la promoción de una MI dominada por bifidobacterias gracias a la LME contribuye al establecimiento de un entorno intestinal más resiliente, ya que estas actúan como agentes protectores frente a patógenos y GRAs, ayudando a limitar su colonización y a reducir la inflamación crónica asociada.

Este estudio demostró que la carga de GRAs y el resistoma se relacionan con la estructura de la comunidad microbiana intestinal y que los taxones enriquecidos en bebés que son alimentados con fórmulas artificiales se correlacionan con una mayor abundancia de GRAs. La LME durante los primeros meses de vida tiene la capacidad de reducir la carga de GRAs al modular la comunidad microbiana para favorecer a las bacterias que no portan estos genes (54).

En el largo plazo, estas diferencias microbianas pueden alterar la maduración del sistema inmunitario y la resistencia metabólica, por lo que la elección del tipo de alimentación en etapas tempranas no solo condiciona la microbiota inmediata, sino que puede sentar las bases para la trayectoria de la salud a lo largo de la vida.

En definitiva, los efectos beneficiosos de la LM y fórmulas suplementadas, aunque observados en etapas tempranas, podrían tener proyecciones más allá de la infancia, pero son necesarios estudios con seguimientos prolongados y estandarización

metodológica para poder confirmar el verdadero impacto de estas estrategias.

CONCLUSIÓN

El tipo de lactancia tiene un impacto significativo en la configuración de la MI durante los primeros meses de vida. La LME promueve un ecosistema microbiano intestinal dominado por bifidobacterias, con efectos positivos sobre la maduración del sistema inmunitario, la integridad de la barrera epitelial y la modulación de los procesos inflamatorios. En cambio, la lactancia artificial se relaciona con una microbiota más diversa pero menos especializada, con posibles implicaciones en la regulación metabólica y el riesgo de enfermedades inmunomediadas. En el caso de la lactancia mixta, los resultados se sitúan en un punto intermedio en cuanto a composición y funcionalidad microbiana, pero estos pueden variar de manera considerable según el momento de introducción y proporción de cada tipo de leche.

En base a los múltiples beneficios relacionados con la LME, se debe continuar promoviendo la lactancia materna como primera elección en la alimentación del lactante, siempre que las condiciones lo permitan. No obstante, se debe seguir incentivando la investigación en el ámbito de la formulación de las leches artificiales, con el objetivo de mejorar su capacidad para reproducir los efectos protectores e inmunomoduladores de la LM. Del mismo modo, es necesario realizar estudios longitudinales que permitan esclarecer los efectos a largo plazo de los distintos tipos de lactancia y su posible asociación con el riesgo de enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and mechanism of gut Microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021;11:625913. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
2. Hou K, Wu Z-X, Chen X-Y, Wang J-Q, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022;7(1):135. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
3. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* [Internet]. 2012;489(7415):220–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11550>
4. Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, et al. The relationship between breast milk components and the infant gut Microbiota. *Front Nutr* [Internet]. 2021;8:629740. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.629740>
5. Turroni F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, Bernasconi S, Margolles A, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020;46(1):16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-020-0781-0>
6. Sánchez C, Franco L, Regal P, Lamas A, Cepeda A, Fente C. Breast milk: A source of functional compounds with potential application in nutrition and therapy. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(3):1026. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13031026>
7. Słyk-Gulewska P, Kondracka A, Kwaśniewska A. MicroRNA as a new bioactive component in breast milk. *Non-coding RNA Res* [Internet]. 2023;8(4):520–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncrna.2023.06.003>
8. Suárez Rodríguez M, Iglesias García V, Ruiz Martínez P, Lareu Vidal S, Caunedo Jiménez M, Martín Ramos S, et al. Nutritional composition of donor human milk according to lactation period. *Nutrición Hospitalaria* [Internet]. 2020;37(6):1118–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03219>
9. Di Benedetto MG, Bottanelli C, Cattaneo A, Pariante CM, Borsini A. Nutritional and immunological factors in breast milk: A role in the intergenerational transmission from maternal psychopathology to child development. *Brain Behavior Immunity* [Internet]. 2020;85:57–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.032>
10. UNICEF. Lactancia materna [Internet]. www.unicef.org. 2015 [citado el 27 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.unicef.org/mexico/lactancia-materna>
11. World Health Organization. Breastfeeding [Internet]. World Health Organization. 2023 [citado el 27 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
12. Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre lactancia materna [Internet]. Asociación Española de Pediatría. [citado el 7 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-nutricion-y-lactancia-materna/lactancia-materna/documentos/recomendaciones-sobre-lactancia-materna>

13. Guo M. Introduction: Trends and issues in breastfeeding and the use of infant formula. 2021 Jan 1;3–18.
14. BOE-A-2008-9289 Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación. [Internet].
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2008/05/23/867>. 2025 [citado el 2 de marzo de 2025]
15. Byrne ME, O'Mahony JA, O'Callaghan TF. Compositional and functional considerations for bovine-, Caprine- and plant-based infant formulas. Dairy [Internet]. 2021;2(4):695–715. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/dairy2040054>
16. Razones médicas aceptables para el uso de sucedáneos de la leche materna. Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2010 Dec;12(48). Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69939/WHO_FCH_CAH_09.01_spa.pdf
17. Dipasquale V, Serra G, Corsello G, Romano C. Standard and specialized infant formulas in Europe: Making, marketing, and health outcomes. Nutr Clin Pract [Internet]. 2020;35(2):273–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ncp.10261>
18. Papadopoulos NG, Balan TA, van der Merwe LF, Pang WW, Michaelis LJ, Shek LP, et al. Mixed Milk Feeding: A new approach to describe feeding patterns in the first year of life based on individual participant data from two randomised controlled trials. Nutrients [Internet]. 2022;14(11):2190. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14112190>
19. Michalopoulou S, Garcia AL, Wolfson L, Wright CM. Does planning to mixed feed undermine breastfeeding? Matern Child Nutr [Internet]. 2024;20(2):e13610. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/mcn.13610>
20. Laursen MF. Gut Microbiota development: Influence of diet from infancy to toddlerhood. Ann Nutr Metab [Internet]. 2021;77(Suppl. 3):1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000517912>
21. Catassi G, Aloï M, Giorgio V, Gasbarrini A, Cammarota G, Ianaro G. The role of diet and nutritional interventions for the infant gut microbiome. Nutrients [Internet]. 2024;16(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu16030400>
22. Ames SR, Lotoski LC, Azad MB. Comparing early life nutritional sources and human milk feeding practices: personalized and dynamic nutrition supports infant gut microbiome development and immune system maturation. Gut Microbes [Internet]. 2023;15(1):2190305. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2023.2190305>
23. Andres SF, Scottoline B, Good M. Shaping infant development from the inside out: Bioactive factors in human milk. Semin Perinatol [Internet]. 2023;47(1):151690. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36581527/>
24. Benavidez G, Gerold I, Tabacco O, Vinderola G. Milk scenarios and gut microbiota in the first 1000 days of life. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2023;121(6):e202202851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02851.eng>
25. Brink LR, Mercer KE, Piccolo BD, Chintapalli SV, Elolimy A, Bowlin AK, et al. Neonatal diet alters fecal microbiota and metabolome profiles at different ages in infants fed breast milk or formula. Am J Clin Nutr [Internet]. 2020;111(6):1190–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqaa076>

26. Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, Oozeer R, Rakza T, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(3):778–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.024>
27. Carr LE, Virmani MD, Rosa F, Munblit D, Matazel KS, Elolimy AA, et al. Role of human milk bioactives on infants' gut and immune health. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:604080. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.604080>
28. Chen X, de Vos P. Structure-function relationship and impact on the gut-immune barrier function of non-digestible carbohydrates and human milk oligosaccharides applicable for infant formula. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2024;64(23):8325–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2023.2199072>
29. Chi C, Fan Y, Li C, Li Y, Guo S, Li T, et al. Early gut Microbiota colonisation of premature infants fed with breastmilk or formula with or without probiotics: A cohort study. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(11):4068. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13114068>
30. Chong H-Y, Tan LT-H, Law JW-F, Hong K-W, Ratnasingam V, Ab Mutalib N-S, et al. Exploring the potential of human milk and formula milk on infants' gut and health. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(17):3554. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14173554>
31. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The relationship between the infant gut Microbiota and allergy. The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(4):946. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040946>
32. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, Hillard MA, Lindberg S, Mantis NJ, et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022;150(3):523–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.014>
33. Demmelmair H, Jiménez E, Collado MC, Salminen S, McGuire MK. Maternal and perinatal factors associated with the human milk microbiome. *Curr Dev Nutr* [Internet]. 2020;4(4):nzaa027. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cdn/nzaa027>
34. Di Guglielmo MD, Franke KR, Robbins A, Crowgey EL. Impact of early feeding: Metagenomics analysis of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022;12:816601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.816601>
35. Di Profio E, Magenes VC, Fiore G, Agostinelli M, La Mendola A, Acunzo M, et al. Special diets in infants and children and impact on gut microbioma. *Nutrients* [Internet]. 2022;14(15):3198. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14153198>
36. Dinleyici M, Barbieur J, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes* [Internet]. 2023;15(1):2186115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2023.2186115>
37. Estorninos E, Lawenko RB, Palestroque E, Sprenger N, Benyacoub J, Kortman GAM, et al. Term infant formula supplemented with milk-derived oligosaccharides shifts the gut microbiota closer to

that of human milk-fed infants and improves intestinal immune defense: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2022;115(1):142–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqab336>

38. Fabiano V, Indrio F, Verduci E, Calcaterra V, Pop TL, Mari A, et al. Term infant formulas influencing gut Microbiota: An overview. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(12):4200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13124200>

39. Ferro LE, Crowley LN, Bittinger K, Friedman ES, Decker JE, Russel K, et al. Effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on the infant gut microbiota and other health outcomes: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2023;63(22):5620–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.2022595>

40. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(3):823. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12030823>

41. Guo J, Ren C, Han X, Huang W, You Y, Zhan J. Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: Implications for constructing a healthy start. *Gut Microbes* [Internet]. 2021;13(1):1–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2021.1908101>

42. Hill DR, Buck RH. Infants fed breast-milk or 2'-FL supplemented formula have similar systemic levels of Microbiota-derived secondary bile acids. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15102339>

43. Huertas-Díaz L, Kyhnau R, Ingrubelli E, Neuzil-Bunesova V, Li Q, Sasaki M, et al. Breastfeeding and the major fermentation metabolite lactate determine occurrence of *Peptostreptococcaceae* in infant

feces. *Gut Microbes* [Internet]. 2023;15(1):2241209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2023.2241209>

44. Kazakova P, Abasolo N, de Cripán SM, Marquès E, Cereto-Massagué A, Garcia L, et al. Gut microbiome and small RNA integrative-omic perspective of meconium and milk-FED infant stool samples. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24098069>

45. Kok CR, Brabec B, Chichlowski M, Harris CL, Moore N, Wampler JL, et al. Stool microbiome, pH and short/branched chain fatty acids in infants receiving extensively hydrolyzed formula, amino acid formula, or human milk through two months of age. *BMC Microbiol* [Internet]. 2020;20(1):337. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-020-01991-5>

46. Liang G, Zhao C, Zhang H, Mattei L, Sherrill-Mix S, Bittinger K, et al. The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature* [Internet]. 2020;581(7809):470–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2192-1>

47. Lordan C, Roche AK, Delsing D, Nauta A, Groeneveld A, MacSharry J, et al. Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2024;88(1):e0009423. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/mmbr.00094-23>

48. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(4):1039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12041039>

49. Martínez-Martínez M, Martínez-Martínez M, Soria-Guerra R, Gamiño-Gutiérrez S, Senés-Guerrero C, Santacruz A, et al. Influence of feeding practices in the composition and functionality of infant gut microbiota and its relationship with health. *PLoS One* [Internet]. 2024;19(1):e0294494. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0294494>
50. Melnik BC, Stremmel W, Weiskirchen R, John SM, Schmitz G. Exosome-derived MicroRNAs of human milk and their effects on infant health and development. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(6):851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11060851>
51. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, et al. Probiotic supplementation during the perinatal and infant period: Effects on gut dysbiosis and disease. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(8):2243. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12082243>
52. Neumer F, Urraca O, Alonso J, Palencia J, Varea V, Theis S, et al. Long-term safety and efficacy of prebiotic enriched infant formula-A randomized controlled trial. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(4):1276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13041276>
53. Odiase E, Frank DN, Young BE, Robertson CE, Kofonow JM, Davis KN, et al. The gut Microbiota differ in exclusively breastfed and formula-fed United States infants and are associated with growth status. *J Nutr* [Internet]. 2023;153(9):2612–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.07.009>
54. Pärnänen KMM, Hultman J, Markkanen M, Satokari R, Rautava S, Lamendella R, et al. Early-life formula feeding is associated with infant gut microbiota alterations and an increased antibiotic resistance load. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2022;115(2):407–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqab353>
55. van den Elsen LWJ, Verhasselt V. Human milk drives the intimate interplay between gut immunity and adipose tissue for healthy growth. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:645415. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.645415>
56. van Dongen KCW, Ioannou A, Wesseling S, Beekmann K, Belzer C. Differences in gut microbial fructoselysine degradation activity between breast-fed and formula-fed infants. *FEMS Microbiol Ecol* [Internet]. 2022;99(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/femsec/fiac145>
57. Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazek J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, et al. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition* [Internet]. 2020;78(110812):110812. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.110812>
58. Zhang S, Li T, Xie J, Zhang D, Pi C, Zhou L, et al. Gold standard for nutrition: a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2021;20(1):108. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12934-021-01599-y>