

# Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido

## *Perinatal microbiota: review of its importance in newborn health*

Dr. José Uberos<sup>a</sup>

### RESUMEN

La metagenómica en el estudio de los ecosistemas bacterianos intestinales ha permitido definir un perfil genético funcional estándar en el recién nacido, de forma que un ecosistema bacteriano será tanto más "normal" cuanto más se parezca su perfil genético funcional a un estándar. El desarrollo de determinado enterotipo funcional en los primeros días de vida tras el parto es fundamental para que tenga lugar el cebado del sistema inmunológico con determinados antígenos bacterianos.

Independientemente de si las primeras bacterias intestinales se adquieren antes o justo después del parto, la microbiota del recién nacido va a ser el resultado de una situación de simbiosis con la flora microbiana de su entorno, en especial, con la flora bacteriana de su madre. El tipo de parto, la administración de antibióticos perinatales, el entorno y la exposición nutricional, en especial, la lactancia materna, han demostrado relacionarse de forma importante con el microbioma intestinal predominante.

**Palabras clave:** microbiota, recién nacido, microbioma, enterotipo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e265>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e265>

**Cómo citar:** Uberos J. Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(3):e265-e270.

### INTRODUCCIÓN

Se deben al sueco Carlos Linneo y a su obra *Species plantarum*, publicada en 1753, los primeros apuntes de clasificación taxonómica de la vida. Linneo establece una clasificación basada en categorías excluyentes desde el reino animal o vegetal. Posteriormente, Haeckel, en 1894, establece tres reinos (*Protista*, *Plantae* y *Animalia*), que Whittaker, en 1959, amplía a 5 (*Monera*, *Protista*, *Fungi*, *Plantae* y *Animalia*). La última clasificación taxonómica, vigente en

la actualidad, es la propuesta por Richard Woese en 1990, quien utiliza los conocimientos aportados por los estudios genéticos sobre el ácido ribonucleico (ARN) ribosomal 16S o 18S, que comparten todos los seres vivos, para establecer una clasificación filogenética basada en tres dominios (*Bacteria*, *Archaea* y *Eukarya*) (Figura 1).<sup>1</sup> Woese establece la existencia de un ancestro común del que se carece de información válida y del que derivan los tres dominios citados como resultado de una adaptación al ambiente.<sup>2</sup>

El conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en diversos puntos de un organismo pluricelular se define como *microbiota*. El conjunto de genes portados por la totalidad de los microorganismos incluidos en la microbiota representa el *microbioma*, que supone la base sobre la que inciden los estudios metagenómicos que se tratarán a continuación. La *metagenómica* es el término utilizado por primera vez por Robert M. Goodman<sup>3</sup> en 1998 para referirse a un abordaje original de los estudios genéticos, al tratar el conjunto de genes secuenciados en una muestra como si se tratara de un único genoma. La metagenómica también puede entenderse como el conjunto de técnicas genómicas que permiten el estudio de comunidades microbianas en su entorno natural, lo que evita el aislamiento y cultivo de cada una de las especies que componen su entorno natural. Con esta técnica, investigaciones basadas en el estudio del gen 16S como metagenómico sobre muestras fecales humanas han observado que, únicamente, 7-9 de los

a. Unidad Neonatal,  
Hospital  
Universitario San  
Cecilio, Granada,  
España.

**Correspondencia:**  
Dr. José Uberos:  
juberos@ugr.es

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-5-2019  
Aceptado: 17-10-2019

55 filos del dominio *Bacteria* están presentes. En concreto, más del 90 % de las formas del dominio *Bacteria* pertenecen a los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.<sup>4</sup>

De los genes identificados a nivel intestinal, el 98 % son bacterianos, y se describen entre 1000 y 1150 especies bacterianas, con una media de 160 especies por individuo. Según se ha podido establecer con el desarrollo del Proyecto Microbioma Humano,<sup>4</sup> la diversidad del microbioma es única para cada individuo y está fuertemente relacionada con las condiciones del hábitat microbiano. A nivel intestinal, el espectro de la comunidad bacteriana varía en cada segmento del intestino que se considere desde el ciego al recto. Sin embargo, considerada en su conjunto, la composición de la flora intestinal se mantiene relativamente estable. La estabilidad del microbioma en su conjunto parece la norma; las modificaciones locales del hábitat pueden alterar transitoriamente la composición bacteriana, pero, en el conjunto del microbioma corporal del individuo, la tendencia es a la estabilidad.<sup>5</sup>

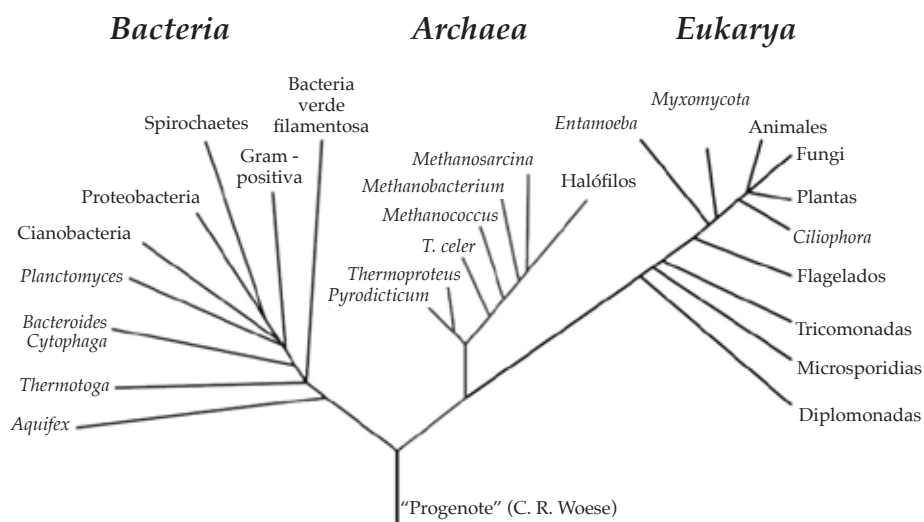
En el momento actual, dos grandes proyectos están llevando a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la flora intestinal humana y su relación con los estados de salud y enfermedad. Son, por un lado, el Proyecto *Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)*, financiado por la Unión Europea, y el *Human Microbiome Project*, subvencionado por el *National Institute of Health* de los Estados Unidos. Este último ha permitido definir, hasta la fecha,

5177 perfiles taxonómicos microbianos, con un catálogo de 5 millones de genes bacterianos a nivel gastrointestinal, los cuales codifican proteínas implicadas en 20 000 funciones biológicas.

Sin duda, un aspecto clave para definir un ecosistema bacteriano sano es la circunstancia de que “a pesar de la gran variabilidad interindividual en términos de taxonomía bacteriana, el perfil genético funcional expresado por la comunidad bacteriana es bastante similar en individuos sanos”. Es decir, un ecosistema será tanto más “normal” cuanto más se parezca su perfil genético funcional a un estándar. Surge, así, el concepto de *enterotipo*, que se puede asociar con la dieta, el área geográfica, el consumo de medicamentos o el hábito corporal. Un *enterotipo* es una clasificación de organismos vivos basada en su ecosistema bacteriológico en el microbioma intestinal. Se han descrito tres perfiles básicos de enterotipo, representados por el predominio de un filo y clase de bacteria.<sup>6</sup> El enterotipo 1, que es el más frecuente, independientemente del área geográfica en que se considere, se relaciona con una dieta rica en proteínas y grasas, y se caracteriza por el predominio del filo *Bacteroidetes*, clase *Bacteroides*.

El enterotipo 2 se relaciona con situaciones de disbiosis en las que se aprecia un predominio del filo *Bacteroidetes*, pero a expensas de la clase *Prevotella*. Las poblaciones de *Prevotella* y *Lactobacillus* son antagonicas, de forma que un incremento de *Prevotella* se asocia con la

FIGURA 1. Clasificación taxonómica de la vida según C. R. Woese<sup>1</sup>



disminución de *Lactobacillus*. El enterotipo 2, en concreto, el predominio de *Prevotella*, se ha relacionado con la dieta vegetariana estricta. *Prevotella* es un componente habitual del microbioma orofaríngeo; fuera de esta localización, se ha relacionado con situaciones de disbiosis vaginal (vaginosis) o inflamación intestinal crónica.<sup>7</sup>

El enterotipo 3, menos habitual que los dos anteriores, se ha relacionado con el consumo prevalente de hidratos de carbono. Se vincula con el predominio de *Ruminococcus* (filo *Firmicutes*, clase *Clostridia*), que es una bacteria indicadora de disbiosis, y con atopia infantil.<sup>8</sup>

Se considera que la densidad bacteriana alcanzada en los filos *Firmicutes* (*Lactobacillus*) y *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) son fundamentales para garantizar el desarrollo adecuado del sistema inmunológico del recién nacido. El desarrollo intestinal de estos dos filos bacterianos va a generar las condiciones adecuadas para que el filo *Bacteroidetes* y, en especial, la clase *Bacteroides*, pueda desarrollarse, por lo que se establece el enterotipo 1.

El tipo de parto influye en este proceso de establecimiento del enterotipo dominante. Wampach y cols.<sup>9</sup> observan que las líneas funcionales bacterianas basadas en *Firmicutes* y *Actinobacteria*, transmitidas al recién nacido, están menos desarrolladas en los nacidos por cesárea, mientras que están muy representadas en las bacterias transmitidas tras el parto vaginal.

La línea funcional de biosíntesis de lipopolisacáridos, componente de la membrana de las bacterias Gram-negativas, está bien representada en el microbioma intestinal de los recién nacidos de parto por vía vaginal, que promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias, que originan el cebado del sistema inmunitario neonatal. En los neonatos de parto por cesárea con un contenido más bajo de lipopolisacáridos, a consecuencia de la menor carga de bacterias Gram-negativas, el potencial inmunoestimulador del microbioma intestinal es más bajo. Otra vía funcional que puede interactuar con el sistema inmunitario humano es la síntesis de péptidos catiónicos de resistencia a los antimicrobianos (*collection of antimicrobial peptides; CAMP*, por sus siglas en inglés). Esta vía puede evadir la detección del sistema inmunitario humano mediante la modificación de la estructura microbiana del lipopolisacárido y se ha identificado en todas las bacterias del filo *Bacteroidetes*.<sup>9</sup>

Sobre la base de las observaciones expuestas, se podría definir el microbioma funcional ideal en los primeros días de vida como aquel integrado por una combinación del filo *Firmicutes* (*Lactobacillus*) y *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), que generan las condiciones ambientales en cuanto a anaerobiosis para la expansión del filo *Bacteroidetes* (*Bacteroides*). La expansión de un filo bacteriano u otro es importante porque define la línea funcional dominante y el ácido graso de cadena corta producido a nivel intestinal de forma predominante. Un predominio del filo *Firmicutes* se asocia con producción predominante de butirato en su proceso de fermentación de carbohidratos complejos; en tanto el filo *Bacteroidetes* se asocia con producción predominante de propionato.

Es importante destacar que el butirato se ha descrito como un agente capaz de modificar el estado de acetilación de las histonas y, por tanto, tiene efectos epigenéticos, que están comenzándose a entender en el momento actual.<sup>10</sup>

#### Primeras bacterias. El dogma del útero estéril

Desde los inicios de la perinatología moderna, se ha asumido que tanto placenta como feto o su entorno son estériles y que la alteración de estas condiciones en el transcurso de la gestación condiciona, ocasionalmente, el inicio de un parto prematuro o el desarrollo de una corioamnionitis.<sup>11</sup> El dogma del útero estéril se instaura de forma paralela al desarrollo de la microbiología a comienzos del siglo XX.

En este período, algunos investigadores encontraron evidencias en contra de la esterilidad feto-uterina hace más de tres décadas, pero la idea de que la placenta podría albergar un microbioma completamente desarrollado no ganó credibilidad hasta 2014, cuando un equipo de investigadores liderados por la Dra. Aagaard identificó ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en el tejido placentario.<sup>12</sup> Hasta ese momento, el aislamiento de cualquier tipo de bacteria en la placenta o el líquido amniótico tenía la consideración necesaria de infección intrauterina y, por tanto, lo esperable era la necesaria identificación de procesos inflamatorios asociados con el aumento de reactantes de fase aguda y el desarrollo coincidente o posterior de clínica de infección. La identificación de un microbioma placentario no necesariamente se asocia a signos clínicos o analíticos de infección, y se desarrolla, en ocasiones, una gestación a término normal.<sup>12</sup>

Estos hallazgos, junto con las observaciones

de Mysorekar y cols.<sup>13</sup> sobre la ausencia de respuesta inflamatoria ante la presencia de bacterias placentarias, podrían indicar que el microbioma neonatal podría sembrarse antes del nacimiento. Si esto es cierto, las bacterias serían una parte normal del embarazo, tal vez, incluso crucial, al modular la formación del sistema inmunitario en desarrollo.<sup>13</sup>

Josef Neu, neonatólogo de la Universidad de Florida, EE. UU., identificó ADN bacteriano en el meconio de recién nacidos.<sup>14</sup> Para este investigador, los hallazgos parecen confirmar que el microbioma del recién nacido comienza a establecerse antes del parto. Observa alta concordancia entre el microbioma identificado en el meconio y el identificado en el líquido amniótico. Estas observaciones no están exentas de controversia, dado que la esterilidad se pierde tras la rotura del saco amniótico. Incluso si un recién nacido nace por cesárea, pueden transcurrir horas o días hasta que se elimina el primer meconio, una ventana de tiempo suficientemente grande para adquirir bacterias fuera del útero.<sup>14</sup>

Tras el parto, el sistema digestivo del recién nacido pasa de un estado de esterilidad relativa intraútero a una densa colonización bacteriana a las pocas semanas de vida. Factores como el tipo de parto, la administración de antibióticos perinatales, el entorno y la exposición nutricional, en especial, la lactancia materna, han demostrado relacionarse de forma importante con el microbioma intestinal predominante.<sup>15</sup>

Tras la colonización del intestino, el establecimiento de la flora intestinal y la conformación del microbioma del recién nacido y el lactante están íntimamente relacionados con factores ambientales; la dieta y el aporte de nutrientes que a través de ella reciben las bacterias intestinales son un factor fundamental. Los oligosacáridos de la leche humana comprenden un grupo heterogéneo de compuestos de los que han descrito más de 200. Se encuentran cuantitativamente en mayor cantidad que las proteínas lácteas y representan el elemento que marca las mayores diferencias entre la composición de la leche de otras especies animales y la humana. Las evidencias actuales parecen indicar que el incremento de la ingesta proteica o de grasas en la dieta de la madre no modifica significativamente la proporción de macronutrientes en la leche, aunque sí altera la proporción de oligosacáridos en la leche.<sup>16,17</sup>

El 98 % de los oligosacáridos no se absorben; llegan al colon, donde son digeridos por la flora

bifidógena a la que sirven de sustrato nutritivo. Tan solo un 1-2 % de la cantidad total ingerida se absorbe y es eliminada por la orina. Se ha sugerido que el tipo y cantidad de oligosacáridos de la leche materna determina el tipo y densidad de la flora bifidógena intestinal.

La microbiota mamaria se empieza a formar durante el último tercio del embarazo y desaparece tras el destete. En los lactantes alimentados al pecho, el microbioma del recién nacido guarda gran similitud con el microbioma observado en la glándula mamaria, que, a su vez, tiene muchas similitudes con el microbioma intestinal de la madre. Algunos estudios<sup>18</sup> parecen indicar que los filos bacterianos habitualmente presentes en la leche materna son *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un microbioma altamente concordante con el observado en el intestino materno. Se considera que algunas de las bacterias intestinales para las que la madre lactante ha desarrollado tolerancia pueden ser transportadas por vía linfática a la glándula mamaria y contribuir al desarrollo de la microbiota de la glándula mamaria. Este hecho implica que se puede modular la microbiota del niño a través de la microbiota de la glándula mamaria e intestinal de la madre.<sup>18</sup>

Evolutivamente, la microbiota identificada en la leche materna cambia, desde una flora muy diversa identificada en el calostro, con predominio de bacterias de la piel y el intestino de la madre, hasta una flora identificada en la leche madura, donde la diversidad está muy disminuida y donde predominan las bacterias de la boca y de la piel del lactante. Tras el destete, la densidad bacteriana disminuye de modo drástico casi hasta desaparecer.<sup>18</sup>

Independientemente de si se realiza o no la colonización prenatal del feto como han sugerido diversos autores,<sup>12,13</sup> el parto marca el momento de la exposición extensa a comunidades microbianas de origen fecal, vaginal, cutáneo y ambiental, por lo que este evento tiene un profundo impacto en la colonización del intestino del recién nacido. Incluso aspectos relacionados con el tipo de nutrición de la madre, además del tipo de lactancia del recién nacido, pueden tener influencia sobre la microbiota del recién nacido.<sup>19,20</sup>

La biomasa microbiana inicial es baja en las primeras muestras de heces neonatales. En los partos por cesárea, se ha observado un retraso en la colonización intestinal del recién nacido y una colonización neonatal coincidente

con flora procedente de la piel materna, en tanto, en los partos vaginales, la colonización se produce preferentemente con flora procedente del canal del parto e intestinal de la madre. Los recién nacidos tras parto por cesárea muestran menor proporción de *Bacteroides* con menos *Bifidobacterias*.

Además, en estos recién nacidos, se ha descrito una respuesta de la inmunidad humoral diferente. Se estaría hablando de enterotipos distintos en recién nacidos de parto vaginal o nacidos por cesárea.<sup>21</sup> Si se efectúa un recuento del número de bacterias intestinales por gramo de heces al mes de vida, es significativamente mayor en los recién nacidos por vía vaginal. Estos hallazgos han motivado la propuesta de algunos investigadores de realizar trasplante de flora vaginal de la madre en los recién nacidos por cesárea, como una forma de “normalizar” la microbiota intestinal en los nacidos por cesárea y, de esta manera, contribuir a la maduración de su sistema inmune.<sup>22,23</sup>

A falta de estudios concluyentes, desarrollados con un modelo experimental adecuado, existe controversia sobre la eficacia y utilidad a largo plazo de este tipo de intervenciones. Las diferencias iniciales en la microbiota del recién nacido, según el tipo de parto, tienden a desaparecer con la lactancia y, especialmente, en el lactante cuando se instaura la alimentación complementaria.<sup>21</sup>

Otro factor que puede modificar la microbiota inicial del recién nacido es la utilización de antibióticos en la madre o el recién nacido durante el período perinatal. La utilización de antibióticos intraparto se realiza de forma rutinaria en todas las gestantes portadoras de estreptococo del grupo B. Se hace referencia a esta situación como profilaxis antibiótica intraparto. Al margen de las repercusiones sobre la flora bacteriana y el microbioma del recién nacido, los beneficios referidos a la disminución de la mortalidad por sepsis neonatal de transmisión vertical debida a estreptococo del grupo B son evidentes.<sup>24</sup>

Recientes estudios muestran, en gestantes que reciben profilaxis intraparto con ampicilina, una disminución del filo *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) en la flora fecal del recién nacido; sin embargo, otras bacterias del filo *Firmicutes*, del que forman parte *Lactobacillus* y *Clostridia*, no se modifican.<sup>25</sup> Los cambios de microbiota relacionados con el tratamiento antibiótico intraparto son acordes con el espectro antimicrobiano de la ampicilina, activa frente a bacterias Gram-positivas, que explicaría

la sobreabundancia de bacterias Gram-negativas, principalmente, del filo *Proteobacteria*, tras el tratamiento antibiótico.<sup>25</sup>

El proceso de restauración del equilibrio bacteriano interespecie tras la antibioterapia está influido por el espectro del antibiótico en cuestión. F. Hildebrand y cols.<sup>26</sup> describen una situación de monodominancia tras el tratamiento antibiótico, que se define como el predominio de un filo bacteriano en más de un 60 % en su ecosistema. *Borkfalki ceftriaxensis*, que pertenece al filo *Firmicutes*, clase *Clostridia*, es prevalente en un tercio de la población, aunque, a nivel individual, es poco frecuente. La monodominancia es un paso fundamental para generar las condiciones de expansión de otras especies en evolución del ecosistema hacia comunidades bacterianas estables. Este proceso se relaciona con el metabolismo fermentativo de *B. ceftriaxensis* sobre múltiples fuentes de carbohidratos, que produce ácidos grasos de cadena corta, que pueden suprimir, entre otros efectos, la diarrea asociada a antibióticos. En este proceso, la disponibilidad de carbohidratos a nivel intestinal es fundamental en el proceso de restauración del ecosistema intestinal. Por este motivo, *B. ceftriaxensis* podría utilizarse como tratamiento probiótico tras el tratamiento antibiótico.<sup>26</sup>

Situaciones inherentes a la salud de la madre, como la obesidad, pueden igualmente condicionar la microbiota. En las gestantes obesas, se ha observado una reducción del 50 % en *Bacteroides*, comparado con controles no obesos con igual dieta. De hecho, una concentración reducida de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, y un mayor número de *Staphylococcus* y enterobacterias se observaron en las gestantes con sobrepeso.<sup>27</sup> El aumento en el número de enterobacterias se relacionó con un aumento de ferritina y transferrina, mientras que el aumento de *Bacteroides* se relacionó con un aumento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*; HDL, por sus siglas en inglés) y ácido fólico.

Pueden observarse diferentes patrones de colonización intestinal en niños de países industrializados o en vías de desarrollo.<sup>27</sup> Además, la diabetes gestacional puede causar disbiosis en la microbiota del meconio del recién nacido. Soderborg y cols.<sup>27</sup> observaron, en la microbiota materna oral, predominio de *Neisseria/Leptotrichia*, que relacionaron positivamente con los valores de glucemia, lo que condicionó el microbioma final de la madre y el recién nacido.

## CONCLUSIONES

Los primeros indicios de vida en la tierra se remontan a más de 3500 millones de años. Desde entonces hasta nuestros días, las condiciones ambientales han hecho posible la evolución desde formas de vida primitivas a otras más evolucionadas, entre las que se cuenta la especie humana. En ese período, la colaboración entre especies ha sido la norma y los hallazgos más recientes parecen indicar que se inicia ya en el período perinatal. La evolución se cimienta sobre los logros alcanzados por especies evolutivamente inferiores. Este conocimiento lleva a remarcar la importancia de fomentar la lactancia materna, tanto por los beneficios nutricionales como microbiológicos, fomentar una utilización razonable de la antibioterapia perinatal y de los nacimientos por cesárea, dadas sus repercusiones sobre la microbiota del recién nacido. ■

## REFERENCIAS

1. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(12):4576-9.
2. Woese CR. Evolutionary questions: the "progenote". *Science*. 1990;247(4944):789.
3. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol*. 1998;5(10):R245-9.
4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
5. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol*. 2011;12(5):R50.
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
7. Ley RE. Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(2):69-70.
8. Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, et al. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of Ruminococcus gnavus Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology*. 2018;154(1):154-67.
9. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-García J, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018;9(1):5091.
10. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189-200.
11. Uberos J. The significance of genetics in pathophysiologic models of premature birth. *Minerva Pediatr*. 2018;70(4):383-90.
12. Aagaard KM, Segars JH. What is the microbiome and how do we study it? *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):3-4.
13. Mysorekar IU, Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):50-5.
14. Ardisson AN, De la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One*. 2014;9(3):e90784.
15. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17.
16. Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, et al. Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(11):2344-51.
17. Chirido FG, Menendez AM, Pita Martín de Portela ML, Sosa P, et al. Prebióticos en salud infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(1):49-55.
18. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):68-73.
19. Nauta AJ, Ben Amor K, Knol J, Garssen J, et al. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):586S-93.
20. Toca MdC, Tonietti M, Vecchiarelli C. Nutrición pre- y posnatal: impacto a largo plazo en la salud. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(3):248-53.
21. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis and the Impact of Cesarean Delivery on the Infant Microbiome. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:135.
22. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-5.
23. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016;22(3):250-3.
24. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR10):1-36.
25. Aloisio I, Quagliarello A, De Fanti S, Luiselli D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multihypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(12):5537-46.
26. Hildebrand F, Moitinho-Silva L, Blasche S, Jahn MT, et al. Antibiotics-induced monodominance of a novel gut bacterial order. *Gut*. 2019;68(10):1781-90.
27. Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, Janssen RC, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun*. 2018;9(1):4462.