

# Inmunomodulación con bióticos y alergia alimentaria en pediatría

## *Immunomodulation properties of biotics and food allergy in pediatrics*

- a. Departamento Materno Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
- b. Alergia e Inmunología, Hospital Juan A. Fernández y Sanatorio Mater Dei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- c. Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- d. Sanatorio de Niños de Rosario, Rosario, Argentina.
- e. Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

*Correspondencia:*  
Gabriel Vinderola:  
gvinder@fiq.unl.edu.ar

*Financiamiento:*  
Ninguno.

*Conflicto de intereses:*  
Nutricia-Bagó facilitó los encuentros para la organización del trabajo mediante plataformas digitales. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Nutricia-Bagó fue haber participado de conferencias en simposios organizados por la empresa, de la misma forma que lo han hecho para otras empresas.

Recibido: 9-8-2021  
Aceptado: 25-11-2021

Fernando Burgos<sup>a</sup>, Tomás Herrero<sup>b</sup>, Jorge Martínez<sup>c</sup>, Omar Tabacco<sup>d</sup>, Gabriel Vinderola<sup>e</sup>

### RESUMEN

El parto prematuro, la cesárea, el uso de antibióticos y la lactancia materna limitada son señalados como responsables en parte del aumento de enfermedades crónicas no transmisibles en niños, como las alergias, principalmente la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV). Quienes desarrollan enfermedades alérgicas muestran diferencias en la composición de su microbiota intestinal durante los primeros meses de vida, en comparación con los que no lo hacen. Las intervenciones tempranas para modular la microbiota intestinal y el sistema inmunológico pueden ser herramientas claves para el abordaje y tratamiento de la APLV. El criterio clínico y el trabajo interdisciplinario de alergólogos, gastroenterólogos, inmunólogos, microbiólogos y nutricionistas le permitirá al pediatra lograr un adecuado diagnóstico y un tratamiento oportuno. En este contexto, el empleo de bióticos (prebióticos, probióticos, sinbióticos y posbióticos) como herramientas nutricionales complementarias tiene un presente con sustento científico y un futuro promisorio para la prevención y tratamiento de estas patologías.

**Palabras clave:** inmunomodulación, bióticos, hipersensibilidad, proteínas de la leche.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.274>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.274>

**Cómo citar:** Burgos F, Herrero T, Martínez J, Tabacco O, Vinderola G. Inmunomodulación con bióticos y alergia alimentaria en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(4):274-280.

### INTRODUCCIÓN

La medicina traslacional permitió poner en valor el papel protagónico de la microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad. El hecho de observar un perfil de microbiota intestinal diferente entre poblaciones sanas y aquellas que presentan determinadas patologías ha sido la base para determinar un posible rol causal de la microbiota en el desarrollo de trastornos metabólicos como la obesidad y el síndrome metabólico asociado.<sup>1</sup> Este conocimiento está siendo progresivamente ampliado a enfermedades inmunológicas, problemas digestivos funcionales, desórdenes emocionales y al neurodesarrollo, entre otros.<sup>2</sup>

En pediatría la composición de la microbiota del bebé con lactancia materna exclusiva es considerada el patrón de oro para una microbiota saludable.<sup>3</sup> El predominio de géneros bacterianos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, transferidos a partir de la microbiota materna mediante el parto vaginal y la lactancia, y reforzado por los prebióticos naturales (oligosacáridos) de la leche materna (HMO, por sus siglas en inglés), constituye el mejor ejemplo de la naturaleza de una "siembra" intestinal inicial exitosa, que prepara el escenario para una infancia saludable. A partir del reconocimiento de la importancia de la presencia de bacterias anaerobias estrictas productoras de ácidos grasos de cadena corta como dominantes en el intestino, la microbiota se ha erigido como el "eslabón perdido" en una más completa comprensión del rol protector de la lactancia materna.

El concepto de que la microbiota pueda encontrarse en equilibrio proviene de los estudios de su composición microbiológica que utilizaban métodos microbiológicos tradicionales de recuentos en placas de Petri,<sup>4</sup> los cuales daban una visión parcial de la complejidad microbiana que hoy conocemos al poder utilizar métodos de secuenciación del ADN independientes del cultivo. Estas metodologías modernas permiten observar que la microbiota presenta una gran variabilidad taxonómica día a día, más que un equilibrio.<sup>5</sup> Este dinamismo, y el hecho de que la composición sea muy variable entre individuos,<sup>6</sup> lleva a la dificultad de definir taxonómicamente lo que es una microbiota en eubiosis o disbiosis en términos de especies microbianas presentes y sus cantidades relativas.<sup>7</sup> Esto ha llevado a que se proponga que una microbiota saludable es aquella que tiene un alto grado de diversidad microbiana y abundancia de especies,<sup>8</sup> sin indicar qué especies en particular caracterizan tal o cual estado de eubiosis o disbiosis. Esta dificultad de establecer una composición taxonómica consensuada que caracterizaría una microbiota en eubiosis implica que los estudios de microbiota que se ofrecen para su caracterización carezcan por el momento de validez y aplicación en la práctica clínica.

La disbiosis es, entonces, una disminución de la diversidad y abundancia bacteriana. En la esfera pediátrica, posiblemente los primeros 6 meses de vida, con alimentación materna exclusiva, sean el único momento donde una baja diversidad no es un signo de disbiosis, ya que en este período hay predominancia de bifidobacterias y lactobacilos, consideradas bacterias ampliamente saludables por su capacidad de digerir prebióticos específicos, con la generación de ácidos grasos de cadena corta, y de programación metabólica e inmunológica del niño, para así lograr una menor incidencia de enfermedades autoinmunitarias y alérgicas.<sup>9</sup> En el caso de que la lactancia materna no esté disponible, el agregado de prebióticos y probióticos a las fórmulas infantiles tiene como objetivo mejorar su capacidad funcional, además de sus condiciones nutricionales, para favorecer el desarrollo de una microbiota saludable con la predominancia de los microorganismos mencionados.

## LA FAMILIA DE LOS BIÓTICOS

La adecuada nutrición materna durante el embarazo, el parto a término, vaginal, la lactancia materna, la interacción con el medioambiente y

la familia promueven una microbiota diversa, abundante y funcional hacia los 2-3 primeros años de vida.<sup>10-12</sup> En un contexto desfavorable para la instalación de una microbiota funcional (parto prematuro, cesárea, lactancia materna reducida, antecedentes familiares de alergias, o la combinación de estos factores) es donde la familia de los bióticos toma relevancia como herramienta preventiva y/o terapéutica microbiológica. Los bióticos son microorganismos o sustancias con sustento científico para promover el funcionamiento de la microbiota intestinal y del sistema inmunológico asociado al intestino.<sup>13</sup>

Un prebiótico es “un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped, lo que confiere un beneficio para la salud”.<sup>14</sup> Ejemplos de prebióticos con efectos benéficos demostrados son la inulina, los galactooligosacáridos y los fructooligosacáridos, entre otros.<sup>15</sup> Los más de 200 oligosacáridos de leche materna son los primeros prebióticos que recibe un bebé a través de la lactancia.<sup>16</sup>

Los probióticos fueron definidos por la Organización Mundial de la Salud en 2002, incorporados al Código Alimentario Argentino en 2011 y avalados por la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) en 2014.<sup>17</sup> Un probiótico es “un microorganismo vivo que, cuando es administrado en cantidades suficientes, es capaz de ejercer un efecto benéfico sobre la salud del consumidor”.<sup>17</sup> La mayoría de los probióticos para alimentos han sido desarrollados a partir de cepas específicas de especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Alimentos microbiológicamente indefinidos como el kéfir o la kombucha, por ejemplo, no deberían denominarse probióticos ya que no se conoce *a priori* su composición microbiológica, y a su vez esta es variable entre productos denominados de la misma manera, por lo cual no es posible conocer sus potenciales efectos benéficos, además de contener alcohol.<sup>18</sup> Una revisión exhaustiva de los efectos sobre la salud de los probióticos está más allá del alcance de este artículo, sin embargo, podemos resumir que, siempre de forma dependiente de la cepa, los probióticos pueden contribuir a la salud digestiva, a la digestión de alimentos, a reforzar la barrera epitelial y modular la inflamación intestinal, a prevenir infecciones intestinales (diarreas) y del árbol respiratorio (infecciones respiratorias comunes), a acelerar la resolución de diarreas, a mejorar la respuesta a vacunas (efecto adyuvante), a la prevención y tratamiento de ciertas alergias,

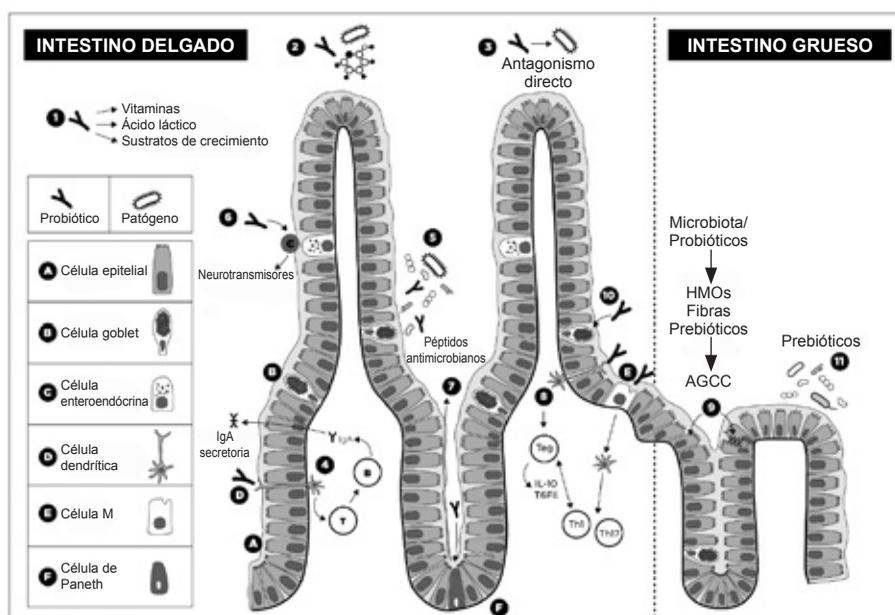
entre otros. Estos benéficos se logran a través de diferentes mecanismos (Figura 1).

Un sinbiótico es una “mezcla de microorganismos vivos y sustratos que son utilizados selectivamente por microorganismos del huésped, que ejercen un efecto benéfico cuando son administrados en cantidades adecuadas”.<sup>19</sup> Una primera observación es la denominación de *sinbiótico*, en lugar de *simbiótico*. Esto es un neologismo para representar el verdadero significado del término, ya que un prebiótico y un probiótico administrados juntos, pueden ejercer sus efectos benéficos de forma independiente, sin interactuar entre ellos, sin necesariamente establecer una simbiosis como el concepto ecológico supone.

Finalmente, un postbiótico es “una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes, que confiere un beneficio para la salud del huésped”.<sup>20</sup> Para

cumplir con esta definición, es necesaria la presencia en el producto de microorganismos no viables, acompañados (o no) de metabolitos y/o productos de fermentación. Existen en el mercado productos, como fórmulas infantiles, que incorporan prebióticos y postbióticos.<sup>13</sup> Al tratarse de microorganismos inactivados, o sus fracciones celulares, son incapaces de reproducirse y eventualmente generar una infección en poblaciones inmunosuprimidas, o donde la barrera intestinal no está, aún, adecuadamente fortalecida, por lo que ofrecerían posibilidades de intervención nutricional en casos donde la translocación sea un tema de preocupación. Además, al tratarse de productos con microorganismos no viables, podrían tener una vida útil más extendida al no requerir refrigeración, y así llegar a regiones geográficas que presentan dificultades para mantener una adecuada cadena de frío.

FIGURA 1. Mecanismos de acción ejercidos por probióticos y prebióticos en el intestino. 1) Síntesis de vitaminas, ácido láctico y sustratos de crecimientos para microorganismos residentes de la microbiota (cadena trófica intestinal), 2) actividad competitiva con patógenos por nutrientes, 3) antagonismo directo mediante la producción de sustancias antimicrobianas, 4) estimulación del sistema inmunitario para la producción de IgA secretoria polivalente, 5) efecto barrera contra patógenos al integrarse temporalmente a la microbiota residente, 6) estimulación de la síntesis de neurotransmisores a partir de células enteroendocrinas, 7) estimulación de la síntesis de péptidos antimicrobianos en células de Paneth, 8) estimulación del sistema inmunitario para la inducción de la tolerancia oral y regulación de la inmunidad innata, 9) producción de ácidos grasos de cadena corta con actividad antiinflamatoria (ácido butírico) y capacidad de reforzar las uniones firmes de la barrera epitelial intestinal, 10) estimulación de las células Goblet para la producción y refuerzo de la capa de moco, y 11) estimulación selectiva de bacterias benéficas residentes en el colon por parte de prebióticos.



Fuente: elaboración propia.

## TRASTORNOS FUNCIONALES: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ENFERMEDAD POR REFLUJO Y ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

En el año 2016 se publicaron los criterios IV de Roma modificados sobre trastornos funcionales gastrointestinales,<sup>21</sup> muy frecuentes en lactantes y niños. El llanto habitual en esta etapa de la vida se interpreta como malestar o dolor digestivo, y las preocupaciones correspondientes pueden dar lugar a conductas inadecuadas (alimentación en exceso, interrupción de la lactancia, múltiples cambios de fórmulas infantiles, consultas médicas y medicamentos innecesarios, como antiácidos, por ejemplo).<sup>22</sup> Los síntomas que deben hacer sospechar de una problemática de origen orgánico son regurgitaciones frecuentes, vómitos y episodios de tos, posición de Sandifer (postura anómala de la cabeza y el cuello), historia familiar de atopia, síntomas respiratorios o dermatológicos de alergia, sangrado gastrointestinal o signos clínicos de anemia, falta de crecimiento, distensión abdominal, dermatitis perianal y mal estado general.<sup>23</sup> Las causas orgánicas más relevantes para descartar en niños con llanto inconsolable son la APLV y, con menor frecuencia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).<sup>24</sup> Con frecuencia, se indican empírica e incorrectamente inhibidores de ácido, lo que puede ser factor generador de disbiosis.<sup>25</sup>

### Tratar de develar el enigma clínico

Los cólicos y la regurgitación ocurren principalmente durante los primeros 3 a 4 meses de vida, con una resolución natural hacia los 6 meses para la regurgitación.<sup>26</sup> Cuando el inicio de la regurgitación se produce en las 2 primeras semanas de vida, el vómito es bilioso, o cuando es en proyectil como síntoma predominante, se relaciona más probablemente con malformaciones anatómicas o afecciones como la APLV.

En las guías de la ESPGHAN, la participación de síntomas en diferentes sistemas de órganos en asociación con la regurgitación aumenta la probabilidad de APLV. Tanto la regurgitación como la dermatitis atópica son trastornos frecuentes en los primeros meses de vida y su relación aún debe aclararse, especialmente en lactantes con eccema grave.<sup>27</sup>

La eliminación de la leche de vaca durante 4 semanas es el enfoque diagnóstico inicial recomendado,<sup>28</sup> con desafío posterior para confirmación diagnóstica. En una revisión

sistemática de ensayos controlados, la administración de probióticos se asoció con una mayor tasa de adquisición de tolerancia a la proteína de la leche de vaca hacia los 3 años en comparación con el placebo (n = 493, p = 0,0009), pero no se asoció con una resolución más temprana de la hematoquecia.<sup>29</sup> Dadas sus propiedades inmunomoduladoras, los bióticos se han propuesto como una estrategia para el manejo de la APLV.

Las fórmulas hidrolizadas pueden variar significativamente en términos de fuente de proteínas, método y grado de hidrólisis, contenido de macro- y micronutrientes, de componentes adicionales como prebióticos, probióticos y posbióticos, y prueba de beneficio clínico. Por lo tanto, los resultados de una fórmula en particular no se pueden extrapolar a una "nueva" o "similar".

## ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA Y ALERGIAS ALIMENTICIAS. RESEÑA DEL ORIGEN Y SOSPECHA

La alergia alimentaria tiene un impacto socioeconómico significativo y preocupa su aumento en las últimas décadas. Se define como una reacción adversa derivada de una reacción inmunológica producida al ingerir un alimento específico. La reacción inmunológica puede ser mediada o no por IgE, o mixta. La máxima prevalencia se alcanza en la infancia y la mayor incidencia, durante el primer año de vida.<sup>30</sup> Se ha reportado una prevalencia de hasta un 10 % en niños de edad preescolar.<sup>31</sup> Si bien el 90 % de las alergias alimentarias son causadas por la leche, el huevo, el trigo, la soja, el maní, los frutos secos, los pescados y mariscos, el alimento más frecuentemente involucrado es la leche.<sup>28</sup>

La importancia de un correcto diagnóstico reduce al mínimo la carga al paciente y su familia. Sin él, el cual incluye la evaluación por un especialista y la realización de pruebas, existe un alto riesgo de sobre- y subdiagnóstico y, en consecuencia, un tratamiento subóptimo. El correcto diagnóstico, a través de la prueba de oro, que es la dieta de exclusión y reintroducción, permite indicar una dieta adecuada que favorezca el normal crecimiento y desarrollo del individuo. Por el contrario, una dieta de exclusión que no sea necesaria o que se mantenga aun cuando el niño ya haya desarrollado tolerancia puede perjudicar su desarrollo, su calidad de vida y ocasionar gastos médicos innecesarios.<sup>32</sup>

La ingestión de leche de vaca puede

conducir a síntomas cutáneos agudos (urticaria, eritema, prurito, edema de labio y párpados), gastrointestinales (vómitos, reflujo gastroesofágico, diarrea, enterorragia, proctocolitis), respiratorios (asma y rinitis) y cuadros graves como la anafilaxia.<sup>33</sup> El tratamiento de elección es una dieta de exclusión estricta de leche y sus derivados, tanto para el bebé como para la madre que amamanta. Para los bebés que no pueden ser alimentados a pecho, otras soluciones nutricionales (fórmulas infantiles) están disponibles. Actualmente existen diferentes fórmulas basadas en proteínas de la leche de vaca, que varían desde aquellas formuladas con proteínas parcial o extensamente hidrolizadas, hasta fórmulas a base de aminoácidos, a su vez estas fórmulas pueden contener prebióticos, probióticos y/o posbióticos.

La introducción de leche contenida en alimentos horneados en la dieta del niño puede acelerar la resolución de la alergia a la leche de vaca. La adición de este tipo de productos a la dieta de estos niños parece acelerar notablemente el desarrollo de la tolerancia a la leche en comparación con una dieta estricta de evitación. También puede aumentar la calidad de vida el hecho de diversificar la dieta, promover la nutrición y la participación en actividades sociales de estos niños.<sup>33</sup>

La medición de IgE específica de alérgenos o la prueba de punción en la piel (SPT) son marcadores útiles para diagnóstico y predicción de tolerancia. Un nivel de IgE específico de leche de vaca  $\geq 15$  KUA/L y SPT  $\geq 8$  mm en niños  $\leq 2$  años son altamente predictivos de una reacción positiva de desafío oral con leche.<sup>34</sup>

### EL TRABAJO CONJUNTO DE LA MICROBIOTA, LOS BIÓTICOS Y EL SISTEMA INMUNITARIO

La inmunomodulación por la microbiota ha sido ampliamente estudiada. En el tejido linfoide asociado a intestino se pueden encontrar diferentes células inmunitarias como linfocitos T y B, linfocitos intraepiteliales, células dendríticas (CD) y macrófagos. Los microorganismos de la microbiota, junto con los probióticos, interactúan con el sistema inmunitario de mucosas a través de numerosas vías. Esto conduce a la modulación de la expresión de receptores de tipo Toll y de tipo Nod en células inmunitarias, a la activación de CD, síntesis de citocinas, y a la actividad fagocítica de leucocitos. Estas respuestas predominantemente son propias de la inmunidad

innata que derivan en la activación de poblaciones de linfocitos Th1 y Th17. La microbiota intestinal también ejerce una modulación adecuada para el control de las respuestas inmunitarias en la mucosa con el desarrollo de células T colaboradoras (T *helper*) y T reguladoras (Treg) asociadas con la inducción de tolerancia por la producción de IL-10 y TGF- $\beta$  (Figura 1).<sup>35</sup>

Ciertas cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium*, entre otros, promueven el desarrollo de células Treg y han demostrado inhibir factores de transcripción y secreción de quimiocinas proinflamatorias. La interacción de una microbiota intestinal alterada con el sistema inmunitario puede dañar la barrera intestinal, aumentando la translocación bacteriana con efectos proinflamatorios sistémicos. En cambio, cepas de *Lactobacillus* han demostrado inducir CD tolerogénicas, y aquellas del género *Bacteroidetes*, propias de la microbiota, activan la inmunidad celular y la organogénesis linfoidea. Los peptidoglicanos y lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas comensales de la microbiota también estimulan la IgA de mucosas, clave no solo en el reconocimiento bacteriano, sino también en los mecanismos de tolerancia y regulación de la inflamación.<sup>36</sup>

### RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA, LA NUTRICIÓN Y LA PREDISPOSICIÓN A ENFERMEDADES

La microbiota intestinal realiza una amplia variedad de funciones esenciales para la salud. Esto se debe en parte a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) obtenidos a partir de la fermentación de los HMO y la fibra alimentaria, que actúan como moléculas de señalización local y sistémica. Los AGCC participan también activamente en la inducción de un fenotipo antiinflamatorio y la producción de IgA de mucosa. Los principales ejemplos son acetato, propionato y butirato. El butirato tiene actividad inmunomoduladora por inhibición de citocinas macrófágicas proinflamatorias en lámina propia; también los ácidos grasos de cadena larga, omega-3 y linoleico (CLA), que disminuyen la producción de eicosanoides y aumentan la IL-10 con el subsecuente control de la inflamación. La suplementación dietaria con CLA aumenta la IgA, favorece la disminución de los niveles séricos de IgE y la síntesis de péptidos antimicrobianos. La microbiota intestinal interviene en el metabolismo de aminoácidos como el triptófano (precursor de serotonina), también es fundamental para la

síntesis de vitamina K y de varias del complejo B, la degradación de polifenoles de la dieta, la eliminación de xenobióticos e incluso el metabolismo de los ácidos biliares. Hay una interacción bidireccional en la microbiota: esta produce y controla diferentes elementos que, a su vez, la modulan.<sup>37</sup> La pérdida cuantitativa y cualitativa de la composición de la microbiota intestinal es lo que se denomina disbiosis y esto caracteriza patologías, incluidas infecciones y enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como la diabetes mellitus de tipo 2 y la obesidad. En niños que van a presentar mayor sobrepeso a los 7 años se observa una menor diversidad bacteriana temprana, con menor número de bifidobacterias.<sup>38</sup>

Para ayudar a prevenir las ECNT, así como asma o alergias, es fundamental la lactancia materna, aunque ciertas estrategias nutricionales pueden ser de utilidad, como la incorporación de prebióticos (capaces de estimular las poblaciones indígenas de bifidobacterias intestinales) o los HMO en la alimentación de fórmulas para bebés,<sup>39</sup> así como proporcionar fibras y ácidos grasos omega-3 a la madre durante el embarazo. A su vez, los polifenoles (flavonoides de frutas y verduras) promueven el crecimiento de microorganismos beneficiosos como *Lactobacillus*. Todos estos nutrientes favorecerán los mecanismos epigenéticos que tendrán un efecto en la vida posterior, el mantenimiento de la eubiosis de la microbiota intestinal, la integridad de la barrera intestinal y el desarrollo de la tolerancia oral.<sup>40</sup>

## CONCLUSIONES

La prevalencia de alergias presenta un constante aumento en las últimas décadas. Si bien es probable que esto sea multicausal, una limitada exposición microbiana temprana es uno de los posibles factores que interfieren en la maduración inmunitaria posnatal. En apoyo de esta hipótesis, los niños que más tarde desarrollan enfermedades alérgicas muestran diferencias en la composición (diversidad y abundancia) de su microbiota intestinal durante los primeros meses de vida en comparación con los que no lo hacen. En consecuencia, las intervenciones tempranas para modular la microbiota intestinal y el sistema inmunológico pueden ser claves para desarrollar estrategias tanto en el tratamiento de la APLV como en su prevención. El criterio clínico y el trabajo interdisciplinario con los especialistas (alergólogos, gastroenterólogos, inmunólogos,

microbiólogos y nutricionistas) le permitirá al pediatra de atención primaria determinar el diagnóstico y el tratamiento oportuno, ya que es el que mejor conoce al niño y a su familia, y puede sumar una visión biopsicosocial a la situación, además de los tratamientos médicos convenientes según el caso en particular, combinado con el empleo de bióticos (prebióticos, probióticos, sinbióticos y posbióticos) como herramientas nutricionales complementarias. ■

## REFERENCIAS

1. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415):242-9.
2. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*. 2015; 159(2):122-7.
3. Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, et al. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol*. 2006; 112(1):35-43.
4. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992; 50(12):438-46.
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. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285):59-65.
7. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol*. 2020; 13(2):423-34.
8. Panda S, Guarner F, Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014; 14(4):290-9.
9. Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I, Gómez-Gallego C, et al. Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1125:3-24.
10. 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.
11. Turroni F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, et al. The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):16.
12. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, Theiler RN, et al. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2021; 96(1):66-77.
13. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant formula supplemented with biotics: Current knowledge and future perspectives. *Nutrients*. 2020; 12(7):1952.
14. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(8):491-502.
15. Gibson PR, Halmos EP, Muir JG. Review article: FODMAPS, prebiotics and gut health—the FODMAP hypothesis revisited. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(2):233-46.
16. Cheng L, Akkerman R, Kong C, Walvoort MTC, de Vos P. More than sugar in the milk: human milk oligosaccharides as essential bioactive molecules in breast milk and current insight in beneficial effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61(7):1184-200.
17. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus

- document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506-14.
18. Laureys D, De Vuyst L. Microbial species diversity, community dynamics, and metabolite kinetics of water Kefir fermentation. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80(8):2564-72.
  19. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17(11):687-701.
  20. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(9):649-67.
  21. Iwańczak B, Iwańczak F. Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego u niemowląt i małych dzieci. IV Kryteria Rzymskie. *Pol Merkur Lekarski*. 2017; 43(253):35-40.
  22. Toca M del C, Sosa P, Aprigliano G, Furnes R, et al. Manejo de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes en lactantes sanos. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(6):568-75.
  23. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. *Nutrition*. 2013; 29(1):184-94.
  24. Freedman SB, Al-Harthy N, Thull-Freedman J. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics*. 2009; 123(3):841-8.
  25. Le Bastard Q, Berthelot L, Soullillou J-P, Montassier E. Impact of non-antibiotic drugs on the human intestinal microbiome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021; 21(9):911-24.
  26. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(5):531-7.
  27. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutriti. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(3):516-54.
  28. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2):221-9.
  29. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019; 178(8):1139-49.
  30. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143(4):290-5.
  31. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69(8):992-1007.
  32. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29(7):689-704.
  33. Caubet J-C, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, et al. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(1):222-4.
  34. Forsberg A, West CE, Prescott SL, Jenmalm MC. Pre- and probiotics for allergy prevention: time to revisit recommendations? *Clin Exp Allergy*. 2016; 46(12):1506-21.
  35. Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol*. 2015; 6:639.
  36. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(3):323-33.
  37. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018; 57(1):1-24.
  38. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444(7122):1022-3.
  39. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020; 12(1):266.
  40. Vickers MH. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients*. 2014; 6(6):2165-78