

# El Microbioma Intestinal y los Cólicos del Lactante

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**Compositional and Functional Variability of the Gut Microbiome  
in Children with Infantile Colic**

de  
**Kozhakhmetov S, Meirmanova Z, Kushugulova A y colaboradores**

integrantes de  
Nazarbayev University, Nur-Sultan;  
NJSC "Astana Medical University", Astana, Kazajistán

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**Scientific Reports**  
13(1):1-10, Jun 2023



**Se confirma que los cólicos del lactante se asocian con la estructura y la función del microbioma intestinal. En lactantes con cólicos hay depleción de *Bifidobacterium* y enriquecimiento de *Bacteroides* y *Clostridiales*, en simultáneo con enriquecimiento de la biodiversidad microbiana.**

## Introducción

La etiología de los cólicos del lactante (CL) por lo general no se conoce; suelen considerarse secundarios a trastornos gastrointestinales, psicosociales, hormonales y nutritivos. La prevalencia de los CL, caracterizados por el llanto inconsolable, es de entre 8% y 40%. La primera infancia es un período crítico para el desarrollo del niño y determina el proceso de formación del microbioma y la salud a largo plazo. La microbiota del lactante comienza a desarrollarse en el momento del parto, a partir del contacto con la madre y los factores ambientales.

El microbioma intestinal cumple una función decisiva en la generación del sistema inmunitario. El desarrollo de la comunidad microbiana intestinal puede seguir diferentes escenarios; en la primera infancia evoluciona rápidamente, en términos de composición y diversidad. Estudios previos sugirieron cierta vinculación entre la trayectoria del microbioma intestinal en niños pequeños y la aparición de CL. La información en conjunto indica abundancia relativa de bacterias intestinales productoras de H<sub>2</sub> en niños con CL. Se han identificado diversas bacterias con asociación significativa con los CL, entre ellas *Acinetobacter*, *Lactobacillus iners*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Klebsiella*. Los CL también se relacionaron positivamente con la cantidad de *Serratia*, *Vibrio* y *Pseudomonas*, y con una disminución relativa de bifidobacterias. También se refirieron asociaciones entre los CL y la alimentación con fórmulas y *Escherichia coli*. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, un probiótico, parece mejorar los síntomas en niños con CL.

Se ha sugerido que el microbioma de pacientes con CL podría estar determinado por microorganismos presentes en el meconio y por microorganismos que pasan al niño durante el parto y la lactancia materna. Se refirió que los pacientes con CL tienen composición diferente de bacterias en el

meconio, en comparación con niños sin CL. Estas diferencias podrían estar relacionadas con el modo de parto, ya que los niños que nacen por cesárea tienen microbioma de meconio con menor diversidad, en comparación con aquellos que nacen por vía vaginal.

En estudios previos, los pacientes con CL tuvieron niveles más altos de microorganismos específicos, como *Veillonella ratti*, *Anaerobutyricum hallii* (*Eubacterium hallii*) y *Roseburia*. Estas bacterias fermentan carbohidratos con la producción de diversos gases, como hidrógeno, dióxido de carbono y metano, un fenómeno que podría contribuir a los síntomas de los CL.

En un estudio se refirió contenido significativamente reducido de actinobacterias (95% de las cuales son bifidobacterias) en niños con CL. Asimismo, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Desulfovibrio* y *Methanobrevibacter*, gérmenes productores de gas y otras sustancias, participarían en la inflamación intestinal y los CL. En este escenario, el objetivo de este estudio fue conocer la variabilidad estructural y metabólica del microbioma intestinal en niños con CL.

## Pacientes y métodos

El estudio prospectivo de observación se realizó con 62 recién nacidos entre el 17 de abril de 2021 y el 17 de abril de 2022 en la ciudad de Astana, Kazajistán. Se tomaron muestras de meconio y muestras de materia fecal al mes y a los 3, 6 y 12 meses después del parto. Se consideraron dos grupos con 15 pacientes con CL y 21 controles cada uno.

En ambos grupos se incluyeron solo niños nacidos por vía vaginal y alimentados exclusivamente con lactancia materna. Se realizó secuenciación metagenómica completa de las muestras de materia fecal de los niños y sus madres. Los CL se definieron según los criterios de Roma IV. Se determinó

la diversidad alfa por medio de los índices de Shannon y de Simpson, el número observado y estimado de taxones (índice Chao1); las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *U* de Mann–Whitney. La diversidad beta se conoció por medio de la métrica de la distancia. Se realizó análisis de coordenadas principales y se estimaron los valores del área bajo la curva (ABC). El análisis de correlación de los hallazgos funcionales y taxonómicos se realizó con coeficientes de Kendall.

## Resultados

Los indicadores fisiológicos de los lactantes de ambos grupos fueron similares. Para los análisis se consideraron 144 muestras de materia fecal (34 muestras de meconio, 36 muestras de materia fecal obtenidas al mes, 29 muestras de materia fecal obtenidas a los 3 meses, 32 muestras de materia fecal obtenidas a los 6 meses y 13 muestras obtenidas a los 12 meses).

La edad promedio de las madres fue de 30.1 años, en tanto que el peso promedio de los niños al nacer fue de 3.69 kg. La edad gestacional promedio fue de 281.5 días (entre 259 y 304 días) en la totalidad de la cohorte de neonatos.

### Variabilidad en la composición de la microbiota intestinal del lactante

Este parámetro se analizó con secuenciación de escopeta (*shotgun sequencing*). El análisis reveló que *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Escherichia* fueron los componentes predominantes de la microbiota fecal, a nivel de género, en la primera infancia.

Se observaron importantes diferencias taxonómicas intergrupo, para la composición del microbioma en los grupos de pacientes con CL y sin CL. Las diferencias promedio observadas en el índice de biodiversidad de Shannon mostraron claramente un aumento de la biodiversidad y la abundancia en la totalidad de la muestra y en el curso del tiempo, como también enriquecimiento acelerado del microbioma intestinal en los niños con CL, en comparación con el microbioma intestinal en niños sin CL. Llamativamente, en los primeros la diversidad de especies bacterianas, al mes de vida, fue elevada en comparación con el grupo de pacientes sin CL, a juzgar por el número observado y estimado de taxones ( $p \leq 0.01$ ), por el índice Chao1 ( $p \leq 0.05$ ), por el índice de Shannon ( $p \leq 0.05$ ) y el índice de Simpson ( $p \leq 0.05$ ).

A los 6 meses se observó una disminución de la diversidad, en simultáneo con la reducción de la lactancia materna, y la introducción de alimentos complementarios y sólidos en la dieta del niño. La diversidad promedio por grupo disminuyó en relación con los géneros *Akkermansia*, *Enorma*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Oscillibacter*, *Lachnospiraceae* no clasificable, *Coprococcus*, *Desulfovibrionaceae* no clasificable, *Lachnospira*, *Pseudomonas*, *Raoultella* y *Hungatella*. Sin embargo, el desencadenante preciso de este proceso no se identificó. A los 12 meses de edad, los índices de biodiversidad alfa mostraron valores similares en el grupo de niños con CL y en niños sin CL. Se comprobó un aumento muy pronunciado en la biodiversidad bacteriana entre los 6 y 12 meses, posiblemente en relación con la introducción de más alimentos en la dieta, la interrupción de la lactancia materna y la introducción de alimentos sólidos. Los principales géneros, en orden descendente, fueron *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Escherichia*, *Veillonella*, *Parabacteroides*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Faecalibacterium* y *Alistipes*. La frecuencia relativa promedio de bifidobacterias en heces de niños con CL (abundancia relativa promedio de

28.65%) luego de un mes de vida fue alrededor de 1.95 veces más baja (*false discoveryrate* [FDR] con corrección,  $p = 0.023$ ), en comparación con los niños sin CL (abundancia relativa promedio de 54.84%). También se observó abundancia reducida de *Parabacteroides*, *Enterococcus* y *Klebsiella*. En cambio, se comprobó abundancia relativa aumentada de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium* y *Alistipes* en niños con CL, y composición alterada de la microbiota en heces de madres y de meconio. En el grupo de niños con CL se observó menor representación de *Bifidobacterium*, *Enterococcus* y *Klebsiella*, mientras que *Bacteroides* y *Escherichia* predominaron.

El análisis a nivel de especies mostró diferencias en la segregación entre los grupos (disimilitud, Bray-Curtis, PERMANOVA  $p = 0.0082$ , Pseudo-F = 3.59221; distancia, Jaccard, PERMANOVA  $p = 0.0174$ , Pseudo-F = 1.856741). Se comprobó abundancia bacteriana significativa del filo Firmicutes, clase Clostridia, orden Clostridiales, familia Ruminococcaceae, género *Blautia* en un grupo de muestras obtenidas de niños con CL. La especie *Bifidobacterium bifidum* predominó después de los 6 meses de vida en el grupo control. Se sabe que el taxón predominante en el desarrollo normal de la flora microbiana intestinal está representado por especies de *Bifidobacterium*, asociadas con acidificación del entorno intestinal, con formación de acetato, lactato y otros metabolitos, con lo cual se inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos. La prevalencia de la clase Clostridia (abundancia relativa promedio de 12% y 3% en los grupos de CL y normal, respectivamente) podría indicar maduración y diversificación excesivas de la composición microbiana intestinal en el grupo de niños con CL.

### Diferencias en las vías metabólicas entre niños con CL y sin CL

Se comprobaron 47 vías metabólicas significativamente diferentes. La vía metabólica involucrada en la glucólisis fue la que presentó los cambios más importantes en pacientes con CL, a diferencia del grupo control, en el cual la vía de la biosíntesis de aminoácidos fue la que tuvo mayor abundancia relativa. La comunidad microbiana del grupo control se distinguió por el enriquecimiento de las vías de biosíntesis de aminoácidos esenciales y no esenciales. La biosíntesis de inosina-5-fosfato estuvo aumentada en el grupo control, mientras que su degradación aumentó en el grupo de niños con CL. El análisis de coordenadas principales no demostró discriminación significativa entre los grupos (ANOSIM =  $R^2 = -1\%$ ,  $p = 0.5176$ , PERMANOVA =  $F = 2.9$ ,  $p = 0.1254$ ). Los cambios en las vías metabólicas entre los grupos presentaron un poder de discriminación relativamente elevado, a juzgar por el valor del ABC ROC, de 0.67. En los análisis de correlación, el género *Bifidobacterium* en el grupo control se correlacionó de manera positiva con la biosíntesis de aminoácidos (L-lisina, L-treonina, L-metionina, L-isoleucina, L-serina), pero se correlacionó de manera negativa con la glucólisis, la degradación de carbohidratos y la transformación de folato. Para el orden Clostridiales se observó la dirección opuesta. En niños con CL, el género *Bacteroides* se asoció positivamente con las vías de degradación de L-ramnosa, transformación de folato y glucólisis, y de manera negativa con la biosíntesis de fosfolípidos y aminoácidos. El género *Blautia* en el grupo de CL no se correlacionó con las principales vías metabólicas.

## Conclusión

Los resultados en conjunto revelan que la trayectoria del desarrollo del microbioma intestinal de niños con CL difiere

de la de niños sin CL. En el grupo con CL se observó depleción relativa de *Bifidobacterium* y enriquecimiento de *Bacteroides* Clostridiales, con enriquecimiento de la biodiversidad microbiana. En el análisis metabólico, en el grupo

control se comprobó enriquecimiento de la síntesis de aminoácidos, mientras que en el grupo de CL se comprobó enriquecimiento de las vías de la glucólisis, en correlación con la presencia de *Bacteroides*.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

