

Sociedad Colombiana de Pediatría. Cra. 19A No. 84-14 Of. 304, Bogotá, Tel.: (1) 530 0759, Fax: (1) 691 6110  
Correo electrónico: info@scp.com.co

**SOCIEDAD COLOMBIANA DE PEDIATRÍA**  
Junta Directiva Nacional  
2012 - 2014

*Presidente*

Ana Cristina Mariño Drews

*Vicepresidente*

Juan Fernando Gómez Ramírez

*Secretario*

Nicolás Ignacio Ramos Rodríguez

*Fiscal*

Jairo Enrique Ascencio Gutiérrez

*Vocales*

Lila Visbal Spirko

Marcela Fama Pereira

Luis Eduardo Abello Gámez

Javier Ciales Hernández

Gerardo Enrique Castellar Arbeláez

Ángela María Giraldo Mejía

Marco Ortega Barreto

*Rpte. Capítulos*

Catalina Vásquez Sagra

*Presidente anterior*

Hernando Antonio Villamizar Gómez

*Gerente*

Gloria Zuccardi

*Coordinadora de publicaciones*

Mónica Vivas

*Coordinadora editorial*

Ana Luz Castillo Barrios

*Producción editorial*



## Vacuna contra el VPH, por el futuro de la salud femenina

### VPH: estructura y clasificación

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de tamaño pequeño, no encapsulado, con una estructura icosaédrica y un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8 Kb. Este virus pertenece a la familia de los *Papillomaviridae*, y están agrupados en 5 géneros diferentes denominados: alfa-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus y nu-papillomavirus (de Villiers 2004).

El genoma se encuentra dividido en tres partes: la región temprana y tardía, llamadas así por su momento de expresión dentro del ciclo viral, y una región larga de control (LCR) o región no codificante (NCR). Sin embargo, funcionalmente el genoma del VPH se puede dividir en 4 regiones diferentes:

La conformada por los genes E1 y E2, que regulan la replicación y la transcripción viral; la región constituida por los genes E5, E6 y E7, que codifican proteínas con alto poder oncogénico; la región LCR en donde se localizan las secuencias de ADN que contienen los promotores y sitios de iniciación de replicación del genoma viral, y la región conformada por los genes estructurales L1 y L2, que codifican las proteínas que forman la cápside (Figura N° 1).

La clasificación vigente del VPH se basa en forma exclusiva en la caracterización del genoma; se considera que se trata de un nuevo tipo, si la región L1, la parte menos



Fotografía: ©2012 Thinkstock Photos

variable del genoma del VPH, presenta una homología menor de 90% con otros tipos conocidos de VPH. Cuando la homología se sitúa en el rango de 90 a 98%, indica un subtipo, y cuando la identidad es mayor de 98%, se considera que es una variante. Los tipos son designados por números y los subtipos con letras, siguiendo un orden cronológico con respecto a su descubrimiento (VPH tipo 1, VPH tipo 2, etc.). Así, han sido identificados más de 100 tipos, aunque solo unos 80 han sido completamente caracterizados, de los cuales alrededor de 40 infectan las mucosas, en particular del tracto anogenital<sup>1</sup>. Los estudios epidemiológicos de prevalencia global demostraron que estos tipos de VPH pueden subdividirse en dos grupos sobre la base de su potencial oncogénico:

- VPH de bajo riesgo (principalmente VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44 y 61), comúnmente presentes en las lesiones benignas (condilomas o verrugas genitales y neoplasias intraepiteliales de bajo grado), con mínimo riesgo de progresión a lesiones de alto grado.
- VPH de alto riesgo (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82), los cuales bajo la forma de infección persistente pueden conducir al cáncer. Entre estos los dos tipos más comúnmente asociados con cáncer de cuello uterino (CCU) son los genotipos 16 y 18.

### Historia natural de la infección por el VPH

Los VPH tienen la capacidad de infectar todo tipo de epitelio; que forma un crecimiento benigno, verruga o papiloma, ubicado en cualquier lugar del cuerpo, o lesiones malignas asociadas con el desarrollo de cáncer cervical y otros tipos de cáncer<sup>2</sup>.

El ciclo vital del VPH se encuentra unido al programa de diferenciación celular del epitelio infectado y se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales, donde el virus expresa las proteínas E1 y E2, asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral. Las proteínas E5, E6 y E7 pueden inducir la proliferación de las células basales y parabasales, provocando la hiperplasia epitelial. En las capas más superficiales de la epidermis se expresan las proteínas L1 y L2 que codifican la cápside y posterior ensamblaje de las partículas virales<sup>1</sup>.

La inmunidad celular y la innata son probablemente los factores más importantes en la resistencia del huésped, lo que es sugerido por el infiltrado de células T y la necrosis celular que se observa en el sitio de regresión de las verrugas, así como la participación de antígenos y la secreción de citoquinas proinflamatorias.

Aproximadamente, la mitad de las mujeres infectadas con VPH desarrollan anticuerpos séricos detectables, pero estos anticuerpos no protegen contra sucesivas

infecciones por el mismo tipo viral. Los anticuerpos mejor caracterizados y específicos son los dirigidos contra la proteína L1 viral. El tiempo medio entre la infección y la seroconversión es de 8 a 18 meses, pero esta varía según el huésped y el tipo viral. Las pruebas serológicas no son las indicadas para la detección de la infección debido a que algunas mujeres infectadas pueden no desarrollar anticuerpos y mujeres con anticuerpos pueden haber eliminado la infección.

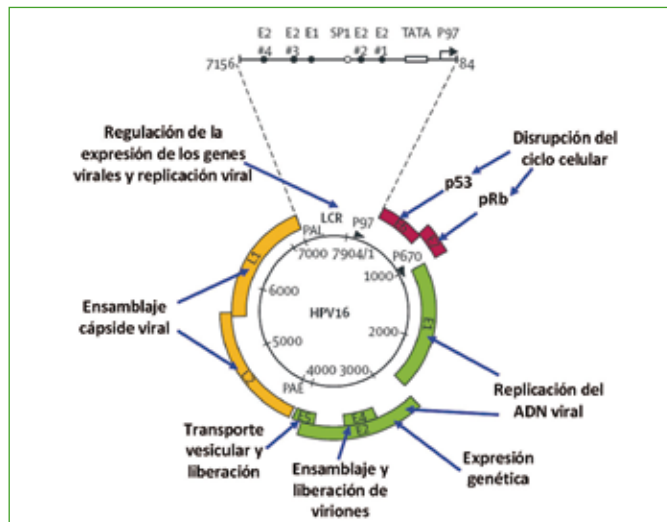
La infección persistente por VPH puede provocar lesiones precancerosas como: neoplasia intraepitelial cervical (NIC II o NIC III) o adenocarcinoma *in situ* (AIS). Si estas no se tratan, las NIC II y III tienen mayor probabilidad de progresar a cáncer de células escamosas, y el AIS hacia adenocarcinoma. El tiempo entre la infección inicial por VPH y el desarrollo de cáncer cervical promedia los 20 años (Figura N° 2).

### Respuesta inmunológica

Las infecciones genitales por VPH no promueven una respuesta inmunológica vigorosa debido a que no son virus citolíticos y no inducen inflamación local. Solamente 50 al 60% de las mujeres infectadas desarrollan anticuerpos séricos después de la infección natural. Se desconoce el grado y la duración de la inmunidad inducida por la infección natural; por lo que es posible la reinfección por los mismos genotipos. El rol de la inmunidad celular en el control de la infección no está bien aclarado, pero la infección por VPH en pacientes inmunosuprimidos persiste durante un tiempo prolongado.

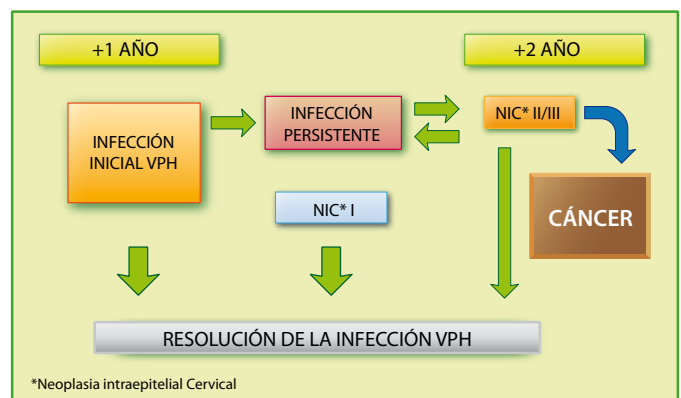
La duración prolongada de la infección por VPH parece estar asociada con una

Figura N° 1. Esquema genómico del virus del papiloma humano



Fuente: adaptada de Human papillomavirus and cervical cancer. Autores: Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):890-907.

Figura N° 2. Historia natural de la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino



\*Neoplasia intraepitelial Cervical

evasión efectiva del virus hacia la inmunidad innata; de por sí el ciclo de replicación viral es un mecanismo de evasión: la replicación del DNA viral y su liberación no causa muerte celular, ya que el queratinocito infectado ya está programado para morir de manera natural, por lo que no se disparan señales de peligro hacia el sistema inmune, esto se ve reflejado por la ausencia de inflamación (no hay liberación de citoquinas proinflamatorias, importantes para la activación y migración de las células presentadoras de antígenos). Así mismo, no hay fase de viremia y solamente pequeñas cantidades del virus son expuestas a las defensas inmunes, por lo que el virus es invisible al huésped. Adicionalmente, hay una baja regulación de la expresión de IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  y las oncoproteínas E6 y E7 del VPH 16 alteran la expresión de IFN- $\alpha$  de genes reguladores del ciclo celular y de otros genes involucrados en la resistencia del huésped a la infección, lo que le permite al virus permanecer por largos períodos de tiempo sin ser reconocido demorando la activación de la respuesta inmune adaptativa<sup>3</sup>.

### Carga de la enfermedad por VPH

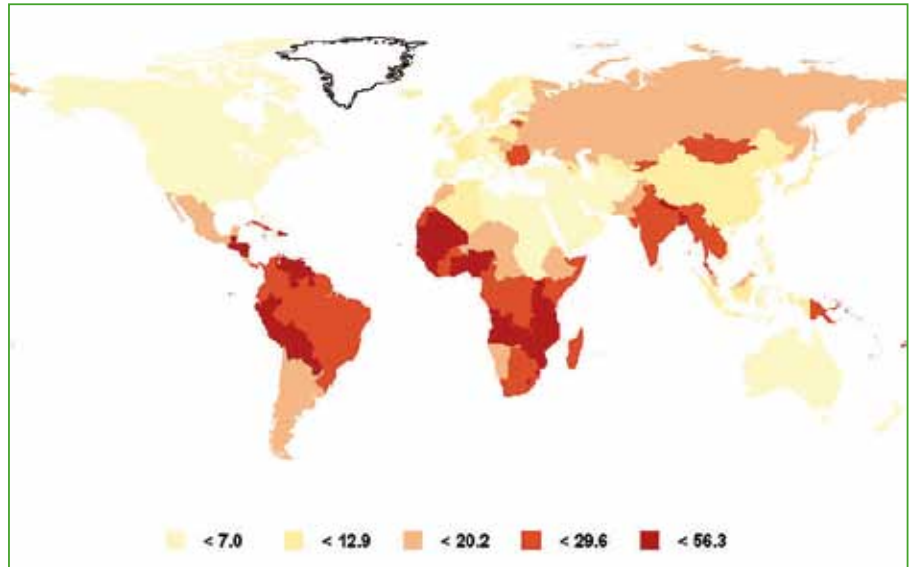
Según datos epidemiológicos y virológicos se estima que el VPH causa 100% de los casos de CCU, 90% de los casos de cáncer anal, 40% de los cánceres de órganos genitales externos (vulva, vagina y pene) y al menos 12% de los orofaríngeos. La infección previa por el VPH es una condición necesaria para el desarrollo de CCU<sup>4</sup>.

En el mundo, cada año se estima 300 millones de infecciones nuevas por VPH sin anomalías detectables, 30 millones de verrugas genitales, 30 millones de displasias cervicales de bajo grado (NIC I), 10 millones de displasias cervicales de grado alto (NIC II/III) y 500.000 casos de CCU<sup>5</sup>.

Además, se calcula que más del 80% de la carga de la enfermedad se presenta en los países menos desarrollados, donde esta enfermedad es la principal neoplasia maligna entre las mujeres (Figura N° 3).

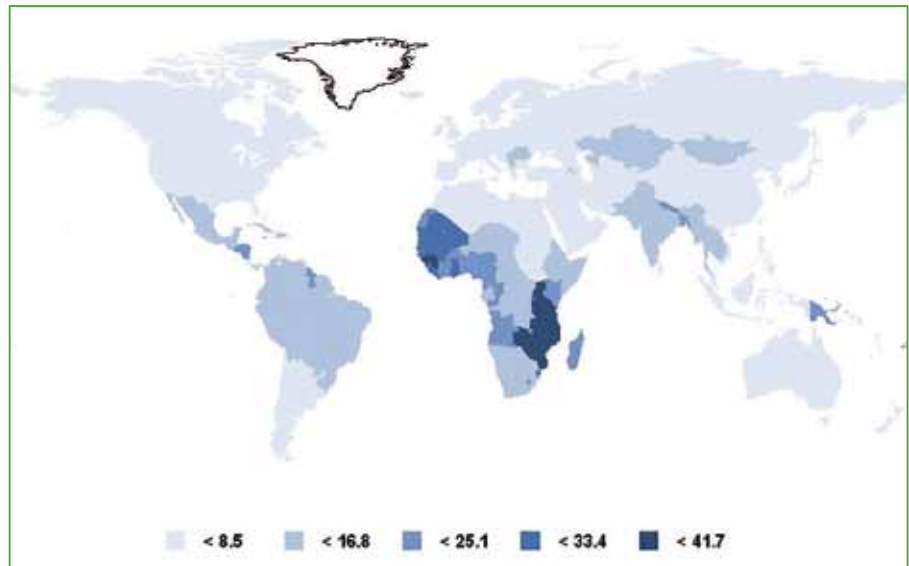
La mayor prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico, tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59, se encuentra en África y América Latina<sup>6</sup>. El VPH 16 es el más frecuente en el mundo, excepto en Indonesia y Argelia, donde el VPH 18 es el más común<sup>1,6</sup>; el VPH 45 presenta alta frecuencia en África Occidental<sup>6</sup>. Los tipos

Figura N° 3. Incidencia mundial de cáncer cervical por 100.000 mujeres (todas las edades). 2008



Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>

Figura N° 4. Mortalidad mundial de cáncer cervical por 100.000 mujeres (todas las edades). 2008



Fuente: Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>

33, 39 y 59 se concentran en Centroamérica y Suramérica<sup>1,6,7</sup>.

En el mundo se reportan 260.000 muertes de mujeres cada año por esta enfermedad; lo que representa un gran número de años de vida potencialmente perdidos. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), entre 1996 y 2001, 74.855 mujeres de 13 países latinoamericanos murieron por CCU, de ellas, 50.032 tenían entre 25 y 64 años de edad, y su muerte prematura

ocasionó más de 1,56 millones de años de vida potencialmente perdidos. Un análisis de los datos de América Latina y el Caribe, indica que las mujeres entre 35 y 54 años de edad conforman reiteradamente la mayor proporción de defunciones anuales (Figura N° 4).

A nivel mundial, la relación entre la mortalidad y la incidencia de CCU es del 55%, es decir, que por cada 1,8 casos hay una muerte; sin embargo, existen evidentes diferencias regionales relacionadas con la calidad de

atención en salud. Según un estudio realizado por la International Agency for Research on Cancer (IARC), la sobrevivida a cinco años de las mujeres con CCU en los países en desarrollo oscila entre 28 y 64,9%, mientras que en EE. UU. la sobrevivida es del 70,1%<sup>8</sup>.

### Carga de la enfermedad por VPH en Colombia

De acuerdo con las estimaciones nacionales de incidencia de cáncer, en el período 2000–2006 se presentaron en Colombia cerca de 70.887 casos anuales de cáncer<sup>1</sup>; 32.316 en hombres y 38.571 en mujeres. En estas, la tasa de incidencia, ajustada por edad, para cáncer de cuello uterino fue de 36,4 casos nuevos por 100.000 mujeres con cerca de 6.900 casos nuevos anuales<sup>9</sup>.

Por otra fuente, se estimó que para 2007, la incidencia de CCU calculada para Colombia fue de 21,5 por 100.000 mujeres; lo cual para el año 2008, equivaldría a 4.736 casos anuales en promedio<sup>10</sup>.

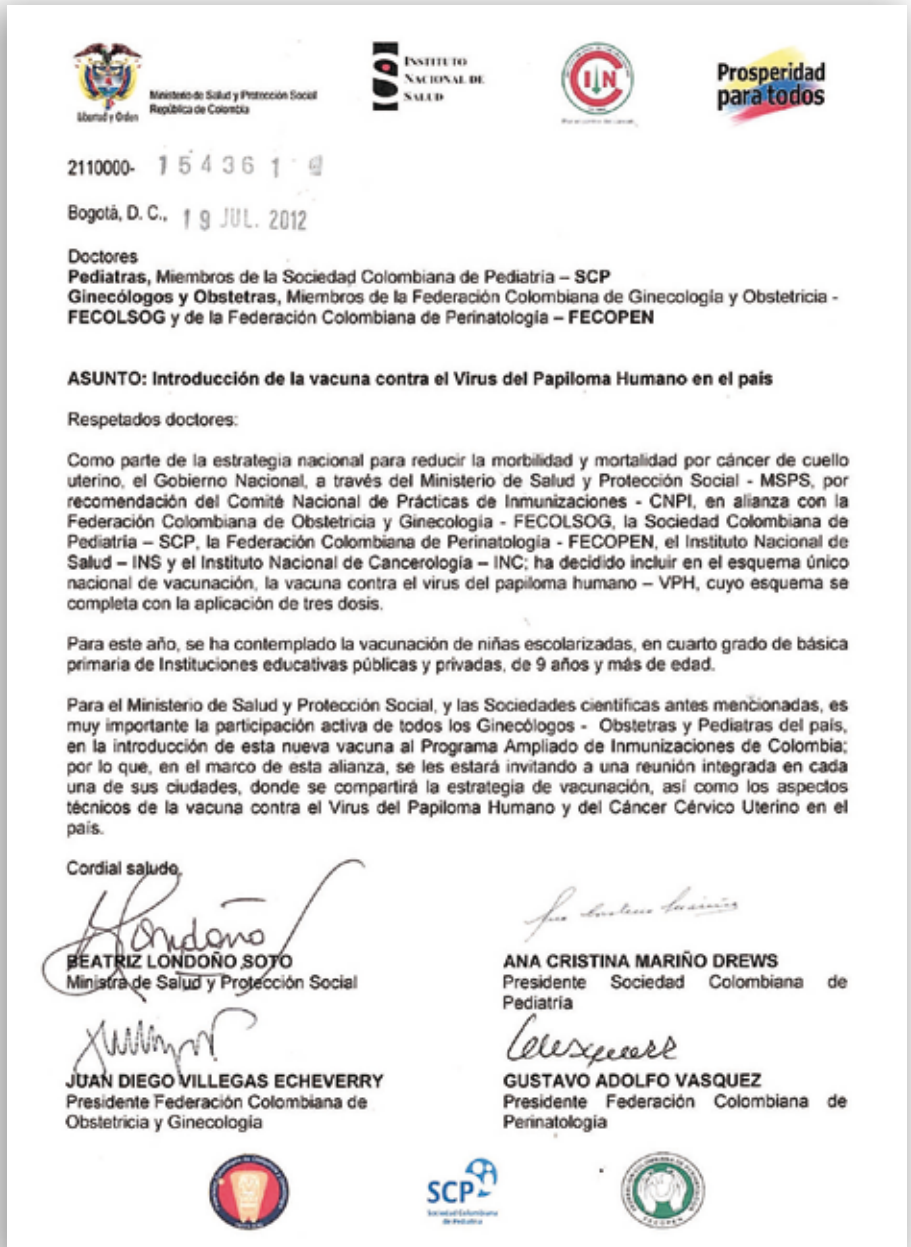
En relación con la mortalidad por cáncer de cuello uterino, en Colombia se observa una tendencia a la disminución en los últimos 25 años, que ha sido mucho mayor en los últimos 10 años. La tasa ajustada por edad de mortalidad por CCU para 1985 fue de 13,8 por 100.000, mientras que en 2009, fue de 8 por 100.000.

La meta de Colombia en términos de reducción de mortalidad por CCU es lograr una tasa ajustada por edad de mortalidad (TAE) de 6,8 por 100.000 mujeres en 2015 (Objetivos de Desarrollo del Milenio para Colombia).

Se estimó que durante 2007, la población de mujeres colombianas perdió la posibilidad de vivir 54.884 años de vida ajustados por discapacidad. La mayor parte de estos corresponden a años de vida perdidos por muerte prematura (44.997) y solo 9.887 se atribuyen a años vividos con discapacidad.

### Estrategia de vacunación contra el VPH

El Comité Nacional de Prácticas de Inmunización (CNPI) es el grupo asesor para el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), en el área de inmunización y vigilancia en salud pública de las enfermedades inmunoprevenibles. Este comité está conformado por el Director General que tenga a su cargo asuntos relacionados con salud pública del



Carta con la cual se oficializó la alianza nacional por la prevención del cáncer de cuello uterino. A partir de agosto todas las niñas en cuarto de escolarización serán vacunadas contra el VHP, dentro del Programa Ampliado de Inmunización de Colombia.

MSPS, representantes del Instituto Nacional de Salud (INS), la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP), la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología (Fecopen), la Asociación Colombiana de Neurología Infantil (Asconi), las Secretarías Departamentales o Distritales de Salud, las escuelas de Epidemiología y Salud Pública y la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

El pasado 3 de mayo, con base en el análisis de la mejor evidencia actual

disponible, y con la participación del Instituto Nacional de Cancerología (INC), el CNPI recomendó la introducción al Esquema Único de Vacunación para Colombia de la vacuna tetravalente contra el VPH, que protege contra los serotipos 6, 11, 16 y 18.

Como parte de la estrategia nacional para reducir la morbilidad y mortalidad por CCU, el Gobierno Nacional, a través del Ministerio de Salud y Protección Social, en alianza con la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Fecolsog), la Sociedad Colombiana de Pediatría, la

Federación Colombiana de Perinatología, el Instituto Nacional de Salud y el Instituto Nacional de Cancerología, ha decidido incluir en el Esquema Único de Vacunación para Colombia, la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).

Un enfoque integral que complemente el uso de esta vacuna (prevención primaria), con el tamizaje para la detección temprana de lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino (prevención secundaria), permitirá reducir significativamente la incidencia del CCU en Colombia, en las próximas décadas.

La introducción de la vacuna contra el VPH forma parte de la Estrategia Mundial de Salud de la Mujer y los Niños, lanzada durante la cumbre de los Objetivos de Desarrollo del Milenio en septiembre del 2010. En el país, la introducción de la vacuna se efectuará en dos fases:

Primera fase: se realizará a partir de agosto del año en curso, para niñas escolarizadas en instituciones educativas públicas y privadas, que cursen cuarto grado de básica primaria y que en el momento de la vacunación tengan 9 años y más de edad.

Segunda fase: se llevará a cabo a partir de febrero del 2013, para niñas no escolarizadas ubicadas en las zonas urbana y rural (centros poblados y rural disperso de difícil acceso), cuya planeación se debe hacer teniendo en cuenta las características demográficas, geográficas y culturales de cada entidad territorial, implementando estrategias que garanticen el esquema de tres dosis.

### Población objeto

Es necesario aplicar tres dosis de la vacuna para prevenir la enfermedad. Estas dosis requieren un período de tiempo entre



Aspoyando esta estrategia, La Sociedad Colombiana de Pediatría, la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología – Fecolsog y el Ministerio de Protección Social, se dividieron y realizaron en ciudades como: Santa Marta, Cali, Cúcuta, Barranquilla, Medellín, Manizales, Bucaramanga, Pereira, Villavicencio, Cartagena y Bogotá; por medio de una conferencia y una cena de socialización de la Vacuna VPH convocando a pediatras y ginecobstetras.

Gracias al apoyo Regional en las distintas ciudades programadas, estas reuniones se llevaron a cabo con un compromiso y asistencia exitosa.

Aspectos de las jornadas de divulgación que convocaron a los pediatras de la SCP y a otros profesionales de los organismos comprometidos y que permitieron firmar la alianza nacional para la vacunación contra el VPH.

una y otra; entre la primera y la segunda, dos meses; y entre la primera y la tercera, seis meses. Así, el cuerpo adquiere la memoria inmunológica que necesita para defenderse de este virus.

Cuando la niña se vacuna, el vacunador le da un carné de vacunación, donde colocan la fecha en que se está vacunando, el nombre de la vacuna que se está aplicando y la fecha en que se debe aplicar la próxima dosis. El carné de vacunación le permite a las niñas, padres o cuidadores, y al personal de salud, llevar un seguimiento de la historia de vacunación; por lo cual, se debe conservar adecuadamente.

Es importante recordar que para el ingreso a las escuelas y colegios se debe contar con el carné de vacunación actualizado. La vacuna se aplica en el brazo y generalmente se pueden presentar reacciones de tipo local, como enrojecimiento, inflamación y dolor; no obstante, las niñas pueden continuar su jornada escolar de manera regular.

### Bibliografía

1. Wieland U, Pfister H: Papillomavirus in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Chapter 1. En: Gross G, Barrasso R. Human Papilloma Virus Infection. Alemania: Editorial Ullstein Mosby 1997; 1-16.
2. Revista chilena de infectología versión impresa v.24 n.3 Santiago jun. 2007 Marcela Concha Pontificia Universidad Católica de Chile, U.D.A. Dermatología, Santiago, Chile.
3. Molano Mónica, PhD La guerra entre el sistema inmune y la infección por el VPH Revista Colombiana de Cancerología 2009;13(2):67-68.
4. Parkin DM Bray F. Chapter2. The Burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 24 Supple : S3-S11
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
6. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J Clin Virol 2000; 19: 1-5
7. Jastrebhoff A, Cymet T: Role of human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. Rev Postgrad Med J 2002; 78: 225-8.
8. Globocan 2008. Cancer Fact Sheet. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>
9. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2000-2006. Instituto Nacional de Cancerología, 2010.
10. De la Hoz F, Alvis N, Castañeda C. Universidad Nacional de Colombia. Costo-efectividad de las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano –VPH. Colombia 2011.

En la primera fase de introducción de la vacuna tetravalente contra el VPH al Esquema Único de Vacunación para Colombia, la población objeto será:

Todas las niñas escolarizadas en instituciones públicas y privadas, de cuarto grado de básica primaria, de nueve años de edad y más.

# Microbiota, inmunidad y prebióticos en la primera infancia

Tarazona MC., Troncoso G., Sarmiento F., Ramos N., Olmos C.

## SISTEMA INMUNE

Se ha descrito que las interrelaciones microbiota-oligosacáridos participan en la inmunomodulación. La principal función del sistema inmune gastrointestinal (SIG) es propiciar la tolerancia oral al reconocer antígenos infecciosos o alimentarios<sup>20,21</sup>. Está compuesto de: el SIG innato (SIGI) que realiza la respuesta inmunológica inicial y el SIG adaptativo (SIGA) que realiza la respuesta inmune adaptativa (RIA) secundaria o de memoria<sup>20</sup>. Entre otros, la mucina o glicocáliz son sus principales elementos, junto con la células M que transportan antígenos particulados y se los presenta a las células dendríticas (CD) en el desarrollo de la tolerancia oral<sup>22,23</sup>, y la inmunidad humoral mediada por IgA<sup>21,24</sup>.

La RIA es posterior a la inmune innata, ya que requiere maduración de las células específicas T y B; es de larga vida, con memoria y con mayor capacidad de respuesta ante un reencuentro con el estímulo inicial. Los linfocitos T reguladores naturales o T-regs se encargan de balancear las respuestas Th1/Th2, evitando inmunopatologías. De otro lado, los linfocitos B (LB) que hacen parte del SIGI, se encargan de producir inmunoglobulina A secretora (slgA).

Terminado el proceso de tolerancia a los alimentos y a la microbiota comensal, el SIGI regresa al estado de preactivación y evita el daño a los propios tejidos luego que ha controlado a los potenciales patógenos<sup>21</sup>. El establecimiento





y programación de la tolerancia oral del adulto, se lleva a cabo durante el período prenatal y posnatal inmediato y dependerá de la instalación de una microbiota benéfica, de la genética y la epigenética y la posterior exposición a una alimentación rica en fibra prebiótica<sup>24</sup>.

### **INTERACCIONES MICROBIOTA, HOSPEDERO Y OLIGOSACÁRIDO**

El equilibrio entre microbioma y hospedero parece ser el resultado de un proceso de coevolución filogenéticamente conjunta, propiciado por factores ambientales, dieta, edad y configuración genética; sus interacciones son múltiples:

- ✓ **Extracción de energía a partir de la dieta del hospedero:** parece ser que de las características de la microbiota depende el rescate de energía en el colon distal, el almacenamiento de triglicéridos en el adipocito y el incremento de glucosa

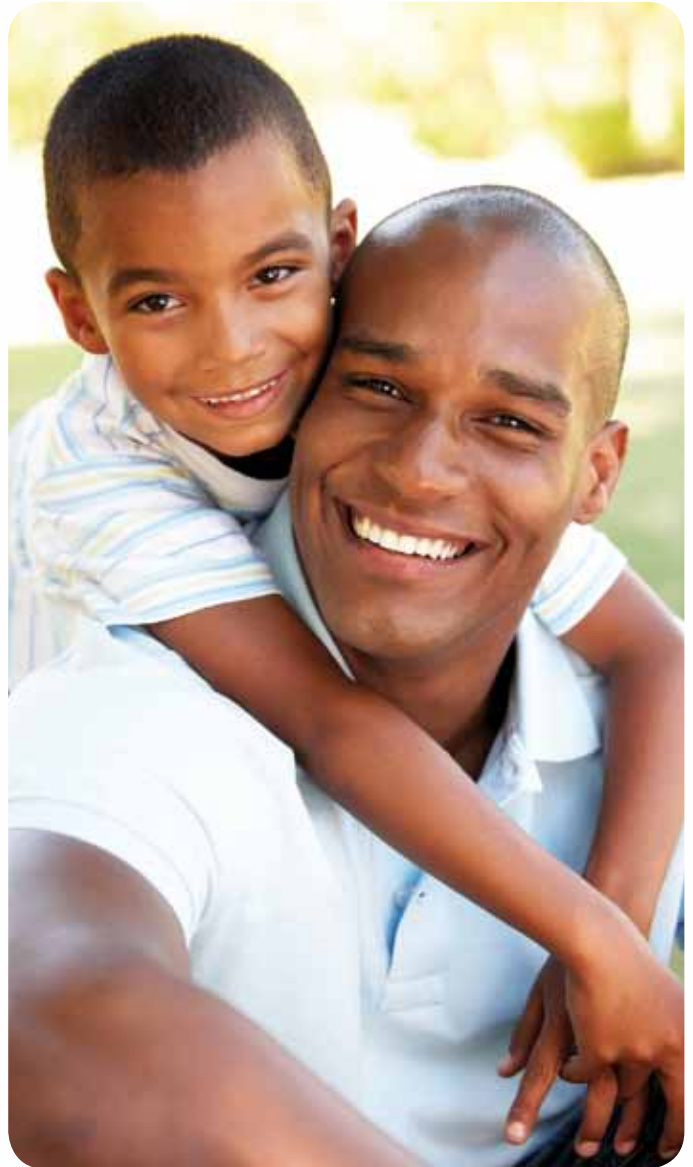
en sangre. La supresión de la expresión de FIAF (factores adipogénicos inducidos en ayuno), que a su vez son inhibidores de la LPL (lipoproteína lipasa), enzima encargada de la degradación en los adipocitos, lleva al incremento de la masa grasa total<sup>25</sup>.

- ✓ **Estimulación del sistema inmune intestinal:** se han demostrado efectos antiinflamatorios por el proceso de fermentación de los oligosacáridos y la producción de AGCC que promueven respuestas mucoprotectoras y antiinflamatorias a través de la generación de inmunoglobulina A (IgA) y de citoquinas inmunomoduladoras.
- ✓ **Resistencia a patógenos por efecto antiadhesivo:** la microbiota colónica tiene la capacidad de transformar la adhesión a la mucosa intestinal. La capacidad patógena de la microbiota nociva, depende de su habilidad para adherirse a receptores tipo ligandinas de glicano del epitelio. Los OS en

general y los OSLM en particular al ser análogos a estas ligandinas compiten estos receptores, bloqueando la adhesión de patógenos y toxinas<sup>27,28</sup>. Es bien conocido que los antibióticos ocasionan disrupción en estos mecanismos de defensa.

## CONCLUSIONES

Los prebióticos suplementados en la dieta, sus efectos en la salud humana, su interacción con la microbiota y su capacidad de inmunomodulación, se han convertido en un tema de actualidad en el mundo de la investigación, pero el estado del arte sobre el papel de estos en la nutrición y en el bienestar, solo corresponde a una parte mínima del potencial que tiene la fibra dietaria en la salud humana. El poco conocimiento que se ha desarrollado en los últimos años, es apenas el comienzo de un vasto campo del conocimiento; específicamente sobre el papel de la adición de oligosacáridos sintéticos de origen vegetal o de leche de otros mamíferos a las fórmulas infantiles, solo nos permite afirmar que tienen utilidad en modificar las características de las heces y en estimular la proliferación de microbiota benéfica, pero se desconoce por el momento su potencial a largo plazo; el reto del futuro inmediato para la industria alimentaria es igualar los beneficios de los FOS y los GOS de origen natural, y en lo que toca a la nutrición del lactante, investigar los beneficios de los OS de la leche materna y tratar de igualar sus características genómicas.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

20. Chaplin DD. Overview of the human immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1-6.
21. Berin MC, Chehade M. Mucosal immunology: an overview. In: *Pediatric Allergy*; Leung D, Sampson H, Geha R, Szeffler S editors; Elsevier. 2010;p.p. 471-476.
22. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1-21.
23. Sakaguchi S, Wing K, Miyara R. Regulatory T cells. In: *Clinical Immunology*; Rich R editor; Elsevier. 2012;p.p. 1-10.
24. Keet C, Wood R. Overview of mucosal immunity and development of oral tolerance. In: *Food Allergy*; James JM, Burks W, Eiganman P editors; Elsevier. 2012;p. 2.
25. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:16767-16772.
26. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-20.
27. Van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk-v. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (London)* 1971;69:405-411.
28. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl 2:S8-17.

CON EL APOYO DE DANONE BABY NUTRION