



UNIVERSIDAD DE SEVILLA - FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

NUTRICIÓN EN EL EMBARAZO: DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO



MARÍA ISABEL CASTILLO MEDRANO

Doble Grado en Farmacia y en Óptica y Optometría



UNIVERSIDAD DE SEVILLA - FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

NUTRICIÓN EN EL EMBARAZO: DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO

MARÍA ISABEL CASTILLO MEDRANO

Doble Grado en Farmacia y en Óptica y Optometría

TUTORA: M^a DE LOURDES MORENO AMADOR

DEPARTAMENTO: MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

TIPOLOGÍA: TRABAJO BIBLIOGRÁFICO

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN: SEVILLA, 2 DE JULIO DE 2021

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Generalidades sobre la gestación y el líquido amniótico	2
2.1.1. Cambios fisiológicos que suceden durante la gestación	2
2.1.2. Definición de líquido amniótico	4
2.1.3. Origen del líquido amniótico	4
2.1.4. Composición del líquido amniótico.....	5
2.2. Concepto de microbiota	5
2.2.1. Adquisición de la microbiota prenatal	5
2.2.2. Microbiota tras el nacimiento	9
2.3. Relevancia del estado nutricional preconcepción.....	11
3. OBJETIVOS	12
4. METODOLOGÍA	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
5.1. Patologías gestacionales relacionadas con la nutrición y microbiota materna	13
5.1.1. Sobrepeso y obesidad	13
5.1.2. Diabetes gestacional	15
5.1.3. Hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia	19
5.2. Patologías de la descendencia relacionadas con la nutrición y microbiota materna	21
5.2.1. Obesidad infantil.....	21
5.2.2. Enfermedades atópicas: asma	23
5.2.3. Enfermedades atópicas: alergias alimentarias	25
5.2.4. Autismo	27
6. CONCLUSIONES.....	30
7. BIBLIOGRAFÍA	31

1. RESUMEN

El estado nutricional previo y la alimentación durante la gestación son cruciales para la salud de la embarazada y para la del futuro bebé, ya que se ha observado que ambos factores influyen en la composición de la microbiota intestinal.

La presencia de alteraciones de la microbiota (disbiosis) y el desarrollo de diversas patologías se ha asociado al seguimiento de ciertos patrones dietéticos durante la gestación. Además, hay estudios que apoyan la idea de que parte de la microbiota materna podría transferirse a la cavidad amniótica e instaurar una microbiota prenatal cuyo perfil influiría en el desarrollo de patologías en la infancia y en la edad adulta; mientras que otros estudios mantienen que el desarrollo fetal se produce en condiciones de esterilidad, descartando el establecimiento de microbiota en el líquido amniótico, sugiriendo así que la influencia materna sobre el desarrollo de patologías fetales/infantiles se debería a otros mecanismos, tales como la transmisión de nutrientes/metabolitos de la dieta materna a través de la placenta, la transmisión transplacentaria de metabolitos producidos por las bacterias intestinales maternas y la transmisión vertical de anticuerpos.

El objetivo de este trabajo ha consistido en la revisión bibliográfica de los estudios relacionados con la influencia de la nutrición durante el embarazo y el desarrollo de la microbiota intestinal materna y la del líquido amniótico.

Se han establecido asociaciones directas entre la nutrición y la microbiota materna sobre el desarrollo de patologías durante la gestación, tales como la obesidad materna, diabetes mellitus gestacional y trastornos hipertensivos como la hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia; y también sobre el desarrollo de patologías en la descendencia como la obesidad infantil, enfermedades atópicas (asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica y alergias alimentarias) y enfermedades neurológicas como el autismo.

En base a los estudios científicos analizados cabe mencionar la escasez de estudios en embarazadas que puedan esclarecer con certeza los mecanismos causales de dichas patologías dadas las limitaciones que conlleva su estudio. El conocimiento de las pautas de alimentación específicas podría servir como medida preventiva eficaz para evitar el desarrollo de patologías durante la gestación y la infancia.

Palabras clave: *microbiota, dieta materna, gestación, obesidad, enfermedades atópicas.*

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Generalidades sobre la gestación y el líquido amniótico

La gestación es el periodo que transcurre desde la fecundación o concepción hasta el parto, y en condiciones normales presenta una duración de 38 a 40 semanas. Aunque coloquialmente el embarazo se divide en tres trimestres, desde el punto de vista biológico se puede dividir en tres etapas de diferente duración: la etapa preembrionaria, que comprende desde el día de la fecundación hasta los siguientes 14 días; la etapa embrionaria, que comprende desde el día 15 hasta la semana 8 del embarazo; y por último la etapa fetal, que comprende desde la semana 8 hasta el nacimiento (Potter et al, 2019).

2.1.1. Cambios fisiológicos que suceden durante la gestación

Durante el embarazo se producen importantes cambios hormonales dado que la placenta secreta gonadotropina coriónica humana, somatotropina coriónica humana, estrógenos y progesterona; quedando tales hormonas a niveles significativamente superiores con respecto a la normalidad, lo cual induce importantes cambios fisiológicos (Silverthorn, 2019).

A continuación, se describen una serie de cambios relevantes que se dan a lo largo de esta etapa:

A nivel gastrointestinal, la mayor parte de las variaciones que suceden se deben a un aumento de los niveles de progesterona. En la cavidad bucal disminuye el pH y esto facilita la aparición de caries, aunque estas no se encuentren asociadas a carencias de calcio a nivel dental; además aumenta la probabilidad de padecer sensibilidad y sangrado gingival, lo cual puede atribuirse al aumento de los estrógenos a nivel sistémico y/o a un déficit de vitamina C. En cuanto a órganos como el esófago y el estómago, sus alteraciones se relacionan entre sí, puesto que el aumento de la cavidad uterina hará que varíe la posición del estómago materno, lo cual implica que se produzca un aumento de la presión intragástrica y una disminución de la presión y peristaltismo esofágicos; siendo así probables los problemas de reflujo gastroesofágico y pirosis, así como un enlentecimiento del vaciado gástrico (Ojeda et al., 2011). Por último, también se ve reducida la motilidad intestinal por el elevado nivel de progesterona y esto implica un aumento tanto de la absorción de agua, desencadenando episodios de estreñimiento; como de nutrientes, al estar el alimento durante mayor tiempo en contacto con la pared gastrointestinal (Álamo et al., 2016; Escudero, 2018).

A nivel del aparato respiratorio, la progesterona actúa como estimulante del centro respiratorio, por lo que en la embarazada se produce un aumento de la ventilación pulmonar que hace que disminuyan las reservas de oxígeno; y unido al aumento del consumo de oxígeno que se da durante la gestación, hacen que la gestante sea mucho más propensa a sufrir hipoxia que en condiciones normales (Ojeda et al., 2011).

A nivel cardiovascular un cambio de gran relevancia clínica es el aumento de la volemia, que puede ser de hasta un 30% o 50% superior al habitual y desencadenar episodios de anemia por dilución, si bien es cierto que la mayoría de los casos de anemia que se dan durante el embarazo se deben a un déficit de hierro. Como consecuencia de la hemodilución también disminuye la concentración de proteínas plasmáticas. El aumento de la volemia y del gasto cardiaco son cambios necesarios para cubrir los requerimientos metabólicos del feto y para contrarrestar la pérdida de sangre que se produce en el momento del parto; y se inician por la acción del óxido nítrico o de la prostaciclina, que son vasodilatadores. En cuanto al gasto cardiaco, al igual que sucede con la volemia, aumenta de un 30% a un 50% durante la gestación alcanzando valores máximos en las semanas 28-32, disminuyendo en las últimas semanas y luego aumentará de nuevo con los esfuerzos del parto y las contracciones (Ojeda et al., 2011).

A nivel hepático no se describen variaciones anatómicas, pero sí que se da un aumento del flujo sanguíneo hepático e incrementos de una serie de enzimas debido a la producción de la placenta de deshidrogenasa láctica (DHL), alanin aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina. Además, los estrógenos inducen que el metabolismo esté acelerado durante el embarazo, lo cual se detalla más adelante (Álamo et al., 2016). Por otra parte, disminuye la albúmina sérica, aumenta el colesterol sérico y disminuye el vaciamiento biliar; por lo que la embarazada será más propensa a la formación de cálculos biliares (Ojeda et al., 2011).

A nivel de la piel de la madre también presenta cambios: no solo aumentan los niveles de estrógenos y progesterona, también aumenta la concentración de la hormona estimulante de melanocitos y esto puede inducir hiperpigmentación cutánea en diferentes zonas (Ojeda et al., 2011) y aumenta la secreción sebácea de la piel (Villegas, 2020).

A nivel visual el aumento de los niveles de progesterona, gonadotropina coriónica humana y relaxina inducen una disminución en la producción de humor acuoso y disminuye la presión intraocular (Ojeda et al., 2011).

A nivel metabólico, cabe destacar que durante el embarazo se produce un aumento del metabolismo basal para poder cubrir los requerimientos energéticos que precisan el desarrollo

fetal y la placenta. Es por ello que, al comienzo de la gestación, la mujer presenta más apetito y mayor sensibilidad a la insulina, viéndose favorecidas la captación de glucosa y lípidos para aumentar las reservas lipídicas maternas. Tales cambios metabólicos no son constantes, puesto que conforme avanza la gestación la madre pasa a volverse más resistente a la insulina: así utiliza menos glucosa y esta queda reservada para el feto, pues será su sustrato energético principal; mientras que la madre utilizará principalmente los lípidos. Este cambio de sustrato principal suele darse entre las 24 y 28 semanas de gestación en mujeres con normopeso (en mujeres con sobrepeso, tal variación se daría entre las semanas 12 y 16) (Vilar, 2016).

2.1.2. Definición de líquido amniótico

El líquido amniótico (LA) es un líquido incoloro en el cual el feto permanece sumergido durante la gestación, y tiene una serie de funciones fundamentales para su desarrollo: protege al feto ante posibles traumatismos del abdomen de la madre, le confiere movilidad, permite que el cordón umbilical esté menos presionado entre el propio feto y las paredes del útero, tiene propiedades antibacterianas que pueden proteger al feto ante infecciones; y funciona como un depósito de líquido y nutrientes para el correcto desarrollo fetal (Morgan-Ortiz et al., 2015).

2.1.3. Origen del líquido amniótico

Durante la etapa embrionaria, el embrión está rodeado por dos cavidades llenas de líquido: la cavidad exocelómica y la cavidad amniótica. A partir de la cuarta semana de gestación, la cavidad exocelómica da lugar a la formación de la cavidad celómica, y durante el primer trimestre va a actuar como una superficie de transferencia y reserva de nutrientes hacia el embrión; hasta que la cavidad amniótica esté suficientemente desarrollada (Fitzsimmons and Bajaj, 2020).

- El **líquido celómico** que rodea al embrión presenta compuestos procedentes del suero materno, derivados de la placenta y del saco vitelino; por lo cual dicha cavidad parece ser una extensión de la placenta en desarrollo. Gradualmente, la cavidad celómica reduce su tamaño hasta que desaparece sobre la semana 12, a la par que la cavidad amniótica se expande (Fitzsimmons and Bajaj, 2020).
- Una vez alcanzado el segundo trimestre de embarazo, se da la transformación de embrión a feto, quedando ahora sumergido en el **LA**; cuya composición varía conforme avanza la gestación: al principio, su contenido en agua procede principalmente del suero materno; después se formará fundamentalmente a partir de la orina fetal excretada al interior del saco amniótico y en menor medida contendrá compuestos derivados de las secreciones pulmonares y gastrointestinales fetales, así como derivados de la excreción

del cordón umbilical y de la superficie de la placenta (Fitzsimmons and Bajaj, 2020). Por otra parte, las principales formas de eliminación del LA serán la deglución de líquido por parte del feto, la absorción hacia el plasma materno y la reabsorción por el intestino (Morgan-Ortiz et al., 2015).

2.1.4. Composición del líquido amniótico

En cuanto a la composición del LA, se estima que está formado por un 98% de agua y que el 2% restante englobaría otros componentes, entre ellos: electrolitos (p.e. sodio), proteínas (p.e. alfafetoproteína), carbohidratos, lípidos, urea, creatinina, ácido úrico, moléculas de señalización y hormonas; además de presentar partículas procedentes de la piel y mucosas del feto y del epitelio amniótico (Morgan-Ortiz et al., 2015; Beall and Ross, 2020; Fitzsimmons and Bajaj, 2020).

2.2. Concepto de microbiota

La microbiota puede definirse como el conjunto de microorganismos que colonizan los tejidos y órganos sanos de nuestro organismo. La microbiota no está compuesta exclusivamente por bacterias, sino que también la conforman arqueas, eucariotas, protozoos, hongos, nematodos y virus; y puede extenderse por todo el organismo, incluso por zonas que siempre se han considerado estériles como pueden ser los pulmones, la placenta o el LA (Schwiertz, 2016; Rehbinder et al., 2018).

2.2.1. Adquisición de la microbiota prenatal

Durante mucho tiempo se ha considerado que la cavidad intrauterina donde se gesta el feto es un entorno estéril, de modo que el primer contacto que tendría ese feto con microorganismos se daría en el momento del nacimiento. Esta hipótesis es conocida como “vientre estéril” (Schoenmakers et al., 2019; He et al., 2020). Sin embargo, hay diferentes evidencias que generan una marcada controversia, por tanto, en la **Tabla 1** se incluye una breve relación de estudios que apoyan la hipótesis de que el bebé puede adquirir microbiota antes de su nacimiento, y otros que concluyen lo opuesto.

Tabla 1. Recopilación de artículos científicos recientes a favor y en contra de la hipótesis de la esterilidad del LA. LA, líquido amniótico.

Referencias	A favor de la hipótesis de la esterilidad del LA
(Rehbinder et al., 2018)	Los embarazos sin complicaciones se dan sin que haya microorganismos en el LA, de modo que la colonización microbiana del bebé comienza tras las contracciones uterinas y la ruptura de la membrana amniótica.
(de Goffau et al., 2019)	La placenta humana no tiene microbioma y las infecciones de la placenta no son comunes, pero sí es un sitio potencial para la adquisición de <i>Streptococcus agalactiae</i> , una bacteria principalmente causante de sepsis neonatal.
(Liu et al., 2020)	No se identificaron microorganismos en muestras de LA de embarazos sanos con resultados sin complicaciones, pues no se hallaron diferencias significativas entre los microbios analizados del LA y de las muestras control negativas (que contenían microorganismos fruto de la contaminación del ambiente).
(Kennedy et al., 2021)	La colonización del intestino fetal en condiciones normales no se da antes del nacimiento, ya que los microorganismos del meconio de niños sanos nacidos a término se corresponden con microorganismos adquiridos durante y después del nacimiento.
Referencias	En contra de la hipótesis de la esterilidad del LA
(Walker et al., 2017)	Hay evidencias de que la cavidad intrauterina alberga bacterias procedentes del tracto digestivo materno, y esto unido a la detección de bacterias en el meconio de recién nacidos, sugiere que puede darse transmisión vertical de microbiota al útero. Además, la microbiota materna va cambiando a lo largo de la gestación, puesto que esta se va haciendo más variada conforme avanza el embarazo; y esto se puede correlacionar con que el intestino de los prematuros presenta una variedad microbiológica inferior a la diversidad de la microbiota de un recién nacido a término.
(Allan, 2017)	El feto no reside en un vientre estéril y, en condiciones normales, las bacterias intestinales de la madre pueden pasar a la sangre y de ahí alcanzar la placenta y el LA. Mediante la ingesta del LA, el feto adquiere tales bacterias, y esto quedaría demostrado con estudios que muestran que se han identificado microorganismos del intestino materno en el cordón umbilical y en el meconio de los recién nacidos.
(Schoenmakers et al., 2019)	El feto no se gesta en ambiente estéril y el microbioma fetal es importante para su desarrollo. La placenta alberga microbiota comensal no patógena que se asemeja a la de la cavidad oral y endometrio maternos. Además, se hallan bacterias en el cordón umbilical y LA; y se encontraron similitudes entre la microbiota placentaria, del LA y del meconio de niños nacidos por cesárea.
(He et al., 2020)	La microbiota meconial tiene más características en común con la microbiota hallada en el LA que con la hallada en muestras de las heces y vagina maternas. La microbiota del meconio procede de múltiples lugares del organismo materno, y la del LA contribuye más a la colonización del meconio que la del tracto genital materno.

Diversos estudios que han analizado heces de recién nacidos muestran la presencia de bacterias en el meconio lo cual implicaría que, si las muestras se han tomado en condiciones asépticas, el intestino del feto no era estéril. Los estudios se han realizado tanto en recién nacidos por parto natural como por cesárea, y en ambos casos la composición bacteriana del meconio no varía significativamente, indicio de que tales bacterias estaban presentes antes de nacer y que no se habrían incorporado durante el parto. Además, más del 50% de las bacterias halladas en el meconio fueron también detectadas en el LA, lo cual sugiere que parte de la colonización del intestino fetal se debe a la ingestión de LA (Walker et al., 2017).

Hay diversos mecanismos que podrían explicar la transferencia de microbiota materna al feto antes de nacer: por vía hematogena, por ascensión microbiana desde la vagina materna, por traspaso a las trompas de Falopio desde la cavidad peritoneal y por contribución del microbioma uterino y endometrial al microbioma inicial de la placenta (**Figura 1**) (Schoenmakers et al., 2019).

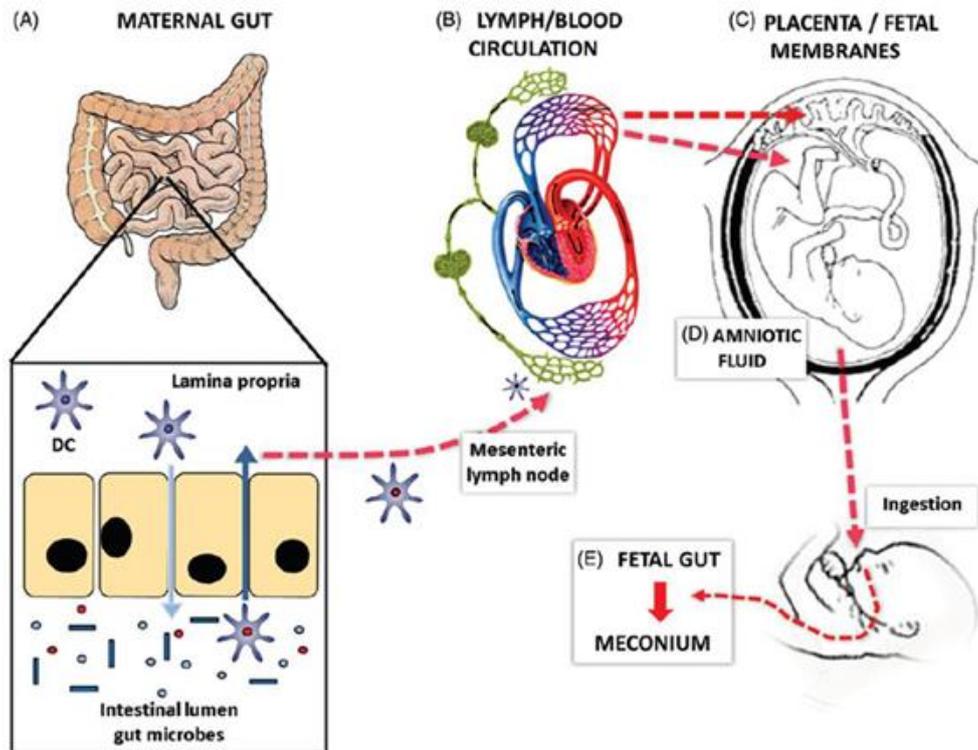


Figura 1. Adquisición de microbiota prenatal a partir del intestino materno. Las células dendríticas maternas pueden atravesar el epitelio intestinal y captar bacterias del lumen, que podrían viajar por el torrente sanguíneo materno al atravesar los ganglios linfáticos, y así las bacterias de su interior llegarían por vía paracelular desde la placenta hasta el LA, o directamente por circulación sanguínea desde el cordón umbilical (Schoenmakers et al., 2019). DC, células dendríticas; LA, líquido amniótico.

Datos adicionales que apoyan la idea de la diseminación bacteriana por vía hematogena al feto, serían las similitudes halladas entre el microbioma placentario y de la cavidad oral de la madre, y también la constancia de resultados adversos de embarazos cuyas madres padecían enfermedades periodontales; sugiriendo que si hay bacterias bucales que alcancen la circulación sistémica pueden llegar a la cavidad intrauterina (Cobb et al., 2017; Turróni et al., 2017).

Por otra parte, hay argumentos contradictorios que apoyan la hipótesis de la esterilidad del LA.

Hay investigaciones en las que se ha experimentado con animales de progenie estéril: las primeras crías nacen por cesárea para evitar contaminación con la microbiota materna vaginal

y cutánea, y estas recién nacidas se crían en un aislador aséptico, cuando crecen se cruzan entre sí y pueden dar a luz de forma natural en el propio aislador, sin quedar la nueva generación expuesta a ningún microorganismo. Estos hechos contradicen la idea de que exista una microbiota placentaria autóctona (Luczynski et al., 2016). Otros autores exponen que es necesario distinguir entre los conceptos “colonización” y “existencia de un verdadero nicho microbiano”; puesto que la colonización puede ser transitoria o persistente, pero un nicho microbiológico implica que haya una simbiosis; y el simple hecho de haber hallado ADN bacteriano en muestras de LA, placenta, meconio... no es suficiente como para afirmar que haya una microbiota viable en tales tejidos. Además, considera difícil conciliar la idea de que haya una microbiota placentaria con el hecho de que existan animales libres de microorganismos obtenidos en ensayos científicos (Blaser et al., 2021).

Ciertos estudios afirman que, a pesar de emplear múltiples métodos de análisis microbiológico, no se puede identificar microbiota persistente en placentas humanas de embarazos que hayan finalizado a término ni por cesárea (Theis et al., 2019); ni en muestras de LA de embarazadas que también habrían dado a luz a término (Liu et al., 2020), sugiriendo que los microorganismos identificados proceden de la contaminación en algún punto del procesamiento de las muestras, tal como se ilustra en la **Figura 2** (de Goffau et al., 2019).

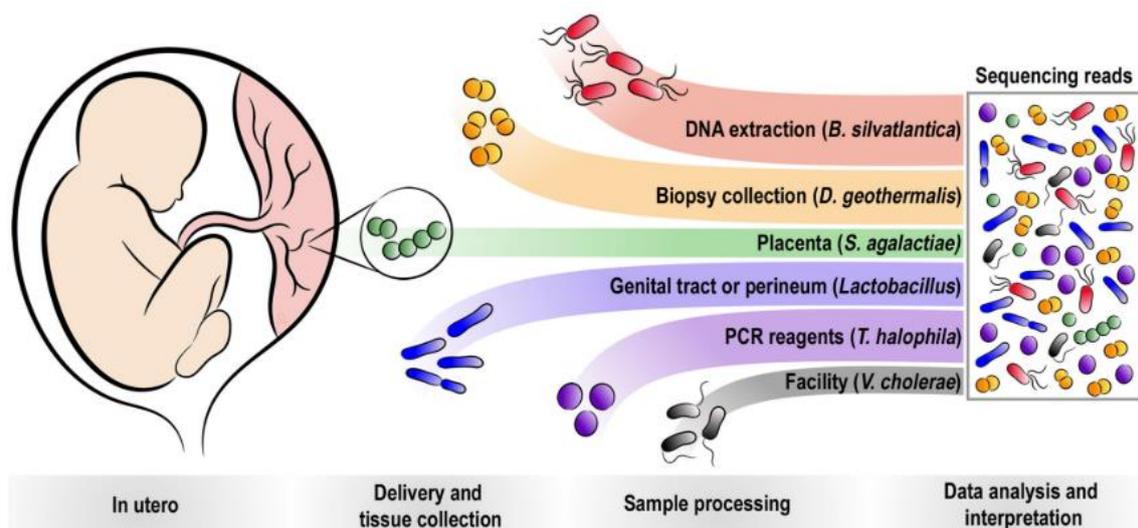


Figura 2. Representación de las vías de entrada, tipos de muestras y los microorganismos aislados. Las bacterias halladas en la cavidad intrauterina de embarazadas pueden ser fruto de contaminación durante el parto, durante la toma y procesamiento de muestras o durante la interpretación de los análisis. Pareciendo que la única especie hallada originalmente fue *S. agalactiae* en biopsias placentarias de embarazos con resultados adversos; y se muestra la procedencia del resto de bacterias detectadas (de Goffau et al., 2019).

2.2.2. Microbiota tras el nacimiento

Independientemente de si se toma como punto de partida la hipótesis de que el desarrollo intrauterino se da en ambiente estéril (en embarazos sin complicaciones), o bien si se parte de la idea de que el feto adquiere microbiota antes de nacer; la primera vez que el feto entra en contacto con una cantidad importante de microorganismos se da durante el nacimiento, más específicamente en el momento de la ruptura del saco amniótico (Wang et al., 2020).

El establecimiento de la microbiota tras el parto está condicionado por las interacciones que se den entre los microorganismos y el neonato hospedador, además de por una serie de factores como son: el tipo de parto, el desarrollo de enfermedades, la exposición a medicamentos, la toma de determinados nutrientes, factores genéticos y ambientales, entre otros (Wang et al., 2020). Concretamente, el tipo de parto influye especialmente en la composición de la microbiota neonatal; puesto que los bebés nacidos por parto natural quedan expuestos a la microbiota vaginal y fecal de la madre (estos bebés presentan microbiota con especies comunes a las de la microbiota vaginal materna como *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Atopobium spp.*), mientras que los nacidos por cesárea no quedarían expuestos directamente a ella y su colonización dependerá de otros microorganismos, como aquellos procedentes de la piel de la madre (*Staphylococcus spp.*) y del entorno del hospital (Arbolea et al., 2018).

Dada su relevancia clínica, la microbiota descrita en el presente trabajo hace referencia eminentemente a la **microbiota intestinal**. La microbiota intestinal hace referencia a aquella porción de la microbiota corporal que coloniza el tracto intestinal. En general, en el intestino adulto hay aproximadamente unas 10^{14} células microbianas, aunque también se hallan virus, arqueas y eucariotas (Agudelo et al., 2017).

Tras el nacimiento, la microbiota intestinal del bebé está colonizada principalmente por bacterias pertenecientes a los géneros *Enterobacteriaceae* (que pertenece al filo *Proteobacteria*) y *Staphylococcus* (que pertenece al filo *Firmicutes*) (Alsharairi, 2020; Schoch et al., 2020). Sin embargo, los bebés nacidos por cesárea presentan: una microbiota intestinal con menores niveles de bacterias pertenecientes a los filos *Bacteroides* y *Bifidobacterium*, disbiosis intestinal (alteración de la microbiota intestinal) y menor diversidad microbiana; en comparación con los nacidos por vía vaginal (Zhong et al., 2018; García-Mantrana et al., 2019).

Más adelante, hacia los tres años de edad, los filos predominantes en la microbiota intestinal son *Firmicutes* (con bacterias pertenecientes mayoritariamente a los géneros *Veilonella*, *Clostridium* y *Ruminococcus*) y *Bacteroidetes* (siendo los principales géneros *Prevotella* y

Bacteroides), que abarcan especies bacterianas implicadas en el metabolismo de carbohidratos, degradación de xenobióticos y síntesis de vitaminas del grupo B (Alsharairi, 2020).

En cuanto a población adulta, los filos predominantes son: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacteria*; aunque cabe destacar que *Firmicutes* y *Bacteroidetes* suponen un 90% de la microbiota intestinal (Agudelo et al., 2017). Como ya se ha mencionado, dicha microbiota ejerce una serie de funciones muy importantes para el organismo humano, tales como:

- ✓ **Producción de diferentes metabolitos**, entre los que destacan la vitamina K, tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), ácido fólico (B9) y cianocobalamina (B12, fundamental; puesto que esta vitamina no puede ser sintetizada por ningún animal, planta ni hongo) (Thursby and Juge, 2017). Además, la microbiota intestinal anaerobia genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC) mediante la fermentación de hidratos de carbono y proteínas; mayoritariamente ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. Tales ácidos grasos intervienen en múltiples funciones: control de la producción de linfocitos T colaboradores, anticuerpos y citoquinas; constituyen el sustrato energético principal de las células epiteliales del colon, y también cubren otras funciones relacionadas con la motilidad colónica, el flujo sanguíneo intestinal, pH intestinal... (Agudelo et al., 2017).
- ✓ **Evitar la colonización de patógenos**, ya que intervienen mediante diversos mecanismos, como por ejemplo la competición por los sustratos nutritivos o la producción de sustancias con acción antimicrobiana frente a tales patógenos (Thursby and Juge, 2017).
- ✓ **Participar en el metabolismo del colesterol**: el hígado sintetiza ácidos biliares primarios a partir del colesterol, tales ácidos biliares primarios son transformados por las bacterias intestinales en ácidos biliares secundarios (García-Ríos et al., 2019); de modo que se induce el catabolismo de colesterol para la producción de más ácidos biliares primarios.
- ✓ **Regular la expresión génica del huésped**: ciertos metabolitos pueden interactuar con la maquinaria epigenética y tales modificaciones del epigenoma pueden influir en la salud del hospedador. Por ejemplo, la colina ingerida con la dieta es una molécula donadora de grupos metilo, pero tras la transformación de la colina por las bacterias colónicas, este donador de metilo se vuelve inaccesible para el hospedador (Schwiertz, 2016).

2.3. Relevancia del estado nutricional preconcepción

El estado nutricional de la madre repercute en el desarrollo del futuro bebé, tanto es así que el estado nutricional de los progenitores en el momento de la concepción puede modular el riesgo de aparición de enfermedades no transmisibles en los hijos (Moreno et al., 2019).

Desde el inicio, el estado de malnutrición modifica la ovulación de tal manera que es posible que pueda llegar a impedir que se produzca la fecundación. Por ejemplo, las mujeres que padecen anorexia, y que por consiguiente ayunan de forma prolongada, suelen presentar amenorrea (ausencia de menstruación); de forma que no podrían concebir (Romo, 2016). También se dan casos de malnutrición por alimentación inadecuada e infrapeso, que implican un aumento del riesgo de abortos, malformaciones, partos prematuros, neonatos de bajo peso y carencias nutricionales de la madre (Escudero, 2018).

Por el contrario, si antes y durante la gestación la mujer presenta sobrepeso, aumenta el riesgo de que se induzcan situaciones de hipertensión gestacional (HTG), desequilibrios metabólicos, diabetes y eclampsia en el embarazo, complicaciones en el parto y predisposición a que el futuro hijo padezca obesidad y enfermedades cardiovasculares (Escudero, 2018).

De hecho, un estudio realizado hace más de una década ya señalaba diferencias entre hermanos cuyas madres se habían sometido a una cirugía para perder peso y los hermanos cuyas madres presentaban sobrepeso; pues mostró que los niños nacidos después de que la madre se hubiera sometido a cirugía bariátrica presentaban menor prevalencia de macrosomía, menor prevalencia de obesidad, menor resistencia a la insulina, mejor perfil lipídico, menores niveles de proteína C reactiva y de leptina (la proteína C reactiva en adultos se considera un marcador de riesgo cardiovascular y en niños está relacionada con su grado de adiposidad (Acevedo et al., 2007), y la leptina es una proteína relacionada con la ganancia de peso, resistencia a la insulina y otras enfermedades (César et al., 2008)) y mayores niveles de ghrelina (hormona que regula la saciedad y el peso corporal (Méndez et al., 2006)) que los niños nacidos antes de que sus madres fuesen sometidas a tal cirugía para bajar de peso (Smith et al., 2009).

Reafirmando esta idea, se señala que el peso de las madres antes de la concepción y el aumento de peso durante el embarazo son factores que influyen de manera muy importante tanto en el desarrollo de obesidad infantil en la descendencia, como en los requerimientos dietéticos que va a presentar la madre durante el embarazo (Trandafir and Temneanu, 2016; Moreno et al., 2019).

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica acerca del desarrollo de la microbiota intestinal materna y del desarrollo del líquido amniótico, en función de la nutrición llevada a cabo durante el embarazo.

Este objetivo principal ha sido desarrollado mediante los siguientes objetivos concretos:

- Descripción de cambios que suceden fisiológicamente durante el embarazo.
- Descripción de la composición del líquido amniótico.
- Descripción de la relevancia clínica de la microbiota intestinal así como de su evolución en base a diferentes factores.
- Asociación del estado nutricional materno con su microbiota y con el desarrollo de patologías durante el embarazo.
- Asociación del estado nutricional materno y de su microbiota con el desarrollo de patologías por parte de la descendencia tras el embarazo.

4. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado se han realizado consultas en diferentes artículos de revistas científicas obtenidas a través de: Pubmed, Google Scholar, Dialnet, Public Library of Science (PLOS), Elsevier, Science direct, Scifinder. También se han consultado libros y publicaciones del catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, así como páginas web.

Las palabras clave para la búsqueda han sido: microbiota, amniotic fluid microbiota, gut microbiota, maternal diet, maternal microbiome, cambios fisiológicos embarazo, asthma pregnancy, pregnancy allergy, birth weight, obesity, gestational hypertension, diabetes, autism pregnancy, dysbiosis, gluten, amniotic fluid nutrient, nut, antibiotic exposure, amniotic fluid composition, igg pregnancy; entre otras.

Los criterios de selección o filtros utilizados fueron: free full text, 5 years.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Patologías gestacionales relacionadas con la nutrición y microbiota materna

5.1.1. Sobrepeso y obesidad

La obesidad materna, como ya se ha mencionado, predispone a múltiples complicaciones tanto para la salud de la embarazada como para la salud fetal, puesto que está relacionada con un aumento del riesgo de complicaciones durante el embarazo, tales como: diabetes mellitus gestacional (DMG), HTG, preeclampsia (PE), parto prematuro y parto por cesárea (Li, 2018).

En primer lugar, el hecho de que la embarazada tenga sobrepeso u obesidad implica que sus requerimientos dietéticos van a ser diferentes a los de una embarazada normopeso. Tal como apunta la Sociedad Española de Ginecología, las mujeres obesas requieren una mayor suplementación de ácido fólico y de vitamina D que el resto de mujeres; puesto que en pacientes obesas suele darse una mala absorción de ácido fólico, y la vitamina D al ser liposoluble se distribuirá más ampliamente por las grandes reservas maternas de grasa y su transferencia al feto será menor (Moreno et al., 2019).

Por otra parte, diversos estudios muestran que hay cambios fisiológicos que sucederán de forma diferente en la embarazada con sobrepeso y en la embarazada con normopeso, como ocurre con el desarrollo de la microbiota intestinal materna durante el embarazo:

- Durante el primer trimestre, en condiciones normales, la microbiota intestinal es similar a la de una adulta sana no embarazada, mostrando una predominancia de bacterias del filo *Firmicutes* sobre el de *Bacteroidetes* (Mesa et al., 2020).
- Al igual que ocurre con la microbiota vaginal, la microbiota intestinal sufre cambios acordes con adaptaciones inmunológicas y fisiológicas necesarias para que el embarazo se dé con éxito. Por ejemplo, al comienzo de la gestación, la mucosa intestinal superficial se encuentra en un estado de leve inflamación caracterizado por la liberación de citocinas inflamatorias y la presencia de glóbulos blancos. En este punto, un aumento de los microorganismos productores de butirato (pertenecientes al filo *Firmicutes*) en el intestino contribuirían a un aumento de células T reguladoras (Treg), que protegerían al feto frente a un posible rechazo materno (Taddei et al., 2018).

- En general, conforme se avanza hacia el último trimestre se observa un aumento de la diversidad de especies microbianas (diversidad beta) y una reducción de la riqueza (diversidad alfa): se reduce la carga de bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium* (filo *Firmicutes*); mientras que aumentan los niveles de los filos *Actinobacteria* (género *Bifidobacterium*), *Proteobacteria* y *Firmicutes* productoras de ácido láctico (Taddei et al., 2018; Mesa et al., 2020; Schoch et al., 2020).
- Sin embargo, las embarazadas con sobrepeso presentan menor diversidad alfa (Stanislawski et al., 2017), menores niveles de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, y un aumento de los niveles de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* y *Escherichia coli*; respecto a las embarazadas con normopeso (Mesa et al., 2020).
- Además, en mujeres con excesiva ganancia de peso durante el embarazo se hallaron mayores niveles de *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium leptum* y *E. coli*, y menores niveles de *Akkermansia muciniphila* y *Bifidobacterium spp.* (dos tipos de bacterias implicadas en la etiología de la obesidad y la diabetes) que en mujeres con una ganancia de peso normal durante el embarazo (Singh et al., 2017; Mesa et al., 2020).

Si bien es cierto que hay escasez de estudios en humanos, estudios con ratones muestran que la **obesidad** y dieta rica en grasas durante el **embarazo** inducen **inflamación intestinal**, **hipoxia placentaria** y **alteraciones del metabolismo fetal** (Gohir et al., 2019; Wallace et al., 2019):

- ✗ En estas situaciones, se da una **reducción de microorganismos productores de butirato** (pertenecientes al filo *Firmicutes*: *Clostridiales*, *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*), y en consecuencia, el butirato a nivel cecal disminuye. Además, se observó un descenso en los niveles de receptores de AGCC, especialmente en el íleon y en el colon. Todo ello implica que cuando se da obesidad materna, los AGCC (como el ácido butírico) y sus receptores, pueden perder sus efectos protectores sobre la función barrera materna y sobre la regulación de la producción de péptidos antimicrobianos (Wallace et al., 2019).
- ✗ Los **AGCC** también son cruciales para la **regulación de la inmunidad intestinal**, y su **reducción** por la obesidad materna está directamente relacionada con un aumento de células CD3+T colónicas (relacionadas con casos de síndrome de intestino irritable) y de la actividad intestinal proinflamatoria del NFκ-B (proteína relacionada con la regulación de rutas inflamatorias) (Bashashati et al., 2018; Pérez-Herrera and Cruz-López, 2019; Wallace et al., 2019). Acorde con estudios realizados en humanos, se observó que la dieta materna rica en grasas causaba un **deterioro en la integridad de la barrera intestinal**; hallándose elevados niveles de lipopolisacáridos (LPS) y de factor de necrosis tumoral (TNF) circulantes

en el suero materno, que están implicados en alteraciones de la vascularización de la placenta y del desarrollo intestinal del feto (Gohir et al., 2019).

- ✖ Hay evidencias de que una dieta rica en grasas induce un aumento de la ratio bacterias Gram negativas/Gram positivas, quedando un **acúmulo de LPS en plasma** (LPS son un componente fundamental de la pared celular de las bacterias Gram negativas) que está asociado a **mecanismos proinflamatorios, atenuación de la señalización de la insulina e intolerancia a la glucosa** (Hasain et al., 2020).

En relación con estos hallazgos, cabe destacar que hay evidencias de que ciertas grasas inducen un efecto proinflamatorio en el intestino de la madre, mientras que otros tipos de grasas influirían de forma diferente: la vitamina D (liposoluble), los ácidos grasos monoinsaturados, el colesterol y el retinol (vitamina A, liposoluble) están asociados a un incremento de los niveles de *Proteobacteria* en el intestino materno, y este filo abarca múltiples patógenos con propiedades proinflamatorias. Por el contrario, el consumo de ácidos grasos saturados, vitamina E y proteínas están asociados con disminuciones de *Proteobacteria* (Mandal et al., 2016). Por otra parte, hay evidencias de que el consumo de vitamina D está asociado a múltiples beneficios para el curso del embarazo y para el desarrollo fetal (Pilz et al., 2018).

En líneas generales, una medida efectiva para controlar que la ganancia de peso durante el embarazo sea adecuada, consiste en seguir patrones de ingesta saludables como los que predica la dieta mediterránea (alto consumo de vegetales, frutos secos, legumbres, cereales enteros y aceite de oliva). Además, independientemente de la ganancia de peso materna, se ha demostrado que la dieta mediterránea proporciona una ingesta adecuada de nutrientes como fibra, ácido fólico (vitamina B9), vitamina D, vitamina E, calcio y yodo (Cano-Ibáñez et al., 2020).

5.1.2. Diabetes gestacional

Uno de los cambios que se dan de forma fisiológica durante el embarazo es el aumento de resistencia a la insulina, y como mecanismo compensatorio, la secreción de insulina aumenta gradualmente durante la gestación. Sin embargo, hay algunas mujeres que tienen una capacidad limitada como para aumentar la secreción necesaria de insulina, de modo que desarrollan una hipoglucemia debido a la secreción insuficiente de insulina secundaria a una disfunción de las células beta pancreáticas; y estas son las que acaban desarrollando DMG (Hasain et al., 2020).

La DMG se define como un estado de hiperglucemia detectado en una mujer por primera vez durante el embarazo, pero que no cumple los requisitos necesarios como para que se diagnostique una diabetes manifiesta (Cortez et al., 2019).

La **DMG** es una de las complicaciones que más frecuentemente se dan durante el embarazo, y aunque suele ser un episodio transitorio de la gestación, las mujeres que la desarrollan tienen un 40% más de probabilidades de desarrollar diabetes tipo 2 (DM2) en los años siguientes al embarazo que las que no tienen DMG (Crusell et al., 2018). Además, la DMG está asociada a un **mayor riesgo de PE, polihidramnios** (producción excesiva de LA), mayor tasa de partos por **cesárea, macrosomía, distocia de hombros** (complicación del parto vaginal en la que se requieren maniobras especiales para que salgan los hombros del feto una vez ya ha salido la cabeza), mayor **morbimortalidad neonatal** y mayor riesgo de que los **hijos** padezcan enfermedades metabólicas como **obesidad y DM2** (Ponzo et al., 2019; Zarkos et al., 2019). En cuanto a su etiología, hay diversos estudios que muestran que la DMG está asociada a una disbiosis intestinal materna, como se detalla en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Artículos que relacionan DMG con disbiosis intestinal. DMG, diabetes mellitus gestacional; DM2, diabetes mellitus tipo 2.

Referencia	Conclusiones principales
(Crusell et al., 2018)	La composición de la microbiota intestinal de mujeres con DMG difiere de la de embarazadas normoglucémicas en el tercer trimestre, y tiene similitudes con la microbiota intestinal de pacientes con DM2. Por ejemplo, hay una elevada abundancia del género <i>Collinsella</i> en la microbiota intestinal de mujeres con DMG y en la de pacientes no embarazadas con DM2, lo cual indica que <i>Collinsella</i> puede contribuir al desarrollo posterior de DM2.
(Ferrocino et al., 2018)	- <i>Collinsella</i> puede afectar al metabolismo induciendo una disminución de la glucogénesis y actividad proinflamatoria. - Una elevada abundancia de <i>Faecalibacterium</i> (bacteria productora de butirato) en embarazadas está fuertemente relacionada con niveles reducidos de glucemia en ayunas.
(Wang et al., 2018)	Una baja ratio <i>Faecalibacterium/Fusobacterium</i> de la microbiota intestinal materna está asociada a elevados niveles de glucosa en sangre.
(Cortez et al., 2019)	Un estudio realizado con embarazadas con DMG mostró que presentaron una ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> superior a la de embarazadas sanas, y desequilibrios en esta ratio se consideran indicadores de disbiosis. A su vez, estas pacientes presentaron niveles elevados de <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> y <i>Christensenellaceae</i> , bacterias que han sido encontradas en condiciones de disbiosis como DMG y obesidad.
(Mokkala et al., 2017)	La abundancia relativa de <i>Ruminococcaceae</i> en embarazadas con DMG es significativamente superior a la de embarazadas sanas.
(Kuang et al., 2017)	Se hallaron abundancias mayores de microorganismos oportunistas (<i>Parabacteroides distasonis</i> , <i>Klebsiella variicola</i> , <i>Catenibacterium mitsuokai</i>) y menores de microorganismos beneficiosos (productores de butirato: <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Eubacterium spp.</i>) en embarazadas con DMG que en sanas.

A modo de resumen, hay diversos estudios realizados a pacientes con DMG que evidencian la presencia de disbiosis en la microbiota intestinal asociada a microorganismos oportunistas de los filos *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*, incluyendo familias y

géneros de bacterias como *Ruminococcaeae*, *Desulfovibrio*, *Enterobacteriaceae*, *P. diastonis*, *Prevotella* y *Collinsella*. Por otra parte, bacterias beneficiosas productoras de butirato, como *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium*, estaban mermadas. Esta **disbiosis intestinal** de las pacientes con DMG está asociada a un estado de inflamación, adiposidad e intolerancia a la glucosa; y es representativa del perfil de la microbiota de pacientes adultos con DM2. Además, puede persistir tras el parto, sugiriendo que este perfil disbiótico en embarazadas puede ser un biomarcador predictivo del desarrollo de DM2 en el futuro (Hasain et al., 2020).

Como ya se ha mencionado, la obesidad y la DMG están estrechamente relacionadas, y a su vez; la dieta y la microbiota intestinal son factores determinantes en ambas patologías. Una dieta rica en grasas y pobre en fibra está relacionada con el desarrollo de disbiosis y de alteraciones de la barrera intestinal. La **elevada ingesta de grasas** induce que los mastocitos secreten **moléculas proinflamatorias** que aumentan la permeabilidad intestinal (como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucinas IL-1b, IL-4, IL-13), que se reduzca la expresión génica de proteínas asociadas a las uniones estrechas intestinales como la ZO-1 (zona occludens 1) y ocludina y que se estimulen los receptores Toll-Like TLR4/2, que a su vez inducen la expresión de citoquinas que favorecen un estado de leve inflamación sistémica y una mayor resistencia a la insulina. Por otra parte, el exceso de grasas favorece un **desequilibrio de la microbiota** oportunista Gram negativa del intestino, ya que al aumentar este tipo de bacterias (como por ejemplo *Desulfovibrio*) aumentan los niveles de LPS en el lumen intestinal. Dado que la permeabilidad intestinal está patológicamente elevada, finalmente puede darse una **translocación excesiva de LPS** (o incluso de las propias bacterias) al torrente sanguíneo por diferentes vías: adhesión a la capa mucosa del intestino, atravesando el epitelio intestinal por la activación de TLR2/4 o por unión al receptor Nod1, por fagocitosis mediante células dendríticas (DC), a través de poros (generados por adelgazamiento de la mucosa o por alteración de las uniones estrechas) o alcanzar la capa submucosa translocándose hasta penetrar en los vasos sanguíneos y viajar por el torrente circulatorio hasta tejidos periféricos como el tejido adiposo, hepático y musculoesquelético (Lin et al., 2018; Hasain et al., 2020), tal como se ilustra en la **Figura 3**.

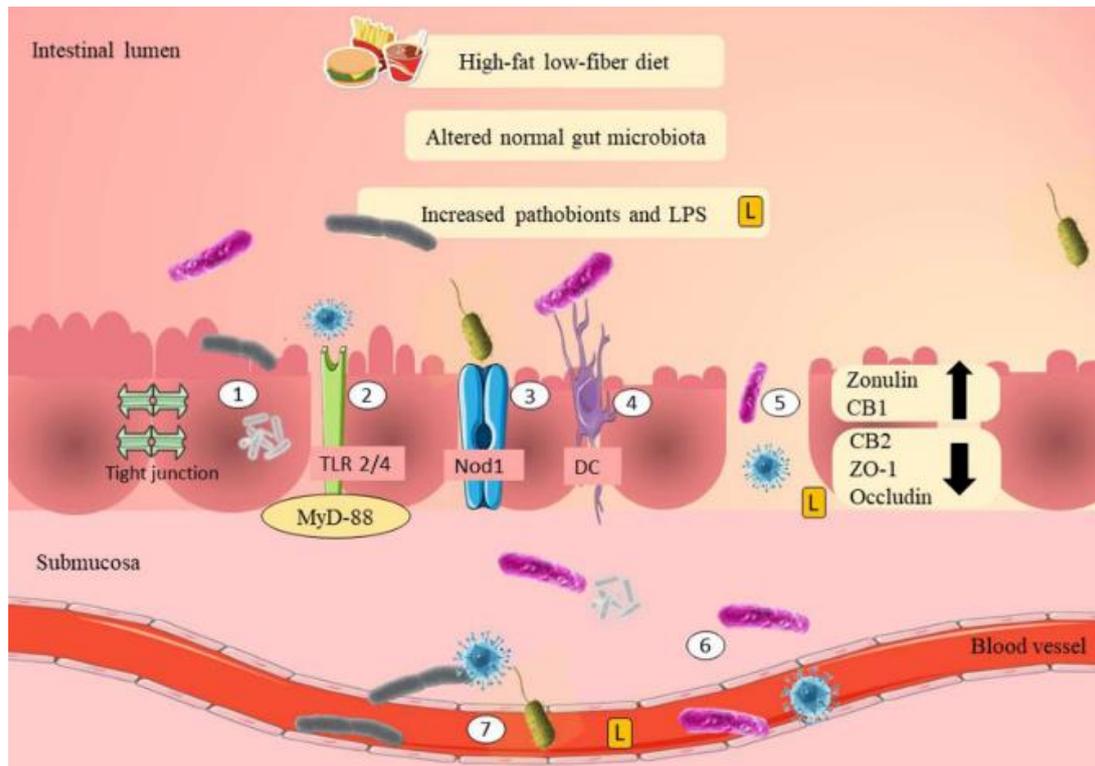


Figura 3. Posibles mecanismos de translocación de microbiota oportunista y sus metabolitos hacia el torrente sanguíneo en pacientes con DMG (Hasain et al., 2020). LPS, lipopolisacáridos; DMG, diabetes mellitus gestacional; TLR, receptores Toll-Like; CB1 y CB2, receptor cannabinoide tipo 1 y tipo 2; ZO-1, Zona Occludens 1; Nod1, proteínas adaptadoras de señalización; MyD-88, proteínas adaptadoras; DC, célula dendrítica.

En condiciones normales, los LPS no son perjudiciales para el hospedador, incluso pueden ser adyuvantes en la regulación del sistema inmune; pero si el traspaso de LPS al torrente sanguíneo es excesivo, puede llegar a darse una **endotoxemia metabólica**, que está asociada con enfermedades inflamatorias crónicas tales como la obesidad, DM2, hígado graso no alcohólico, pancreatitis, esclerosis lateral amiotrófica e incluso enfermedad de Alzheimer (Fuke et al., 2019).

Por último, cabe destacar que la disbiosis causada por la dieta rica en grasas y baja en fibra en las pacientes con DMG se puede manifestar con un aumento de la carga de bacterias productoras de ácido butírico (como *Firmicutes* y *Faecalibacterium*) y que haya un **exceso de AGCC**, de modo que se supere la capacidad de almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo y que se viertan ácidos grasos libres al torrente sanguíneo que acaben por almacenarse en el hígado y músculo esquelético, induciendo que se dé obesidad. Además, la sobrecarga de AGCC promovería la activación de moléculas proinflamatorias y potenciaría los mecanismos de glucólisis/gluconeogénesis inhibiendo la señalización de insulina en los tejidos periféricos, dando como resultado un estado de hiperglucemia en la mujer con DMG (Hasain et al., 2020).

5.1.3. Hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia

Tanto la HTG como la PE y eclampsia son graves complicaciones gestacionales que cursan, entre otras, con alteraciones de la presión arterial (PA); siendo “la principal causa de mortalidad materna y perinatal a nivel mundial” (Sánchez et al., 2021), de ahí su relevancia clínica.

La HTG es aquella que se diagnostica tras la semana 20 y que remite antes de la semana 12 postparto, con valores de PA que oscilan entre 140/90 y 159/109 mmHg. La PE se diagnostica por los mismos criterios que la HTG y además cursa con proteinuria (niveles de proteína/creatinina \geq 30 mg/mmol o de albúmina/creatinina \geq 8 mg/mmol. Si la PE se complica de modo que la madre llegue a presentar convulsiones, se trata de eclampsia (Villegas, 2020).

La etiología de la **PE** no está claramente definida, no obstante, podría considerarse como un desorden metabólico asociado a la obesidad, DM2, resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica e hiperglucemia; puesto que la presencia de intolerancia a la glucosa, dislipemia e hipertensión pueden contribuir a que se dé una disfunción endotelial y un desarrollo anormal de la placenta, que a su vez son signos clínicos de PE (Chen et al., 2020). De nuevo, esta patología también puede relacionarse con la **disbiosis intestinal**:

La composición de la **microbiota intestinal** en pacientes con **PE** difiere significativamente de la de pacientes con embarazos normales. Los microorganismos aislados en mujeres con PE pertenecen a los géneros *Blautia* y *Ruminococcus*. Por su parte, *Blautia* abarca bacterias asociadas a **perfiles metabólicos no saludables** (obesidad, DM2, intolerancia a la glucosa y excesiva ganancia de peso durante la gestación) y *Ruminococcaceae* es **abundante en pacientes con DMG y DM2**, su presencia está directamente relacionada con los niveles de leptina (implicada en la patogénesis de la PE), de ALT/AST y de los valores de PA sistólica y diastólica (PAS, PAD); lo cual sugiere que estas bacterias influyen en la incidencia de PE a través de la presión sanguínea y función hepática. Otras bacterias representativas de las pacientes con PE son *Bilophila wadsworthia* (productora de ácido sulfhídrico, liberadora de IL-6 y LPS, y promotora de inflamación, disfunción de la barrera intestinal y alteraciones en el metabolismo de ácidos biliares), *Fusobacterium nucleatum* (estimulante de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- α , asociada a enfermedades gastrointestinales, parto prematuro y sepsis neonatal) y *Veillonella* (correlacionada significativamente con parámetros clínicos de la PE como PAS, PAD, proteinuria, edemas, ALT, AST y disfunción hepática) (Lv et al., 2019; Chen et al., 2020).

La **Figura 4** ilustra, por un lado, los microorganismos que abundan en la microbiota intestinal de pacientes con PE y su relación con la patogénesis de la enfermedad, y por otro lado los

microorganismos beneficiosos que no tienen apenas presencia en estas pacientes (especialmente *Faecalibacterium* y *Akkermansia*, implicadas en la producción de metabolitos beneficiosos para las células epiteliales intestinales, mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune y fortalecimiento de la función barrera intestinal) (Chen et al., 2020).

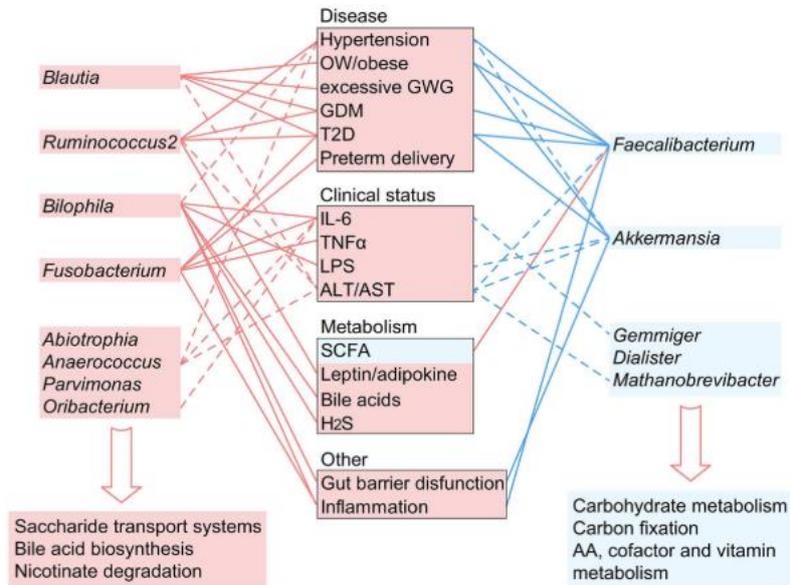


Figura 4. Representación de la microbiota intestinal de mujeres con PE. A la izquierda, bacterias perjudiciales abundantes en su microbiota y a la derecha, bacterias beneficiosas deficientes en su intestino (Lv et al., 2019). PE, preeclampsia; OW, sobrepeso, GWG, ganancia de peso durante el embarazo; GDM, diabetes mellitus gestacional; T2D, diabetes tipo 2; IL-6, interleucina 6; TNF α , factor de necrosis tumoral α ; LPS, lipopolisacáridos; ALT/AST alanina/aspartato aminotransferasa; SCFA, ácidos grasos de cadena corta; AA, aminoácidos.

En cuanto a la dieta materna, se ha mencionado previamente que la adherencia a la **dieta mediterránea** reduce el riesgo de HTG y PE, lo cual corrobora evidencias que sugieren que una ingesta adecuada de fibra, ácido fólico, hierro y calcio reduce el riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos gestacionales (Danielewicz et al., 2017; Liu et al., 2018; Sun et al., 2019; Pretorius and Palmer, 2021). Además, el consumo de **probióticos** (que son compuestos alimentarios no digeribles que inducen cambios en la microbiota intestinal que resultan beneficiosos para el huésped, como los fructo/galacto-oligosacáridos no digeribles) durante la gestación aumenta significativamente la abundancia de *Bifidobacterium spp.* en el intestino materno, y aunque este efecto no se transfiera al feto, está asociado a una menor insulinemia y menor riesgo de PE y dislipemia en la mujer. Asimismo, el consumo de lácteos con lactobacilos **probióticos** (los probióticos son especies microbianas, ya sean bacterias o levaduras, que demuestran aportar un beneficio concreto al organismo humano) se asocia con menor riesgo de PE severa y DMG (Sohn and Underwood, 2017; Játiva-Mariño et al., 2021).

5.2. Patologías de la descendencia relacionadas con la nutrición y microbiota materna

5.2.1. Obesidad infantil

Hay multitud de **factores predisponentes** para que la descendencia desarrolle **obesidad infantil**, tales como la obesidad materna, peso inadecuado al nacer, DMG, trastornos hipertensivos maternos, exposición temprana a antibióticos (ATB), parto por cesárea, carencias nutricionales de la madre y consumo de alcohol y tabaco durante la gestación (Martínez et al., 2017; García-Mantrana et al., 2020).

En cuanto a la **obesidad de la madre**, cabe destacar que no es solo un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad en su descendencia, sino también de enfermedades neurológicas, metabólicas y cardiovasculares. Esto se debe a que la madre obesa presenta un aumento de los niveles glucemia, insulina y adipocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , leptina); y un descenso de adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina (las adipocinas son proteínas producidas por el tejido adiposo implicadas en su homeostasis); y según cada caso, se puede inducir un aumento anormal del crecimiento y transporte placentario de nutrientes (dando lugar a macrosomía fetal), o bien una alteración de la señalización placentaria que puede provocar una reducción de la angiogénesis, hipoperfusión placentaria y trastornos hipertensivos durante el embarazo que, por el contrario, harán que el transporte de nutrientes quede reducido y se produzca una restricción del crecimiento fetal (Irecta and Álvarez, 2016; Howell and Powell, 2017).

Hay **perfiles microbiológicos del intestino materno** que están relacionados con el peso de la descendencia. Específicamente, una microbiota intestinal materna con abundancia de *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus* y *Porphyromonas* estaría relacionada con el consumo de carbohidratos, grasas saturadas y proteínas de origen animal; y conduce a neonatos de mayor peso que los de madres con una microbiota abundante en *Ruminococcaceae*, *Clostridiales*, *Lachnospiraceae*, *Bacteroides*, *Blautia* y *Bifidobacterium* que estaría relacionada con el consumo de fibra, proteínas vegetales, polifenoles y ácidos grasos ω -3 (García-Mantrana et al., 2020).

El **peso del recién nacido** está relacionado con el posterior desarrollo de obesidad, tanto si nace con bajo peso como con sobrepeso. Si el neonato tiene muy bajo peso, se deberá principalmente a un estado de malnutrición durante el embarazo: si el feto está adaptado a un entorno con carencias nutricionales, estará programado para sacar más provecho de los sustratos

energéticos y además tras el nacimiento se inducirá un crecimiento acelerado en comparación con los neonatos con peso ideal. Por otra parte, hay estudios que afirman que la macrosomía fetal incrementa el riesgo de desarrollar obesidad, DM2 y síndrome metabólico en la edad adulta (Martínez et al., 2017; Trandafir and Temneanu, 2016; Vargas-Terrones et al., 2019). Hay ciertos patrones de ingesta del embarazo que están relacionados con neonatos de elevado peso y adiposidad, como el consumo de vegetales feculentos (patata), cereales no enteros y huevos y el reducido consumo de lácteos, vegetales oscuros, cereales enteros y soja (Starling et al., 2017).

En cuanto a la **dieta materna**, un estudio realizado por Robertson et al. (2018) muestra evidencias de que el consumo de ácidos grasos ω -3 (con propiedades anti-adipogénicas) durante la gestación reduce significativamente la ganancia de peso de los hijos porque que se da un transporte directo madre-feto, si bien es cierto que esta transmisión de ω -3 es más evidente durante la lactancia; puesto que también se observó que un déficit materno de ω -3 implicaba una disbiosis intestinal (con una disminución drástica de *Bacteroides* y *Akkermansia* y un aumento de *Clostridia*) que se restablecería en la descendencia más significativamente con el consumo materno de ω -3 durante la lactancia que durante la gestación.

Por otra parte, se ha descrito que la nutrición materna puede, mediante **mecanismos epigenéticos**, programar la expresión génica del embrión de forma persistente hasta que sea adulto (la epigenética puede definirse como un conjunto de cambios hereditarios de la expresión génica que son independientes de cambios en la secuencia del ADN). Los factores intrauterinos que pueden inducir cambios heredables en la adiposidad del feto provocan cambios en la metilación del ADN y en las histonas del ADN en regiones reguladoras de genes. Es más, hay nutrientes maternos que pueden alcanzar al feto y tener tales efectos epigenéticos; este es el caso de los donadores de metilo como el ácido fólico y la vitamina B12. Una reducción de folato durante la gestación induce alteraciones en la metilación del ADN que pueden afectar a la resistencia a la insulina y a la PA, además de inducir un aumento de la masa grasa y de esteatosis hepática en la descendencia. Más nutrientes relacionados con la prevención de la obesidad y diabetes de los hijos durante el embarazo son ciertos derivados del té verde (polifenoles inhibidores de la ADN metiltransferasa), brócoli (sulforafano, inhibidor de la histona deacetilasa) y soja (isoflavonas donadoras de metilo) (Trandafir and Temneanu, 2016; Li, 2018). Otros nutrientes cuyo déficit o exceso durante la gestación pueden inducir modificaciones epigenéticas son: zinc, selenio, hierro, vitamina C y vitamina B3 (Martínez et al., 2017).

Por último, cabe destacar que hay una relación positiva entre la **exposición prenatal a ATB** y el desarrollo de sobrepeso/obesidad infantil; es más, se ha observado que los niños expuestos a

tratamiento con ATB durante el segundo/tercer trimestre de embarazo muestran un incremento del 84% de riesgo de padecer obesidad (Calatayud et al., 2019). Esta relación se acentúa cuando se dan dos o más administraciones de ATB, si los ATB son de amplio espectro y cuando el parto se realiza por cesárea. Además, hay cierta evidencia de que la microbiota intestinal es partícipe: el uso de ATB en el embarazo se asocia con mayor abundancia de *Staphylococcus* y esto a su vez con mayor riesgo de sobrepeso en la infancia. Hay diversos mecanismos que pueden explicar la relación microbiota-obesidad: hay bacterias que pueden aumentar significativamente la extracción de energía de los alimentos, pueden influir en las hormonas reguladoras del hambre y la saciedad, y pueden inducir un aumento de la permeabilidad intestinal que conduzca a mayores concentraciones plasmáticas de LPS y al desarrollo de hígado graso (Baron et al., 2020).

5.2.2. Enfermedades atópicas: asma

Las enfermedades atópicas son aquellas que cursan con **atopía**, que es la tendencia a producir anticuerpos IgE específicos contra alérgenos. Las más comunes son el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y las alergias alimentarias (Greer et al., 2019); si bien este trabajo se centra en la relación entre el embarazo y el desarrollo de asma y alergias alimentarias.

El asma es una patología que cursa con inflamación de las vías aéreas, acompañada de síntomas como disnea, sibilancias y tos que se agudizan al despertar. Se produce por **hiperreactividad de los bronquios** ante agentes alérgicos o bien ante otros estímulos como la actividad física, y conduce a que haya una obstrucción al flujo de aire hacia los pulmones (Gastaminza, 2020). Tales alérgenos desencadenan una **respuesta inmunitaria** que comienza con la activación y diferenciación de células T helper tipo 2 (Th2) específicas (que a su vez controlan la producción de IgE específicas contra los alérgenos, citoquinas y más mediadores inflamatorios) y que terminan por inducir dicha inflamación persistente de las vías respiratorias (León, 2017). Es importante destacar que hay señales procedentes de la microbiota materna que pueden llegar al feto a través de la placenta y contribuir al desarrollo de su sistema inmune (**Figura 5**), lo cual es fundamental respecto al desarrollo de enfermedades atópicas en la descendencia. Dichas señales pueden influir sobre la inmunidad innata del niño, sobre el desarrollo de sus células epiteliales y su mucosa intestinal, y sobre la secreción de péptidos antimicrobianos y anticuerpos al intestino. Además, los metabolitos de la dieta materna, o que se originan en la dieta materna y son procesados posteriormente por la microbiota, pueden ser transferidos al feto y alterar potencialmente su inmunidad, como se explica más adelante (Macpherson et al., 2017).

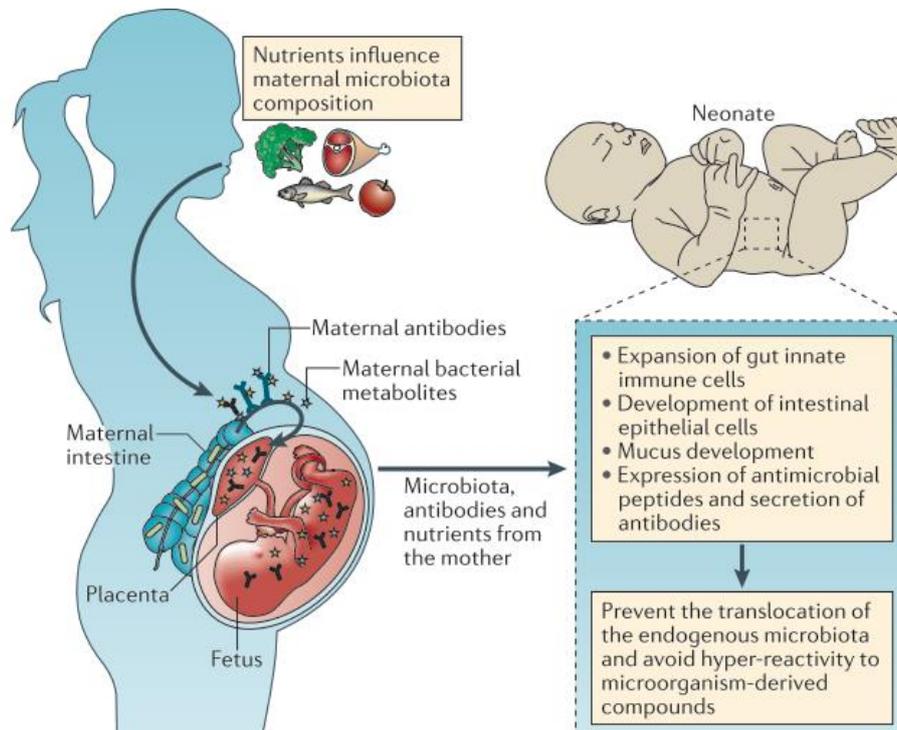


Figura 5. Efectos de la nutrición y microbiota maternas sobre el desarrollo inmunitario de la descendencia (Macpherson et al., 2017).

A continuación, se describen factores de riesgo y de protección específicos durante el embarazo frente al desarrollo de asma en los futuros hijos:

- ✘ En general, los principales factores que afectan a la microbiota intestinal infantil y que pueden contribuir al desarrollo del asma son: **asma materna** durante el embarazo, **obesidad materna**, parto por **cesárea**, **estrés** materno y **exposición prenatal a ATB** (Alsharairi, 2020). De hecho, el empleo de ATB de amplio espectro y aumento de la dosis acumulada de los ATB durante la gestación se asocian a un mayor riesgo de asma infantil (Turi et al., 2021).
- ✘ Una mayor ingesta de **azúcar libre** durante el embarazo se asocia con mayor riesgo de atopía y asma en la descendencia, independientemente de la ingesta de azúcar en la primera infancia (Bédard et al., 2017).
- ✘ Un consumo elevado de **carnes** preconcepción está asociado a un incremento del riesgo de sibilancias, rinitis alérgica y dermatitis atópica en los niños (Baiz et al., 2019).
- ✓ El consumo preconcepcional de **vegetales de hoja verde** cocinados se asocia con menor prevalencia de asma infantil y el de **cereales enteros** con menor rinitis alérgica; y el consumo de **huevos**, **verduras** crudas, cereales enteros y vegetales de hoja verde cocinados durante el embarazo se asocia con menor incidencia de rinitis alérgica en los hijos (Baiz et al., 2019).
- ✓ La suplementación con **vitamina D** durante el embarazo ayuda a prevenir el desarrollo de asma y sibilancias en edades tempranas (Litonjua, 2019).

- ✓ La adherencia a la **dieta mediterránea** durante el embarazo tiene cierto efecto protector sobre el asma y síntomas de sibilancia de los hijos durante el primer año de vida (Castro-Rodríguez and García-Marcos, 2017).
- ✓ Una dieta materna rica en **fibra** puede prevenir el asma fetal mediante modificaciones epigenéticas y mediante el influjo de la microbiota intestinal, pues se favorecería la producción de propionato a partir de la microbiota, un AGCC con capacidad de promover la respuesta de las células Th2 y de regular la expresión génica del péptido natriurético A (NPPA) en los pulmones (Danielewicz et al., 2017).

5.2.3. Enfermedades atópicas: alergias alimentarias

Las reacciones de hipersensibilidad alimentarias, también denominadas alergias alimentarias, son aquellas provocadas por una respuesta inmunitaria del individuo que consume un alimento, generalmente mediada por inmunoglobulina E (IgE) (Ruiz et al., 2018).

La dieta materna tiene efectos significativos en el desarrollo de hipersensibilidad de los hijos, lo cual tiene repercusiones inmunológicas manifiestas en el perfil de anticuerpos del suero neonatal (Ogrodowczyk et al., 2020). A continuación, se muestran diferentes evidencias de ello:

- ✓ La ingesta de **aceites de pescado** (ricos en ω -3) durante el embarazo está asociada a cambios inmunológicos que pueden reducir la sensibilización del feto a alérgenos, ya que son inhibidores del TLR4 e inhiben la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α), sin embargo, la suplementación en los propios niños de mayores edades no muestra esa prevención frente a las alergias, lo cual sugiere la importancia del desarrollo inmunológico durante el embarazo. La administración de suplementos a base de aceites marinos (por ejemplo, 2 raciones/semana de pescados grasos con bajos niveles de mercurio) desde la semana 20 de embarazo hasta los 4 primeros meses de lactancia puede reducir el riesgo de alergia al huevo y al cacahuete en los niños. Por el contrario, los ω -6 están asociados a una mayor incidencia de enfermedades alérgicas al ser inductores del TLR4 (Miles and Calder, 2017; Garcia-Larsen et al., 2018; Esch et al., 2020).
- ✗ Sin embargo, a pesar de los efectos antiinflamatorios de los **ácidos ω -3** típicos del pescado (docosahexanoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), hay un amplio estudio realizado en Japón que concluye que la ingesta de pescado y ω -3 durante el embarazo está asociado a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas (Hamazaki et al., 2019).
- ✓ No hay evidencias de que el consumo de **frutos secos** durante el embarazo y lactancia implique que los niños desarrollen alergia a los mismos. De hecho, en poblaciones en las que

se evita activamente la exposición a nueces, parece haber más casos de alergia a las nueces que en poblaciones que fomentan la introducción temprana de nueces (Kayale et al., 2020).

- ✘ La suplementación temprana de **ácido fólico** por parte de las madres es un clásico para evitar defectos del tubo neural en el feto. Sin embargo, si se continúa tras el periodo crítico necesario para el desarrollo del tubo neural, está relacionado con un incremento en el desarrollo de alergias en los hijos (McStay et al., 2017; Silva et al., 2017).

El seguimiento de dietas especiales durante la gestación puede influir en el desarrollo de alergias a ciertos alimentos. Por ejemplo, las madres diabéticas cuya dieta restringe el consumo de alimentos con alto índice glucémico (como las patatas, zanahorias, remolacha, pan blanco, arroz, ciertas frutas y leche fresca) se asociaron a elevados niveles en los niños de **IgE** específicas contra las patatas, zanahorias, manzanas, leche de vaca, huevos; y por reactividad cruzada también al polen de abedul y a los ácaros del polvo. Lo mismo ocurre en embarazadas alérgicas a alimentos que, por consiguiente, no consumen durante la gestación, tales como la leche, huevo, frutos secos y harinas; se observa que se producen niveles elevados de IgE en el suero de sus hijos frente a la leche de vaca, patatas, hortalizas de raíz, frutos secos, polen y ácaros; sugiriendo que se da una reacción inmunitaria en la infancia al tener el primer contacto con esos alimentos mediada por IgE. Por el contrario, se observa que el **consumo materno** de ciertos alimentos tiene un **efecto protector** frente a las **alergias**; por ejemplo, una mayor ingesta de cacahuetes, trigo y leche de vaca al inicio del embarazo se relaciona con una menor prevalencia de alergia a los cacahuetes, de dermatitis atópica y de alergia a la leche en la descendencia. En este caso, el mecanismo está ligado a la **IgG** (es el único anticuerpo materno que atraviesa significativamente la placenta y confiere inmunidad pasiva al feto, de modo que cuando el niño nazca ya estará protegido frente a los antígenos a los cuales la madre se haya enfrentado y desarrollado IgG). La exposición materna a los alimentos permite que desarrolle anticuerpos IgG específicos contra los principales alérgenos y que estos pasen al feto, quedando inmunizado frente a los alérgenos (Vuillermín et al., 2017; Ogrodowczyk et al., 2020). Además, se observa que un elevado consumo de leche de vaca y derivados durante el embarazo está relacionado con una disminución de los casos de alergia a la leche de vaca de los hijos y con mayores niveles de **IgA** en el cordón umbilical. Dado que la IgA es sintetizada por el feto, se sugiere que la exposición y la activación de la inmunidad específica ante antígenos de la dieta materna en los niños ya se da durante la gestación. Por tanto, los niveles de IgA del cordón umbilical serían un indicador del estado inmunitario del neonato y los niveles de IgG reflejarían los anticuerpos maternos transferidos a través de la placenta (Tuokkola et al., 2016).

Dichas evidencias muestran que las **dietas de exclusión** o evitación de alimentos durante el embarazo **no son medidas preventivas eficaces frente al desarrollo de alergias en la descendencia**. Concretamente, dos posibles mecanismos de exposición intrauterina del feto a alérgenos de la dieta materna son la ingestión de alérgenos presentes en el LA que pasan al intestino fetal, o bien la vía transplacentaria directa. Se sugiere que el feto puede generar una respuesta IgE específica frente al antígeno: hay muchos recién nacidos que tienen respuestas proliferativas positivas a alérgenos como la ovoalbúmina y proteínas de la leche de vaca, de cacahuete y de manzana; indicando que el sistema inmune del neonato habría sido activado previamente por tales proteínas, probablemente mediante la transferencia de inmunocomplejos IgG-alérgeno maternos a la placenta, ya que los IgE no pueden cruzar la barrera placentaria. Pese a las evidencias de que el sistema inmunitario fetal ya podría generar una respuesta inmune a las 22 semanas de gestación, no implica necesariamente que el bebé esté desarrollando una alergia durante el embarazo; pudiendo indicar un espacio temporal para adquirir tolerancia a las proteínas alimentarias maternas. De hecho, varios estudios han demostrado que la inmunización con alérgenos durante el embarazo reduce las respuestas IgE específicas a los alérgenos en su descendencia tras la inmunización (Jeurink et al., 2019).

Por último, destaca un novedoso hallazgo que sugiere que la microbiota intestinal materna durante la gestación también estaría relacionada con la prevalencia de alergias en los hijos: hay un efecto protector entre la presencia de *Prevotella (P. copri)* en la microbiota intestinal de la madre y un menor riesgo de alergias alimentarias en la infancia. Su causa no está clara: puede deberse al transporte transplacentario de epítomos de *P. copri* unidos a las IgG maternas, a una inhibición competitiva del TLR4 por sus endotoxinas, o que *P. copri* funcione como un simple biomarcador de otros mecanismos (Vuillermin et al., 2020). En relación con esto, cabe señalar que no hay rigor científico sobre la administración de probióticos durante el embarazo y la prevención de alergias, pero hay estudios que señalan que podrían reducir la incidencia de dermatitis atópica, eczema y rinoconjuntivitis en los hijos (Sohn and Underwood, 2017).

5.2.4. Autismo

El autismo o trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por una disfunción social, comportamental y cognitiva. Se relaciona con múltiples factores de riesgo, tales como: progenitores de avanzada edad, parto prematuro, HTG, amenaza de aborto, nacimiento por cesárea y bajo peso al nacer (Wang et al., 2017). Además, la obesidad materna también influye, en este caso se debe a que la exposición intrauterina a niveles

elevados de IL-6 induce una producción excesiva de serotonina a partir de la placenta y un retraso en el crecimiento axonal del cerebro anterior del feto (Howell and Powell, 2017).

El sistema inmunológico de la madre juega un papel fundamental en el neurodesarrollo fetal (Figura 6). Si se da una infección durante el embarazo, se desencadena la activación inmunológica materna y la producción materna de citocinas proinflamatorias, que pueden afectar a la función placentaria, atravesar la placenta, llegar al feto y causar alteraciones del desarrollo de su sistema nervioso central (SNC). Este proceso también puede darse incluso sin que haya una infección, en los casos en que haya una respuesta inflamatoria generalizada en la madre o bien se dé un deterioro de la regulación inmunitaria; lo cual induciría un potencial aumento de autoanticuerpos IgG específicos anti-cerebro que pueden atravesar la placenta, atravesar la barrera hematoencefálica fetal, alcanzar al cerebro y unirse a sus proteínas, alterando el desarrollo neuronal del feto (Meltzer and Van De Water, 2017). En relación con ello, estudios realizados en ratones sugieren que la activación inmune materna (debida a infecciones y/o a un incremento de LPS) induce una mayor permeabilidad intestinal al disminuir la expresión de claudina y aumentar la de IL-6; a la par que favorece el desarrollo de fenotipos típicos de la esquizofrenia, ansiedad, TEA y depresión (Codagnone et al., 2019).

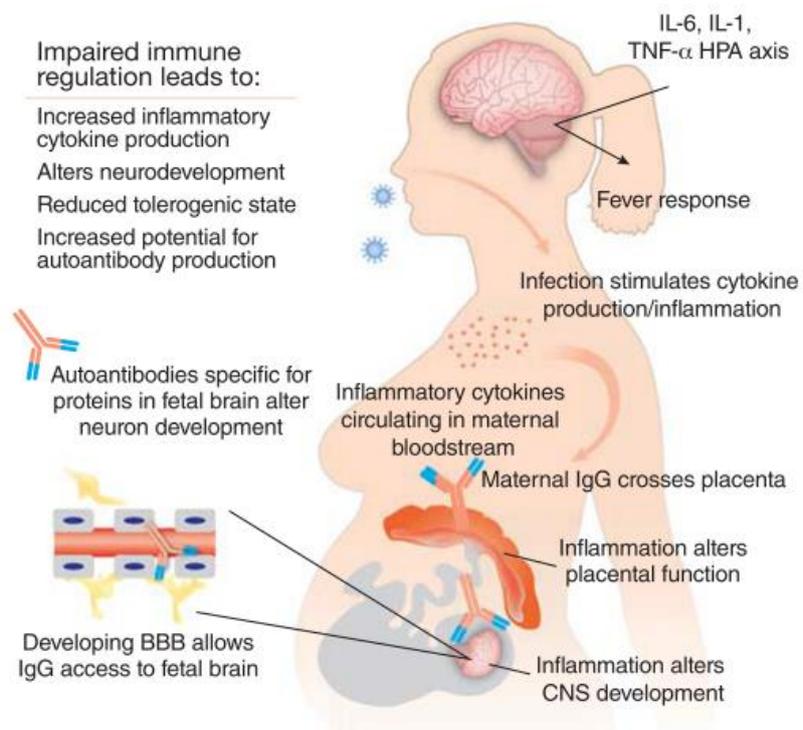


Figura 6. La disregulación inmunitaria materna en el embarazo es un factor de riesgo del TEA. TEA, trastorno del espectro autista (Meltzer and Van De Water, 2017). IL-6, interleucina 6; IL-1, interleucina 1; TNF α , factor de necrosis tumoral α ; HPA axis, eje hipotalámico-hipofisario-adrenal; IgG, inmunoglobulina G; CNS, sistema nervioso central; BBB, barrera hematoencefálica.

En base a diferentes estudios, se afirma que la suplementación con **ácido fólico** y complejos multivitamínicos antes y durante el embarazo están asociados a un menor riesgo de desarrollo de TEA en la descendencia (en comparación con madres que no habrían tomado tal suplementación) y a una mejora de las funciones cognitiva, intelectual y motora (Gao et al., 2016; Levine et al., 2018). La suplementación con **ácidos grasos ω -3** en la gestación regula la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), induce cambios en la composición de la microbiota intestinal materna (tras la suplementación se asemeja a la microbiota de un paciente con menores niveles de estrés que el inicial) y confiere mayor resistencia al estrés en etapas posteriores. El estrés materno, a su vez, afecta al HPA de la progeñe, se relaciona con un incremento de problemas de salud mental en la población adulta e influye en el desarrollo de la microbiota intestinal de los hijos al alterar su abundancia de *Firmicutes/Bacteroidetes* (si bien el mecanismo por el que el impacto negativo del estrés materno se transmite a la microbiota de la descendencia no es conocido, podría deberse a un mecanismo mediado por IgA). Por el contrario, un déficit de ω -3 durante el embarazo se asocia a una alteración de los metabolitos intestinales, a un deterioro de la comunicación social y a un estado más depresivo (Codagnone et al., 2019).

Por otra parte, la exposición materna a contaminantes es un factor de riesgo importante en el TEA. Se ha detectado la presencia de **disruptores endocrinos** (sustancias químicas perfluoralquiladas y metales) en el LA de casos de TEA, indicando que pueden atravesar la placenta y aumentar la exposición fetal a los mismos, si bien es cierto que se requieren más estudios para analizar su efecto sobre el desarrollo de TEA (Long et al., 2019).

Por último, cabe señalar que la ingesta materna de **probióticos** (galacto-oligosacáridos e inulina) reduce la activación inmunitaria y la permeabilidad intestinal de la progeñe en ratones, además de aumentar los niveles de *Bifidobacteria* y ácido butírico en el colon de las crías y de contrarrestar los daños metabólicos inducidos por dietas maternas ricas en grasas; mientras que la administración de **probióticos** en la gestación no muestra resultados concluyentes en cuanto a la prevención de enfermedades atópicas ni mentales, pero se sugiere que en humanos la toma de probióticos postnatal puede reducir el riesgo de depresión y de TEA (Codagnone et al., 2019).

6. CONCLUSIONES

Pese a la falta de consenso científico sobre ciertos temas, como ocurre con el debate sobre la existencia o no de microbiota en la cavidad intrauterina durante el embarazo; la información aportada en el presente TFG manifiesta que el estado nutricional de la madre ejerce un papel fundamental sobre su propia salud y la de su bebé:

- La dieta y la microbiota intestinal son factores determinantes en la **obesidad maternal y DMG**: una dieta rica en grasas y pobre en fibra favorece el desarrollo de disbiosis y de alteraciones de la barrera intestinal que se asocian con un estado de inflamación generalizado, intolerancia a la glucosa, adiposidad y alteraciones placentarias. La adherencia a la dieta mediterránea, que proporciona una ingesta adecuada de fibra, ácido fólico, hierro y calcio; reduce el riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos gestacionales, que también están asociados a una disbiosis intestinal materna.
- La **obesidad de los futuros hijos** está condicionada por multitud de factores, entre los cuales destacamos el peso en el momento del nacimiento, que está directamente relacionado con el consumo materno de determinados alimentos y con un perfil microbiano asociado a tal ingesta durante el embarazo. Además, hay nutrientes que inducen modificaciones epigenéticas que pueden alterar la resistencia a la insulina, la PA, el aumento de la masa grasa y favorecer el desarrollo de esteatosis hepática.
- Los metabolitos de la dieta materna o bien los originados tras la acción de la microbiota materna, pueden ser transferidos al feto y alterar potencialmente su inmunidad; lo cual se ve reflejado en el desarrollo de **enfermedades atópicas** como el asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergias alimentarias.
- Las **dietas de exclusión** o evitación de alimentos durante el embarazo no son medidas preventivas eficaces frente al desarrollo de alergias alimentarias en la descendencia.
- La actividad del sistema inmunológico materno, el déficit alimenticio de ácidos grasos ω -3 y ácido fólico, así como la exposición a contaminantes; son factores perjudiciales para el **desarrollo neurológico del bebé**, que pueden manifestarse posteriormente con la aparición de enfermedades mentales como el TEA.
- La mayoría de patologías descritas presentan como factores predisponentes el nacimiento por cesárea y la exposición perinatal a antibióticos, sugiriendo que la adquisición de una microbiota beneficiosa y completa es un factor fundamental para la salud del bebé. Este hecho, junto con la implicación de la disbiosis materna en todas las enfermedades descritas, sugieren que una buena estrategia para la prevención de estas

patologías sería el restablecimiento de la microbiota a través de la suplementación con prebióticos y/o probióticos durante el embarazo. Sin embargo, es necesario que se realicen más estudios en humanos antes de afirmar que esta actuación sea correcta, pues la literatura científica actual no es concluyente y sería conveniente realizar un análisis de la relación beneficio/riesgo para la gestante y su bebé.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B, et al. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(10): 1051–8.
- Agudelo GM, Giraldo NA, Barrera CJ, Valdés BE. Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspect En Nutr Humana*. 2017; 18(2): 205–22.
- Álamo C, Barrios LF, Beltrán DÁ, Guerra JA, Inchausti L, López F, et al. Uso de psicofármacos durante el embarazo y la lactancia. 2ª ed. Álava: Osakidetza; 2016.
- Allan W. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017; 82(3): 387–96.
- Alsharairi NA. The infant gut microbiota and risk of asthma: The effect of maternal nutrition during pregnancy and lactation. *Microorganisms*. 2020; 8(8): 1–10.
- Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Gueimonde M, et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73(3): 17–23.
- Baiz N, Just J, Chastang J, Forhan A, De Lauzon-Guillain B, Magnier AM, et al. Maternal diet before and during pregnancy and risk of asthma and allergic rhinitis in children. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2019; 15(40): 1-10.
- Baron R, Taye M, Besseling-Van Der Vaart I, Ujčič-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal and infant antibiotic exposure with childhood overweight and obesity: A systematic review. *J Dev Orig Health Dis*. 2020; 11(4): 335–49.
- Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30(1): e13192.
- Beall MH, Ross MG. Manipulation of amniotic fluid volume: homeostasis of fluid volumes in the amniotic cavity. En: Kilby MD, Oepkes D, Johnson A. *Fetal Therapy: Scientific Basis and*

Critical Appraisal of Clinical Benefits. 2^a ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 191–4.

- Bédard A, Northstone K, Henderson AJ, Shaheen SO. Maternal intake of sugar during pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes. *Eur Respir J.* 2017; 50(1): 1700073.
- Blaser MJ, Devkota S, McCoy KD, Relman DA, Yassour M, Young VB. Lessons learned from the prenatal microbiome controversy. *Microbiome.* 2021; 9(1): 1–7.
- Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab.* 2019; 30(10): 735–44.
- Cano-Ibáñez N, Martínez-Galiano JM, Luque-Fernández MA, Martín-Peláez S, Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M. Maternal dietary patterns during pregnancy and their association with gestational weight gain and nutrient adequacy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(21): 1–13.
- Castro-Rodríguez JA, Garcia-Marcos L. What are the effects of a mediterranean diet on allergies and asthma in children?. *Front Pediatr.* 2017; 5(72): 1-8.
- César J, Blancas-Flores G, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar FJ, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. *Gac Med Mex.* 2008; 144(6): 535–42.
- Chen X, Li P, Liu M, Zheng H, He Y, Chen MX, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut.* 2020; 69(3): 513–22.
- Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, Babbar S, Angolkar M, Derman RJ. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *Int J Womens Health.* 2017; 8(9): 551–9.
- Codagnone MG, Spichak S, O’Mahony SM, O’Leary OF, Clarke G, Stanton C, et al. Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. *Biol Psychiatry.* 2019; 85(2): 150–63.
- Cortez RV, Taddei CR, Sparvoli LG, Ângelo AGS, Padilha M, Mattar R, et al. Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine.* 2019; 64(2): 254–64.
- Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome.* 2018; 6(1): 89.
- Danielewicz H, Myszczyzyn G, Dębińska A, Myszkal A, Boznański A, Hirnle L. Diet in pregnancy—more than food. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(12): 1573–9.
- Esch BCAM, Porbahaie M, Abbring S, Garssen J, Potaczek DP, Savelkoul HFJ, et al. The Impact of Milk and Its Components on Epigenetic Programming of Immune Function in Early Life and Beyond: Implications for Allergy and Asthma. *Front Immunol.* 2020; 11(2141): 1-14.

- Escudero ML. Tema 9. Nutrición en distintos periodos del ciclo vital. Sevilla: 2018.
- Ferrocino I, Ponzo V, Gambino R, Zarovska A, Leone F, Monzeglio C, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep.* 2018; 8(12216): 1-13.
- Fitzsimmons E, Bajaj T. Embryology, Amniotic Fluid. *StatPearls*, 2020. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541089/>.
- Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors. *Nutrients.* 2019; 11(2277): 1-38.
- Gao Y, Sheng C, Xie RH, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, et al. New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children - A systematic review. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0165626.
- Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, Cunha S, Chivinge J, Robinson Z, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018; 15(2): e1002507.
- García-Mantrana I, Alcántara C, Selma-Royo M, Boix-Amorós A, Dzidic M, Gimeno-Alcañiz J, et al. MAMI: A birth cohort focused on maternal-infant microbiota during early life. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 140.
- García-Mantrana I, Selma-Royo M, González S, Parra-Llorca A, Martínez-Costa C, Collado MC. Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. *Gut Microbes.* 2020; 11(4): 962–78.
- García-Ríos A, Camargo A, Perez-Jimenez F, Perez-Martinez P. Gut microbiota: A new protagonist in the risk of cardiovascular disease?. *Clin e Investig En Arterioscler.* 2019; 31(4): 178–85.
- Gastaminza G. Asma Alérgico en Niños. *Asma Infantil y alergias. Asma Alérgico En Niños. Clínica Universidad de Navarra*, 2020. [Consultado en junio 2021]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/asma-alergico-ninos>
- de Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019; 572(7769): 329–34.
- Gohir W, Kennedy KM, Wallace JG, Saoi M, Bellissimo CJ, Britz-McKibbin P, et al. High-fat diet intake modulates maternal intestinal adaptations to pregnancy and results in placental hypoxia, as well as altered fetal gut barrier proteins and immune markers. *J Physiol.* 2019; 597(12): 3029–51.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary

Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. 2019; 143(4): e20190281.

- Hamazaki K, Tsuchida A, Takamori A, Tanaka T, Ito M, Inadera H. Dietary intake of fish and ω -3 polyunsaturated fatty acids and physician-diagnosed allergy in Japanese population: The Japan Environment and Children's Study. *Nutrition*. 2019; 61:194–201.
- Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10(188): 1-19.
- He Q, Kwok LY, Xi X, Zhong Z, Ma T, Xu H, et al. The meconium microbiota shares more features with the amniotic fluid microbiota than the maternal fecal and vaginal microbiota. *Gut Microbes*. 2020; 12(1): 1–14.
- Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017; 153(3): R97–108.
- Irecta CA, Álvarez G. Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2016; 35(2): 174–83.
- Játiva-Mariño E, Manterola C, Macias R, Narváez D. Probiotics and prebiotics. Its role in childhood acute diarrheal disease therapy. *Int J Morphol*. 2021; 39(1): 294–301.
- Jeurink P V., Knipping K, Wiens F, Barańska K, Stahl B, Garssen J, et al. Importance of maternal diet in the training of the infant's immune system during gestation and lactation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59(8): 1311–9.
- Kayale LB, Ling J, Henderson E, Carter N. The influence of cultural attitudes to nut exposure on reported nut allergy: A pilot cross sectional study. *PLoS One*. 2020; 15(6): e0234846.
- Kennedy KM, Gerlach MJ, Adam T, Heimesaat MM, Rossi L, Surette MG, et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nat Microbiol*. 2021; 6(Jul): 865-873.
- Kuang YS, Lu JH, Li SH, Li JH, Yuan MY, He JR, et al. Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus. *Gigascience*. 2017; 6(8): 1-12.
- Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, et al. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75(2): 176–84.
- León B. T Cells in Allergic Asthma: Key Players Beyond the Th2 Pathway. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17(43): 1–10.
- Li Y. Epigenetic mechanisms link maternal diets and gut microbiome to obesity in the

- offspring. *Front Genet.* 2018; 9(342): 1-13.
- Lin T, Cândido N, Cândido N, Bressan J, De Cássia R, Alfenas G. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp.* 2018; 35(6): 1432–40.
 - Litonjua AA. Vitamin D and childhood asthma: causation and contribution to disease activity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19(2): 126–31.
 - Liu Cheng, Liu Chongdong, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 298(4): 697–704.
 - Liu Y, Li X, Zhu B, Zhao H, Ai Q, Tong Y, et al. Midtrimester amniotic fluid from healthy pregnancies has no microorganisms using multiple methods of microbiologic inquiry. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(2): 248.e1-248.e21.
 - Long M, Ghisari M, Kjeldsen L, Wielsøe M, Nørgaard-Pedersen B, Mortensen EL, et al. Autism spectrum disorders, endocrine disrupting compounds, and heavy metals in amniotic fluid: a case-control study. *Mol Autism.* 2019; 10(1): 1-19.
 - Luczynski P, Neufeld KAMV, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: Using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19(8): 1–17.
 - Lv LJ, Li SH, Li SC, Zhong ZC, Duan HL, Tian C, et al. Early-onset preeclampsia is associated with gut microbial alterations in antepartum and postpartum women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9(224): 1-15.
 - Macpherson AJ, De Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(8): 508–17.
 - Mandal S, Godfrey KM, McDonald D, Treuren W V., Bjørnholt J V., Midtvedt T, et al. Fat and vitamin intakes during pregnancy have stronger relations with a proinflammatory maternal microbiota than does carbohydrate intake. *Microbiome.* 2016; 4(55): 1–11.
 - Martínez RM, Jiménez AI, González H, Ortega RM. Prevención de la obesidad desde la etapa perinatal. *Nutr Hosp.* 2017; 34(4): 53–7.
 - McStay CL, Prescott SL, Bower C, Palmer DJ. Maternal folic acid supplementation during pregnancy and childhood allergic disease outcomes: A question of timing? *Nutrients.* 2017; 9(123): 1-14.
 - Meltzer A, Van De Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(1): 284–98.
 - Méndez N, Chávez N, Uribe M. La ghrelina y su importancia con el eje gastrohipotalámico. *Gac Med Mex.* 2006; 142(1): 49-58.
 - Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llurba E, Cabañas F. The Evolving

- Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020; 12(133): 1-21.
- Miles EA, Calder PC. Can early omega-3 fatty acid exposure reduce risk of childhood allergic disease? *Nutrients*. 2017; 9(784):1-16.
 - Morkkala K, Houttu N, Vahlberg T, Munukka E, Rönnemaa T, Laitinen K. Gut microbiota aberrations precede diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2017; 54(12): 1147–9.
 - Moreno JM, Collado MC, Larqué E, Leis MR, Sáenz De Pipaon M, Moreno LA. The first 1000 days: An opportunity to reduce the burden of noncommunicable diseases. *Nutr Hosp*. 2019; 36(1): 218–32.
 - Morgan-Ortiz F, Morgan-Ruiz FV, Quevedo-Castro E, Gutierrez-Jimenez G, Báez-Barraza J. Anatomía y fisiología de la placenta y líquido amniótico. *Rev Médica La UAS*. 2015; 5(4): 156–64.
 - Ogrodowczyk AM, Zakrzewska M, Romaszko E, Wróblewska B. Gestational Dysfunction-Driven Diets and Probiotic Supplementation Correlate with the Profile of Allergen-Specific Antibodies in the Serum of Allergy Sufferers. *Nutrients*. 2020; 12(2381): 1-25.
 - Ojeda JJ, Rodríguez M, Estepa JL, Piña CN, Cabeza B. Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo. *MediSur* 2011; 9(5): 484-491.
 - Pérez-Herrera A, Cruz-López M. Childhood obesity: Current situation in Mexico. *Nutr Hosp*. 2019; 36(2): 463–9.
 - Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: A review of clinical data. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(2241): 1-19.
 - Ponzio V, Ferrocino I, Zarovska A, Amenta MB, Leone F, Monzeglio C, et al. The microbiota composition of the offspring of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *PLoS One*. 2019; 14(12): e0226545.
 - Potter PA, Stocker PA, Perry AG, Hall AM. De la concepción a la adolescencia. En: Ostendorf W. *Fundamentos de enfermería*. 9ª ed. Pensilvania: Elsevier; 2019. p. 132–49.
 - Pretorius RA, Palmer DJ. High-fiber diet during pregnancy characterized by more fruit and vegetable consumption. *Nutrients*. 2021; 13(1): 1–11.
 - Reh binder EM, Carlsen KCL, Staff AC, Angell IL, Landrø L, Hilde K, et al. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(3): 289.e1-289.e12.
 - Romo JM. Tema 2. Consideraciones generales en la alimentación de la embarazada. En: Romo JM. *Alimentación y nutrición en el embarazo*. 2ª ed. Málaga: Interconsulting Bureau

S.L.; 2016. p. 25-40.

- Ruiz JG, Palma S, Pelegrina B, López B, Bermejo LM, Gómez-Candela C. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp*. 2018; 35(SPE4): 102–8.
- Sánchez S, Sánchez A, Castro-Piñero J. Programa de entrenamiento óptimo durante el embarazo en la prevención de la hipertensión gestacional y preeclampsia: una revisión sistemática. *Arch Med Deporte*. 2021; 38(202): 127–35.
- Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. Taxonomy browser, 2020. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>
- Schoenmakers S, Steegers-Theunissen R, Faas M. The matter of the reproductive microbiome. *Obstet Med*. 2019; 12(3): 107–15.
- Schwartz A. *Microbiota of the Human Body. Implications in Health and Disease*. 1ª ed. Suiza: Springer International Publishing; 2016.
- Silva C, Keating E, Pinto E. The impact of folic acid supplementation on gestational and long term health: Critical temporal windows, benefits and risks. *Porto Biomed Journal*. 2017; 2(6): 315–32.
- Singh S, Karagas MR, Mueller NT. Charting the Maternal and Infant Microbiome: What Is the Role of Diabetes and Obesity in Pregnancy? *Curr Diab Rep*. 2017; 17(2): 11.
- Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(11): 4275–83.
- Sohn K, Underwood MA. Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:284–9.
- Stanislawski MA, Dabelea D, Wagner BD, Sontag MK, Lozupone CA, Eggesbø M. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*. 2017; 5(1): 1-12.
- Starling AP, Sauder KA, Kaar JL, Shapiro ALB, Siega-Riz AM, Dabelea D. Maternal dietary patterns during pregnancy are associated with newborn body composition. *J Nutr*. 2017; 147(7): 1334–9.
- Sun X, Li H, He X, Li M, Yan P, Xun Y, et al. The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Pregnancy*. 2019; 38(2): 129–39.
- Taddei CR, Cortez R V., Mattar R, Torloni MR, Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol*. 2018; 80(2): e12993.

- Theis KR, Romero R, Winters AD, Greenberg JM, Gomez-Lopez N, Alhousseini A, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(3): 267.e1-267.e39.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017; 474(11): 1823–36.
- Trandafir LM, Temneanu OR. Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity. *J Med Life.* 2016; 9(4): 386–91.
- Tuokkola J, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M, Vaarala O, Kenward MG, et al. Maternal diet during pregnancy and lactation and cow's milk allergy in offspring. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(5): 554–9.
- Turi KN, Gebretsadik T, Ding T, Abreo A, Stone C, Hartert T V., et al. Dose, Timing, and Spectrum of Prenatal Antibiotic Exposure and Risk of Childhood Asthma. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(3): 455–62.
- Turroni F, Mahony J, Belzer C, Palacio D, Rodriguez JM, Bode L, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81(4): e00036-17.
- Silverthorn DU. *Fisiología Humana: un enfoque integrado.* 8ª ed. Austin: Editorial Médica Panamericana; 2019.
- Vargas-Terrones M, Nagpal TS, Barakat R. Impact of exercise during pregnancy on gestational weight gain and birth weight: an overview. *Brazilian J Phys Ther.* 2019; 23(2): 164–9.
- Vilar JM. *Modificación del metabolismo energético durante el embarazo en mujeres con normopeso y sobrepeso.* Cádiz: 2016.
- Villegas I. Tema 4. Situaciones especiales que modifican la respuesta a los fármacos (I): embarazo. Sevilla: 2020.
- Vuillermin PJ, Macia L, Nanan R, Tang MLK, Collier F, Brix S. The maternal microbiome during pregnancy and allergic disease in the offspring. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(6): 669–75.
- Vuillermin PJ, O'Hely M, Collier F, Allen KJ, Tang MLK, Harrison LC, et al. Maternal carriage of *Prevotella* during pregnancy associates with protection against food allergy in the offspring. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 1-7.
- Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero?. *Pediatr Obes.* 2017; 12(1): 3–17.
- Wallace JG, Bellissimo CJ, Yeo E, Fei Xia Y, Petrik JJ, Surette MG, et al. Obesity during pregnancy results in maternal intestinal inflammation, placental hypoxia, and alters fetal

glucose metabolism at mid-gestation. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1-16.

- Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96(18): e6696.
- Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut.* 2018; 67(9): 1614–25.
- Wang S, Ryan CA, Boyaval P, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Maternal Vertical Transmission Affecting Early-life Microbiota Development. *Trends Microbiol.* 2020; 28(1): 28–45.
- Zarkos J, Addai D, Tolekova A. Low Protein Diets for Pregnant Women and Its Association with Insulin Secretion and Resistance. *J Med Sci.* 2019; 7(4): 686–9.
- Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(1): 25–34.