

Microbiota intestinal: origen y desarrollo. Modulación a través de la intervención dietética

Ana Yanina Bustos¹



Recibido: 16 de abril de 2019/ Aceptado: 12 de febrero de 2020

Resumen: la composición y actividad de la microbiota intestinal humana resulta de interacciones complejas que incluyen el genoma del huésped, su estado nutricional, hábitos sociales, entre otros.

Investigaciones científicas recientes sugieren que las alteraciones de la microbiota intestinal conducen a trastornos inmunes y metabólicos que contribuyen al desarrollo de enfermedades no transmisibles tales como obesidad, síndrome metabólico, diabetes e incluso autismo y depresión.

Este artículo revisa el origen y la composición de la microbiota intestinal, con especial énfasis en la colonización natural y desarrollo del microbioma neonatal, así como los impactos ejercidos por los antibióticos, el tipo de parto y de alimentación. Por último, se discuten algunas estrategias para la restauración del equilibrio microbiano. Una comprensión más profunda de estos conceptos permitirá optimizar estrategias terapéuticas que permitan manipular la microbiota para combatir enfermedades y mejorar la salud.

Palabras clave: microbiota intestinal, colonización, leche materna, probióticos, prebióticos.

Abstract: the composition and activity of the human intestinal microbiota results from complex interactions that include the host genome, its nutritional status, social habits, among others.

Recent scientific research suggests that intestinal microbiota disturbances lead to immune and metabolic disorders that contribute to the development of noncommunicable diseases such as obesity, metabolic syndrome, diabetes and even autism and depression.

This paper reviews the origin and development of the intestinal microbiota, including the natural colonization and assembly of the neonatal microbiome as well as the impacts exerted

¹ Docente - Investigadora en Facultad de Humanidades, Ciencias Sociales y de la Salud. Facultad de Agronomía y Agroindustria. Universidad Nacional de Santiago del Estero, Av. Belgrano Sur 1912, G4200 Santiago del Estero. Centro de Investigación en Biofísica Aplicada y Alimentos (CIBAAL) Universidad Nacional de Santiago del Estero - CONICET, RN 9- Km 1125, 4206, Santiago del Estero, Argentina. Dirección por correspondencia: abustos@uspt.edu.ar

by antibiotics, types of delivery and feeding. Then, potential strategies for restoration of these microbiota insults are also discussed.

A deeper understanding of these concepts will optimize therapeutic strategies that allow modulating the composition of the microbiota to improve health.

Key words: intestinal microbiota, colonization, breast milk, probiotics, prebiotics.

Introducción

Durante los últimos años, el papel de la microbiota en la regulación del metabolismo, de la función inmune y del comportamiento, entre otros, ha cobrado especial interés (Lynch & Pedersen, 2016). Colectivamente, los microorganismos que residen en y sobre el cuerpo humano constituyen la microbiota, mientras que los genes que albergan se conocen como microbioma. Sin embargo, como indica Salvucci (2013), ambos conceptos pueden emplearse como sinónimos considerando que en ecología se emplea “bioma” para hacer referencia a “ecosistemas”. Microbios y hospedador generan una relación tal que el cuerpo humano puede considerarse como el resultado de la expresión de su genoma y de la convivencia con millones de microorganismos a lo largo de miles de años de evolución (Salvucci, 2013). Sólo los genes bacterianos son 150 veces más numerosos que los genes humanos y tienen una influencia tan amplia en la regulación fisiológica que han sido reconocidos como otro órgano (Baothman et al., 2016a).

Si bien el foco principal de atención es la microbiota del tracto intestinal, es importante destacar que una verdadera comunidad ecológica recubre la cavidad oral, la piel, los pulmones, el tracto genitourinario y, como veremos, también está presente en placenta y líquido amniótico (Zhernakova et al., 2016). No obstante, la mayor población de bacterias vive en la mitad inferior de nuestros intestinos y tiene fuerte impacto en el metabolismo energético, la síntesis de vitaminas, la digestión, y la homeostasis inmune, entre otros (Turnbaugh et al., 2007).

Los avances científicos recientes sugieren que perturbaciones de la microbiota intestinal conducen a diversas alteraciones que contribuyen al desarrollo de enfermedades no transmisibles (Cho & Blaser, 2012; Ridlon, Kang, & Hylemon, 2006).

Composición de la microbiota intestinal

A medida que la microbiota interacciona dinámicamente con su huésped y su entorno, su composición varía notablemente (Costello et al., 2012). En efecto, su composición es específica para cada individuo y estable en el tiempo en adultos sanos (Faith et al., 2013), pero extremadamente variable tanto en los primeros años de vida como en adultos mayores de 65 años (Walton et al., 2012).

El componente bacteriano de la microbiota ha sido objeto de un estudio intensivo en los últimos años, impulsado por proyectos a gran escala como el Proyecto del Microbioma Humano (Peterson et al., 2009) y MetaHIT (Qin et al., 2010). Esta población se compone de microorganismos pertenecientes, fundamentalmente, a los filos Firmicutes, Bacteroidetes, y en menor medida a Actinobacteria y Proteobacteria, mientras que los géneros predominantes son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* y *Lactobacillus* (Mai & Draganov, 2009; Marchesi, 2011). La población de la microbiota se completa con microorganismos eucariotas como *Sacharomyces*, *Entamoeba* y *Pentatrichomonas*, además de fagos (Wegener Parfrey et al., 2012). En esta comunidad microbiana-hospedador, todos los miembros interactúan e influyen recíprocamente y constituyen un complejo ecosistema que supera la suma de todas las partes.

Establecimiento de la microbiota neonatal precoz

A medida que crecemos y nos desarrollamos con el paso del tiempo, también lo hace nuestra microbiota. Comprender la variabilidad de los microorganismos dentro de un individuo a través del tiempo es un paso importante que puede colaborar con la predicción de estados de enfermedad y desarrollar terapias para corregir la disbiosis (desequilibrios en la comunidad microbiana).

El establecimiento temprano de microbios está influenciado por diversas condiciones perinatales y comienza incluso antes del parto, aun cuando la colonización masiva ocurre durante y después del nacimiento. En efecto, varios factores prenatales y postnatales, como la nutrición materna y neonatal, la exposición a contaminantes y la composición de la microbiota, contribuyen al establecimiento de cambios epigenéticos que no solo pueden

modular la adaptación individual al medio ambiente, sino que también influyen en estados de salud y enfermedad en la vida temprana y futura del niño y modifican las vías moleculares inflamatorias y la respuesta inmune. Las modificaciones epigenéticas se encuentran entre los mecanismos más importantes por los cuales los factores ambientales pueden influir en la diferenciación celular temprana y crear nuevos rasgos fenotípicos durante el embarazo y dentro del período neonatal. Como se expondrá más adelante, la colonización intestinal posnatal está determinada por la microbiota materna, el modo de parto, el contacto temprano de piel a piel y la dieta neonatal. Esto conduce a firmas epigenéticas específicas que pueden afectar las propiedades de barrera de la mucosa intestinal y su papel protector frente a injurias posteriores, por lo tanto, potencialmente predispone al desarrollo de enfermedades inflamatorias de aparición tardía (Indrio et al., 2017).

El embarazo afecta todos los sistemas del cuerpo, incluido el microbioma materno. Los cambios gestacionales en el microbioma vaginal e intestinal (Romero et al., 2014; Koren et al., 2012) son de particular relevancia porque estos sitios del cuerpo son responsables de la transmisión microbiana vertical al recién nacido durante el parto natural.

Por otra parte, tradicionalmente el ambiente intrauterino se consideraba estéril y la presencia de bacterias estaba asociado a infecciones y parto prematuro. Sin embargo, ahora está claro que la placenta tiene su propia microbiota y que el contacto feto-placentario-microorganismo sería un evento fisiológico relacionado con una estimulación inmune temprana del feto (Pelzer et al., 2017). En efecto, hace más de tres décadas, la presencia de bacterias en el tejido placentario se confirmó mediante técnicas dependientes de cultivo (Kovalovszki, Villányi, Pataki, Veszelowvsky, & Nagy, 1982). Desde entonces, se ha proporcionado evidencia sólida sobre la presencia de una comunidad microbiana endógena en placenta mediante diferentes técnicas (Cao, Stout, Lee, Neoreviews, & 2014, Aagaard et al., 2014).

En relación a su composición, la microbiota de placenta de embarazadas sanas a término presenta abundancia de *Lactobacillus* spp., *Propionibacterium* spp. y miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (Collado, Rautava, Aakko, Isolauri, & Salminen, 2016; DiGiulio et al., 2015). De manera interesante, en tejidos placentarios de partos prematuros se registró un recuento menor de lactobacilos lo que sugeriría un potencial papel protector de estos microorganismos (Onderdonk et al., 2008).

Todavía no está del todo claro cómo los microorganismos colonizan la placenta, sin embargo, fuerte evidencia indica que ascienden desde la vagina ya que se observa elevada correlación en la composición de ambas regiones (McClure & Goldenberg, 2009). Por otra

parte, durante el embarazo, las uniones intercelulares en la mucosa intestinal y oral se vuelven más lábiles lo que permitiría que algunas especies puedan alcanzar la placenta a través del creciente suministro de sangre observado durante el embarazo. Por último, la microbiota oral también ha sido implicada como una fuente primaria de bacterias placentarias, lo cual fue parcialmente confirmado en animales de experimentación (Wright et al., 1998). De estos hallazgos se desprende que la composición microbiana placentaria tendría más de un origen. Sin embargo, el número y la diversidad de microbios presentes en la vida intrauterina se considera relativamente bajo comparado con la masiva inoculación que ocurre después del nacimiento. El desarrollo de microbiota infantil está fuertemente influenciada por el tipo de parto, el uso de antibióticos, la genética familiar, la alimentación, el estado metabólico y la edad de la madre (Makino et al., 2013). Los bebés nacidos por parto natural están expuestos a microorganismos del tracto genitourinario y gastrointestinal inferior de la madre, mientras que los nacidos por cesárea serán colonizados principalmente por bacterias provenientes de la piel (Rutayisire, Huang, Liu, & Tao, 2016).

La interrupción de esta colonización temprana mostró tener importantes consecuencias en la salud futura del niño. En efecto, numerosos estudios muestran una correlación entre la interrupción de la transmisión de bacterias de madre a recién nacido en los partos por cesárea con un mayor riesgo del niño de desarrollar enfermedades tales como asma, diabetes tipo 1 y obesidad y enfermedad celíaca (Mueller et al., 2015). Por otra parte, evidencia epidemiológica indica que el uso de antibióticos en el embarazo y la consecuente depleción de la microbiota en el niño, estaría asociado con el desarrollo obesidad infantil y asma (Metsälä et al., 2015).

Dinámica Temporal de la Microbiota neonatal

La microbiota intestinal temprana es altamente inestable y hay una variación significativa entre bebés. En términos generales, inmediatamente después del nacimiento las primeras en colonizar el intestino del lactante son bacterias anaeróbicas facultativas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, las que reducen los niveles de oxígeno facilitando el crecimiento de bacterias anaeróbicas estrictos como *Bacteroides* y *Bifidobacterium* spp. Este proceso toma alrededor de uno o dos días (Makino et al., 2013).

En el neonato, la alimentación es un factor clave que determina la composición de su microbiota. Después del nacimiento, la leche materna promueve la colonización y la maduración de los microbios intestinales del lactante. Su composición bacteriana varía desde el calostro hasta la lactancia tardía y según el estado de salud materna y el modo de parto. La microbiota de la leche materna está dominada por unos pocos géneros (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Propionibacterium*) (Cabrera-Rubio R, et al. 2012; Khodayar-Pardo, et al. 2014). También se encuentran *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* spp. y se ha demostrado la transferencia de estos microbios al intestino neonatal, lo que indica que la lactancia materna es una importante ruta postnatal de intercambio microbiano madre-lactante (Albesharat, Ehrmann, Korakli, Yazaji, & Vogel, 2011).

La leche humana, a diferencia de la leche de fórmula, es rica en oligosacáridos y moléculas inmunes (Marcobal & Sonnenburg, 2012). Estos oligosacáridos no pueden ser utilizados por el bebé, pero en cambio estimulan el crecimiento y la actividad de ciertas cepas bacterianas, incluyendo *Bifidobacterium* spp. Las bifidobacterias en el intestino del lactante son importantes para inhibir el crecimiento de organismos patógenos, modular la función de barrera mucosa y promover respuestas inmunológicas e inflamatorias (Murgas Torrazza & Neu, 2011). En efecto, se observó que los bebés alimentados con leche materna, típicamente muestran mayor expresión de genes relacionados con actividades inmunológicas y metabólicas (Patel et al., 2013). La sinergia de los componentes probióticos y prebióticos de la leche materna humana promueve en los lactantes un microbioma intestinal estable y relativamente uniforme en comparación con los bebés alimentados con fórmula (Marcobal & Sonnenburg, 2012). Específicamente, en este último grupo, se observó mayor prevalencia de *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli* y disminución de la prevalencia de bifidobacterias (Penders et al. 2005). En resumen, la fórmula, incluso administrada en pequeñas cantidades durante la lactancia, puede alterar la estructura y la abundancia relativa de las comunidades bacterianas que normalmente se encuentran en un intestino lactante. Además, numerosas investigaciones han establecido vínculos entre la alimentación con fórmula y un mayor riesgo de problemas de salud tempranos y posteriores. Entre ellos se destacan el desarrollo de alergias, eccemas, y cólicos, así como aumento de peso y obesidad (Parséus et al., 2017).

Algunos estudios indican que la adición de fibras, como fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), a leches de fórmula infantil permitió mejorar la composición microbiana acercándose a la observada en niños alimentados con leche materna. En este sentido, se reportó un incremento en el desarrollo de bifidobacterias en el intestino de bebés

que reciben fórmula suplementada con prebióticos. También aumentan la concentración de ácido láctico y disminuye el pH de las heces (Parséus et al., 2017). Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, los resultados no son concluyentes y la leche materna sigue siendo la fuente ideal de nutrición para los bebés.

Factores que afectan la composición de la microbiota intestinal adulta

En el tracto gastrointestinal la acidez, el tiempo de tránsito y la absorción de nutrientes son los principales factores que definen su composición microbiana (Savage, 1977). En el íleon, el tiempo de tránsito es rápido, alrededor de 2 a 6 horas, la capa de moco es delgada y la disponibilidad de nutrientes es baja debido a la rápida absorción. Estas condiciones son subóptimas para el desarrollo de algunos microorganismos fermentadores. Por el contrario, en el colon los tiempos de tránsito son de aproximadamente 24 a 48 horas, la capa de moco es espesa y muchas fibras no digeridas están disponibles para su fermentación por las bacterias residentes (Nicholson, Holmes, & Wilson, 2005). Esto hace que el colon sea la región del cuerpo más densamente poblada, ya que alcanza valores de hasta 10^{12} bacterias por gramo de heces, lo que equivale aproximadamente a 1-1,5 kg en peso. Este complejo y dinámico ecosistema microbiano intestinal alberga aproximadamente 3,3 millones de genes, es decir ~150 veces más genes que aquellos alojados en nuestras células (~23000 genes) (Baothman, Zamzami, Taher, Abubaker, & Abu-Farha, 2016b).

La composición de la microbiota intestinal se ve afectada por numerosos factores, tales como la dieta, medicamentos y la genética del huésped, entre otros. Numerosos estudios establecieron que la alteración en la composición de la microbiota, condición conocida como disbiosis, está asociada al desarrollo de numerosas enfermedades tales como asma, obesidad, hígado graso no alcohólico, enfermedad celíaca y síndrome de intestino irritable e inclusive autismo y depresión (Lynch & Pedersen, 2016).

La dieta es uno de los principales contribuyentes a la diversidad microbiana (Claesson et al., 2012; Muegge et al., 2011). Se ha sugerido que cambios en la dieta pueden explicar hasta el 57% de variaciones en la microbiota en comparación con las variaciones genéticas del huésped que representan aproximadamente el 12% (Brown et al., 2012). Como fuera mencionado, este efecto se observa de manera temprana en niños alimentados con leche de fórmula en relación a aquellos que reciben leche materna.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que pueden lograrse cambios en la microbiota a través de intervenciones dietéticas con impactos positivos en el manejo de algunas enfermedades. Por ejemplo, se ha demostrado en ratones que el cambio de una dieta “occidental” alta en grasas y azúcares a una dieta baja en grasas y rica en polisacáridos vegetales puede cambiar la microbiota en un día (Turnbaugh et al., 2009). En otro estudio, pero realizado en humanos, el cambio de una dieta alta en grasas y baja en fibra a una dieta baja en grasas y alta en fibra causó cambios notables en la microbiota intestinal dentro de las 24 horas (Wu et al., 2011). Curiosamente, la dieta también se correlaciona con el enterotipo, ya que las personas con una dieta alta en grasas animales tienen un enterotipo dominado por *Bacteroides*, mientras que una dieta rica en carbohidratos se asocia con el enterotipo dominado por *Prevotella* (Wu et al., 2011).

Por otra parte, el efecto de los antibióticos sobre la microbiota intestinal está bien documentado y muestra una reducción a largo plazo de la diversidad bacteriana después de su uso (Brown et al., 2012; Panda et al., 2014). A su vez estas modificaciones microbianas han sido asociadas con significativo aumento de peso tanto en niños como adultos (Thuny et al., 2010; Saari, Virta, Sankilampi, Dunkel, & Saxen, 2015). La recuperación de la microbiota normal luego de ciertos tratamientos con antibióticos puede ser larga dependiendo del tipo de antibiótico y su espectro de acción (Modi, Collins, & Relman, 2014). Los antibióticos de amplio espectro, como la clindamicina, pueden tener efectos más prolongados que persisten hasta 4 años, como lo sugieren algunos estudios (Jakobsson et al., 2010). Además, la disrupción de la microbiota normal después del tratamiento con antibióticos facilita la transferencia de genes de resistencia a fármacos de especies virulentas a cepas sensibles (Modi et al., 2014). Estos estudios resaltan la importancia de comprender mejor el papel que desempeñan los antibióticos en la modulación de la microbiota intestinal y su impacto sobre la salud.

Modulación de la microbiota. Rol de los probióticos y prebióticos

Los probióticos y los prebióticos se encuentran entre las estrategias dietéticas más ampliamente utilizadas para controlar la composición y la actividad metabólica de la microbiota intestinal.

En diciembre de 2016, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos convocó un panel de expertos en microbiología, nutrición e investigación clínica para revisar la definición y el alcance de los prebióticos (Walton et al., 2012). Basado en los últimos

desarrollos científicos y clínicos, el panel actualizó la definición de prebiótico como sigue: “un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped y que confiere un beneficio para la salud”. Esta definición expande el concepto de prebióticos para incluir posiblemente sustancias que no sean carbohidratos, aplicaciones en sitios del cuerpo que no sean el tracto gastrointestinal y diversas categorías que no sean alimentos. Por lo tanto, los prebióticos se diferencian de la mayoría de las fibras dietéticas, como las pectinas, la celulosa y los xilanos, que estimulan el crecimiento de una amplia variedad de microorganismos intestinales. Por el contrario, queda establecido que un prebiótico debe ser metabolizado exclusivamente por microorganismos promotores de la salud dentro del ecosistema indígena. Los efectos beneficiosos para la salud deben estar debidamente documentados para que una sustancia se considere un prebiótico. Estos efectos incluyen beneficios para el tracto gastrointestinal (por ejemplo, inhibición de patógenos y estimulación inmune), cardiometabolismo (reducción en los niveles de lípidos en la sangre, efectos sobre la resistencia a la insulina), salud mental (por ejemplo, metabolitos que influyen en la función cerebral, la energía y la cognición) y los huesos (biodisponibilidad de minerales), entre otros. La definición actual se aplica también a los prebióticos para uso en animales, en los cuales las estrategias centradas en la microbiota tendientes a mantener la salud y prevenir enfermedades son tan relevantes como para los humanos.

El término probiótico, que en griego significa "para la vida", fue utilizado por primera vez por Lilly & Stillwell, (1965) para describir "sustancias secretadas por un microorganismo que estimula el crecimiento de otro" y, por lo tanto, surgió como claro contraste con el término antibiótico. Con el tiempo el término probiótico adquirió un significado más general y en la actualidad la acepción más ampliamente aceptada los define como “microorganismos vivos que ingeridos en concentraciones apropiadas son capaces de ejercer un efecto benéfico en el huésped” (Bustos et al., 2015). Entre las propiedades benéficas atribuidas a los probióticos se encuentran: 1) alivio del estreñimiento y del síndrome del intestino irritable; 2) reducción de la infección por *Helicobacter pylori*; 3) reducción de los síntomas alérgicos; 4) prevención del cáncer y 5) reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol y triacilglicérolos, entre otros (Malpeli et al., 2015; Bustos, Font de Valdez, Fadda, & Taranto, 2018).

Conclusiones

Microbios y hospedador generan una relación tal que el cuerpo humano puede considerarse como el resultado de la expresión de su genoma y de la convivencia con millones de microorganismos a lo largo de miles de años de evolución.

Los avances científicos recientes sugieren que perturbaciones de la microbiota intestinal conducen a alteraciones inmunes y metabólicas que contribuyen al desarrollo de enfermedades no transmisibles tales como la obesidad, síndrome metabólico, diabetes e incluso autismo y depresión.

Una comprensión más profunda del origen y desarrollo de la microbiota intestinal así como los factores que afectan su composición permitirá optimizar estrategias terapéuticas que permitan manipularla para mejorar la salud.

Bibliografía

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science Translational Medicine*, 6(237), 237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
- Albesharat, R., Ehrmann, M. A., Korakli, M., Yazaji, S., & Vogel, R. F. (2011). Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies. *Systematic and Applied Microbiology*, 34(2), 148–155. <https://doi.org/10.1016/J.SYAPM.2010.12.001>
- Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., & Abu-Farha, M. (2016a). The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>
- Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., & Abu-Farha, M. (2016b). The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0278-4>
- Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., Gibson, D. L., Brown, K., DeCoffe, D., ... Gibson, D. L. (2012). Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients*, 4(8), 1095–1119. <https://doi.org/10.3390/nu4081095>

- Bustos, A.Y., de Valdez, G. F., Raya, R., de Almeida, A. M., Fadda, S., & Taranto, M. P. (2015). Proteomic analysis of the probiotic *Lactobacillus reuteri* CRL1098 reveals novel tolerance biomarkers to bile acid-induced stress. *Food Research International*, 77. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.10.001>
- Bustos, Ana Y., Font de Valdez, G., Fadda, S., & Taranto, M. P. (2018). New insights into bacterial bile resistance mechanisms: the role of bile salt hydrolase and its impact on human health. *Food Research International*, 112, 250–262. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2018.06.035>
- Cabrera-Rubio R., et al. (2012). The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*, 96:544–551.
- Cao, B., Stout, M., Lee, I., Neoreviews, I. M.-,... (2014). Placental microbiome and its role in preterm birth. *Am Acad Pediatrics*. Retrieved from <https://neoreviews.aappublications.org/content/15/12/e537.short>
- Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(4), 260–270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O’connor, E. M., Cusack, S., ... O’toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178–184. <https://doi.org/10.1038/nature11319>
- Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports*, 6(1), 23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>
- Costello E.K., et al. (2012). The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*, 336:1255–1262.
- DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., ... Relman, D. A. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(35), 11060–11065. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>
- Faith, J. J., Guruge, J. L., Charbonneau, M., Subramanian, S., Seedorf, H., Goodman, A. L., ... Gordon, J. I. (2013). The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*, 341(6141). <https://doi.org/10.1126/science.1237439>
- J., A., & M.-J., B. (2011). Proteomics, human gut microbiota and probiotics. *Expert Review of Proteomics*, 8(2), 279–288. <https://doi.org/10.1586/epr.11.5>

- Jakobsson, H. E., Jernberg, C., Andersson, A. F., Sjölund-Karlsson, M., Jansson, J. K., & Engstrand, L. (2010). Short-Term Antibiotic Treatment Has Differing Long-Term Impacts on the Human Throat and Gut Microbiome. *PLoS ONE*, 5(3), e9836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009836>
- Khodayar-Pardo P., et al. (2014). Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*, 34:599–605.
- Koren, O., et al. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150:470–480.
- Kovalovszki, L., Villányi, Z., Pataki, I., Veszelowvsky, I., & Nagy, Z. B. (1982). Isolation of aerobic bacteria from the placenta. *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 23(3), 357–360. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6817588>
- Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science (New York, N.Y.)*, 147(3659), 747–748. <https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1600266>
- Indrio, F., Martini, S., Francavilla, R., Corvaglia, L., Cristofori, F., Mastroli, S.A., Neu, J., Rautava, S., Russo Spina, G., Raimondi, F. and Loverro, G. (2017) Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front. Pediatr.* 5:178. doi: 10.3389/fped.2017.00178
- Mai, V., & Draganov, P. V. (2009). Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World Journal of Gastroenterology*, 15(1), 81–85. <https://doi.org/10.3748/WJG.15.81>
- Makino, H., Kushiro, A., Ishikawa, E., Kubota, H., Gawad, A., Sakai, T., ... Tanaka, R. (2013). Mother-to-Infant Transmission of Intestinal Bifidobacterial Strains Has an Impact on the Early Development of Vaginally Delivered Infant's Microbiota. *PLoS ONE*, 8(11), e78331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078331>
- Malpeli, A., Taranto, M. P., Cravero, R. C., Tavella, M., Fasano, V., Vicentin, D., ... González, H. F. (2015). Effect of Daily Consumption of *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 on Cholesterol Reduction in Hypercholesterolemic Subjects. *Food and Nutrition Sciences*, (December), 1583–1590. <https://doi.org/10.4236/fns.2015.617163>

- Marcobal, A., & Sonnenburg, J. L. (2012). Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, 12–15. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2012.03863.X>
- McClure, E. M., & Goldenberg, R. L. (2009). Infection and stillbirth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 14(4), 182–189. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2009.02.003>
- Metsälä J, et al. (2015). Prenatal and postnatal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*, 45:137–145.
- Modi, S. R., Collins, J. J., & Relman, D. A. (2014). Antibiotics and the gut microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(10), 4212–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI72333>
- Muegge, B. D., Kuczynski, J., Knights, D., Clemente, J. C., González, A., Fontana, L., ... Gordon, J. I. (2011). Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science (New York, N.Y.)*, 332(6032), 970–974. <https://doi.org/10.1126/science.1198719>
- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., Dominguez-Bello, M.G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*, 21(2):109–117. doi:10.1016/j.molmed.2014.12.002
- Murgas Torrazza R., Neu J. (2011). The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*, (Suppl. 1):S29–S34.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., & Wilson, I. D. (2005). Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. *Nature Reviews Microbiology*, 3(5), 431–438. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1152>
- Onderdonk, A. B., Hecht, J. L., McElrath, T. F., Delaney, M. L., Allred, E. N., & Leviton, A. (2008). Colonization of second-trimester placenta parenchyma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(1), 52.e1-52.e10. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2007.11.068>
- Panda, S., El khader, I., Casellas, F., López Vivancos, J., García Cors, M., Santiago, A., ... Manichanh, C. (2014). Short-Term Effect of Antibiotics on Human Gut Microbiota. *PLoS ONE*, 9(4), e95476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095476>
- Parséus, A., Sommer, N., Sommer, F., Caesar, R., Molinaro, A., Stahlman, M., ... Bäckhed, F. (2017). Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*, 66(3), 429–437. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310283>
- Patel, A. L., Johnson, T. J., Engstrom, J. L., Fogg, L. F., Jegier, B. J., Bigger, H. R., & Meier, P. P. (2013). Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low

- birth weight infants. *Journal of Perinatology*, 33(7), 514–519.
<https://doi.org/10.1038/jp.2013.2>
- Pelzer, E., Gomez-Arango, L. F., Barrett, H. L., & Nitert, M. D. (2017). Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta*, 54, 30–37.
<https://doi.org/10.1016/J.PLACENTA.2016.12.003>
- Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A., Bonazzi V., McEwen J.E., Wetterstrand K.A., Deal C., et al. (2009). NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*, 19:2317–2323.
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., et al. (2010). MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464:59–65.
- Ridlon, J. M., Kang, D. J., & Hylemon, P. B. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*, 47(2), 241–259.
<https://doi.org/10.1194/jlr.R500013-JLR200>
- Romero, R., et al. (2014). The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2:4.
- Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 86.
<https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>
- Saari, A., Virta, L. J., Sankilampi, U., Dunkel, L., & Saxen, H. (2015). Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*, 135(4), 617–626. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3407>
- Salvucci E. (2013). El agotamiento del bioma y sus consecuencias. *Acta Biológica Colombiana*, 18: 1.
- Savage, D. C. (1977). Microbial Ecology of the Gastrointestinal Tract. *Annual Review of Microbiology*, 31(1), 107–133.
<https://doi.org/10.1146/annurev.mi.31.100177.000543>
- Thuny, F., Richet, H., Casalta, J.-P., Angelakis, E., Habib, G., & Raoult, D. (2010). Vancomycin Treatment of Infective Endocarditis Is Linked with Recently Acquired Obesity. *PLoS ONE*, 5(2), e9074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009074>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature*, 449(7164), 804–810.
<https://doi.org/10.1038/nature06244>

- Turnbaugh, P.J., Ridaura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., Knight, R., Gordon, J.I. (2009). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci. Transl. Med.* 1:6ra14.
- Walton, G. E., van den Heuvel, E. G. H. M., Kusters, M. H. W., Rastall, R. A., Tuohy, K. M., & Gibson, G. R. (2012). A randomised crossover study investigating the effects of galacto-oligosaccharides on the faecal microbiota in men and women over 50 years of age. *British Journal of Nutrition*, 107(10), 1466–1475. <https://doi.org/10.1017/S0007114511004697>
- Wegener, Parfrey L., Walters, W., Knight, R. (2011). Microbial Eukaryotes in the Human Microbiome: Ecology, Evolution, and Future Directions. *Front Microbiol*, 2:153.
- Wright, A. L., Bauer, M., Naylor, A., Sutcliffe, E., Clark, L., Serrant, P., ... Donnet-Hughes, A. (1998). Increasing breastfeeding rates to reduce infant illness at the community level. *Pediatrics*, 101(5), 837–844. <https://doi.org/10.1542/peds.101.5.837>
- Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.Y., Keilbaugh, S.A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W.A., Knight, R., et al. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334:105–108.
- Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., ... Fu, J. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science (New York, N.Y.)*, 352(6285), 565–569. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>

Como citar: Bustos, A. Y. (2021). Microbiota intestinal: origen y desarrollo. Modulación a través de la intervención dietética, en *Revista Yachay*, 1, pp. 53-67.