



1. Diversidad del microbioma humano

1.1. Definiciones básicas

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

Contenido

Introducción.....	1
¿Qué es la microbiota intestinal?	2
¿Cómo se descubrió?.....	3
Composición	4
Principales funciones	5
Donde esta la microbiota	6
Mirobiota epitelial.....	6
Microbiota vaginal.....	6
Microbiota oral.....	6
Microbiota leche materna.....	6
Microbiota ocular	7

Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos vivos que habita en nuestro intestino. Cuando se habla de microbiota, en general, nos referimos a la microbiota intestinal. Sin embargo, de forma habitual, también se encuentran diferentes microorganismos vivos en otras partes del cuerpo humano como son la piel, la vagina, la cavidad oral, los ojos, así como en fluidos corporales como la leche materna y por supuesto en las heces.

En este curso acerca de la MICROBIOTA nos vamos a centrar fundamentalmente en la microbiota intestinal. Estudiaremos cómo se conforma, cuál es su rol en el cuerpo humano, por qué es tan importante, su composición, cuáles son sus principales funciones, en qué sistemas de nuestro organismo tiene un papel especialmente relevante, cómo se puede alterar y cómo se puede modular. Hablaremos también del eje intestino-cerebro, de su papel en distintas enfermedades incluyendo enfermedades metabólicas o mentales y finalmente hablaremos de la microbiota como diana terapéutica y, como no, de los probióticos.



¿Qué es la microbiota?

La microbiota, también conocida como flora intestinal, es el conjunto de microorganismos vivos que habita en nuestro tracto gastrointestinal y que forma un ecosistema extremadamente complejo. La microbiota es esencial para la vida de los organismos superiores hasta el punto de que esta no sería posible en su ausencia.

Se estima que aproximadamente entre 1,5 y 2 Kg de nuestro peso corporal son bacterias. Todas ellas tienen funciones diferentes. Hoy sabemos que sus funciones van más allá de ayudarnos meramente a hacer la digestión.

¿Quiénes conforman la microbiota intestinal? Fundamentalmente bacterias anaerobias (que viven en ausencia de oxígeno) aunque también se encuentran virus, arqueas, protozoos, helmintos, levaduras y hongos. Se trata de un ecosistema muy complejo. En particular, la microbiota intestinal humana comprende más de 1.000 especies de bacterias y más de 7.000 cepas diferentes.

El genoma (secuencia total de material genético de un organismo) colectivo de la microbiota se denomina microbioma y supera en tamaño al genoma humano. Por esta razón se considera que la microbiota actúa como un “órgano virtual” y que participa en el funcionamiento fisiológico del hospedador.

Los microorganismos intestinales desempeñan un papel relevante en la fisiología humana a través de diferentes mecanismos de acción incluyendo su contribución al metabolismo de nutrientes, por ejemplo, en la síntesis de las vitaminas K y las del grupo B, en la digestión de oligosacáridos y polisacáridos así como en el metabolismo de xenobióticos, como por ejemplo, la metabolización de fármacos de forma directa a través de las propias enzimas bacterianas o la producción de metabolitos bacterianos, y de forma indirecta por modificación (inducción o inhibición) de los genes que codifican enzimas humanas hepáticas e intestinales.



¿Cómo se descubrió el papel de la microbiota?

En 1880 Theodor Escherich realizó diferentes estudios acerca de la microbiota y su papel en la fisiología de la digestión. Por otro lado, en 1892 Albert Döderlein descubrió los lactobacilos vaginales y su papel en la protección frente a infecciones.

En 1885 Louis Pasteur desarrollo el concepto de los germ-free o animales libres de gérmenes, aunque pensó que sería imposible generar un animal de estas características y que además sobreviviera. Unos 10 años después Nuttal y Thierfelder consiguieron el primer animal germ-free.

Los ratones libres de gérmenes permiten estudiar el papel particular de distintas bacterias generando animales gnotobioticos (animales con una flora conocida) ya que, en estos estudios a menudo se emplea una sola bacteria para colonizar el intestino por lo que se sabe qué bacteria esta presente en todo momento. Sin embargo, los ratones germ-free muestran distintas alteraciones por ejemplo en el peso de algunos órganos, alteraciones en el metabolismo basal y la circulación sanguínea (entre otras).

Actualmente, hemos conseguido avanzar mucho en el conocimiento de la microbiota gracias a nuevas técnicas de secuenciación y herramientas bioinformáticas. Las técnicas de secuenciación masiva nos han permitido identificar las bacterias presentes en muestras. Concretamente, la secuenciación del gen 16S ARN ribosómico (ARNr) es una de las técnicas más empleadas para la identificación de bacterias debido a:

- Se encuentra altamente conservada en todas las bacterias y arqueas.
- Su estructura y función se mantiene a lo largo de la evolución.
- Los ARNr poseen suficiente variabilidad para diferenciar organismos alejados, aunque también los más próximos, y es posible diferenciar especies o cepas. Es decir, tienen regiones comunes a todas las bacterias y una región hipervariable característica de cada cepa, lo que permite la identificación de estas.

Esta metodología ha tenido un alto impacto para la reconstrucción de filogenias. Además, ha permitido averiguar que la diversidad bacteriana del intestino grueso es unas 20 veces mayor que la que se había detectado anteriormente con métodos

fenotípicos. También ha permitido descubrir nuevas especies hasta la fecha no conocidas.

Composición

Alrededor de 100 trillones de microorganismos componen nuestra microbiota. Es aproximadamente una 10 veces más que el número de células que tenemos en nuestro organismo. Tenemos mas de 1000 especies diferentes y mas de 7000 cepas diferentes. Algunas especies están presentes de forma estable y otras son transeúntes. Normalmente existe un equilibrio entre los microorganismos que componen la microbiota y el hospedador, de forma que existe una relación de simbiosis mutualista en la que ambas partes salen beneficiadas. Sin embargo, este equilibrio puede alterarse bajo determinadas circunstancias.

Unos 2 Kg de nuestro peso corporal se debe a nuestra microbiota. De estos 2 kg, un tercio de las bacterias es común a la mayoría de las personas, mientras que dos tercios son específicos de cada individuo. Por esta razón se dice que la microbiota podría ser una especie de “huella dactilar”, es decir que podrían identificarnos por nuestra microbiota.

Cada persona, por tanto, tiene una comunidad microbiana concreta que depende esencialmente de su genotipo, de la colonización postnatal y de la alimentación que recibió durante los 2 primeros años de vida.

La microbiota intestinal está compuesta por varias especies de microorganismos, como bacterias, levaduras, arqueas, hongos, levaduras, helmintos, protozoos y virus. Desde el punto de vista taxonómico, las bacterias se clasifican por filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. En nuestra microbiota sólo están representados unos pocos filos, con más de 160 especies. Los filos microbianos intestinales dominantes son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. De todos estos, hay dos filos Firmicutes y Bacteroidetes que representan el 90% de la microbiota intestinal. El filo Firmicutes está compuesto por más de 200 géneros diferentes, como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*. Los géneros de *Clostridium* representan el 95% del filo *Firmicutes*. Las Bacteroidetes están formados por géneros predominantes como *Bacteroides* y *Prevotella*. El filo Actinobacteria es proporcionalmente menos abundante y está representado principalmente por el género *Bifidobacterium*.

Principales funciones

Las principales funciones de la microbiota intestinal son las siguientes:

1. Función nutritiva y metabólica: las bacterias intestinales son reguladores clave de la digestión a lo largo del tracto gastrointestinal. Podríamos destacar dos funciones dentro de este apartado:
 - a) Fermentación de los hidratos de carbono de la dieta no digeribles (poli y oligosacáridos) y del moco endógeno: los mecanismos microbianos desempeñan un papel importante ya que permiten la degradación de algunos componentes de la dieta, así como su transformación en sustancias absorbibles útiles para el hospedador. Los polisacáridos son degradados en el intestino grueso por la microbiota generando H_2O_2 , CO_2 y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el ácido acético, ácido propiónico y butírico que inhiben el crecimiento de organismos patógenos y son una fuente de energía fundamental para los enterocitos.
 - b) Aporte de nutrientes esenciales (vitaminas y aminoácidos): mediante enzimas y otros recursos que no están presentes en el genoma humano las bacterias permiten la extracción, síntesis y absorción de muchos nutrientes y metabolitos incluyendo ácidos biliares, lípidos, aminoácidos, AGCC, así como la producción de ciertas vitaminas como la K, ácido fólico, biotina B12 o ácido pantoténico a partir de urea y amoníaco.
2. Función inmunitaria: La microbiota intestinal tienen una función inmunitaria crucial contra la colonización de bacterias patógenas inhibiendo su crecimiento, consumiendo los nutrientes disponibles y/o produciendo bacteriocinas. La microbiota intestinal también previene la invasión manteniendo la integridad de la barrera intestinal. Los microorganismos impiden la colonización patógena mediante diferentes procesos de competencia: metabolismo de nutrientes, modificación del pH, secreción de péptidos antimicrobianos y efectos en las vías de señalización celular. Además, las bacterias presentan en su superficie polisacáridos y proteínas que actúan como antígenos estimulando la inmunidad innata y la adquirida. Esta exposición continua permite que el

sistema inmunitario maduro ya que ejerce un efecto de “entrenamiento”.

Dónde está la microbiota

La microbiota la encontramos en mucosas y piel. Cada zona tendrá una microbiota específica que se adapta a las condiciones donde se encuentra.

1. Microbiota de la piel: es la capa más externa y tiene una gran superficie por lo que es fácilmente colonizable. Sin embargo, es seca y libera ácido láctico que es antiséptico, tiene pocos nutrientes y está expuesta al sol por lo que no es un ambiente óptimo para el crecimiento de microorganismos. El 95% de la microbiota de la piel son bacterias. Se encuentra sobre todo el filo Actinobacteria (60% del total) fundamentalmente corinebacterias y propionibacterias y el filo Firmicutes (25%) representado básicamente por *Staphylococcus epidermidis*. También hay hongos, especialmente del género *Malassezia* que son beneficiosos, pero cuya proliferación excesiva es el origen de la caspa y ácaros que viven en los folículos pilosos
2. Microbiota vaginal: predominan fundamentalmente los lactobacilos que producen ácido láctico, lo que hace que el pH vaginal sea 4-4,5. También producen agua oxigenada que eliminan a los microorganismos de origen intestinal y controlan la densidad de potenciales patógenos. En mucho menor porcentaje se pueden encontrar las especies *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y/o *L. iners*. La microbiota vaginal se va modificando de acuerdo con la edad y el ciclo menstrual.
3. Microbiota oral: en la boca se encuentran una gran cantidad de bacterias, protozoos, levaduras, virus y hongos. Algunas de estas bacterias pueden ser dañinas como los estreptococos ya que pueden generar caries, otras gingivitis o periodontitis. Fundamentalmente encontramos bacterias de los filos Firmicutes, Bacillus, Proteobacteria y Actinomycetes.
4. Microbiota leche materna: el microbioma de la leche está dominado por *Staphylococcaceae* y *Streptococcaceae*, con cantidades menores de *Lactobacillaceae*, *Corynebacteriaceae* y otros organismos. Esta estructura es similar a la composición del microbioma de la piel, y la leche humana es el origen de las cantidades relativamente grandes de estas bacterias que habitan en el intestino neonatal en el primer mes de vida. Sin embargo, la

lactancia materna mantenida en el tiempo reduce la prevalencia de estas bacterias (a favor de Bifidobacterias y Bacteroides), por lo que la importancia de la microbiota de la leche en el desarrollo del lactante más allá de las primeras semanas de vida es difícil de comprender.

5. Microbiota ocular: los ojos también presentan microbiota. Se encuentra en la conjuntiva (el tejido que recubre la parte blanca del ojo) y la córnea. La flora que se encuentra en el párpado y en las pestañas se considera parte de la flora del microbioma de la piel. Comparado con otros microbiomas orgánicos, el microbioma de la superficie ocular tiene una escasa población. El núcleo del microbioma de la superficie ocular en la mayoría de las personas tiene apenas cuatro especies: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* y *Corynebacterium*. Para mantener el equilibrio, la superficie ocular cuenta con una serie de mecanismos que disminuyen la carga bacteriana, entre ellos la lisozima, las mucinas y el parpadeo. Esta población bacteriana es probablemente muy pequeña porque las lágrimas son, en parte, antimicrobianas. Las enzimas de las lágrimas descomponen las paredes de las células bacterianas e impiden su reproducción.

Bibliografía

1. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Mar 20;12(3):823. doi: 10.3390/nu12030823. PMID: 32244880; PMCID: PMC7146310.
2. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, Campillo I, Maes M, Romaní-Pérez M, Sanz Y. Interplay Between the Gut-Brain Axis, Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci*. 2018 Mar 16;12:155. doi: 10.3389/fnins.2018.00155. PMID: 29615850; PMCID: PMC5864897.
3. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.

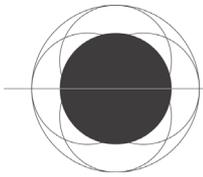


1. Diversidad del microbioma humano

1.2. Tipos de microorganismos

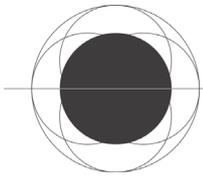
Ana Agustí Feliu

Marzo 2021



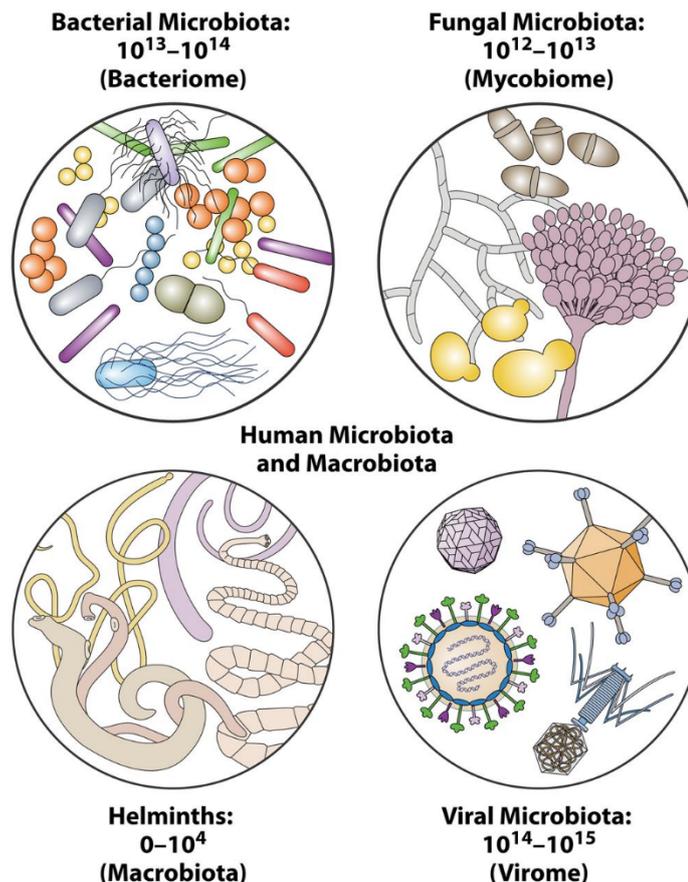
Contenido

Introducción.....	3
Bacterias	4
Arqueas.....	6
Virus.....	6
Hongos y levaduras.....	8
Helminfos y protozoos.....	10



Introducción

La microbiota intestinal está compuesta principalmente por bacterias anaerobias. La mayoría de los estudios de investigación se han centrado en el estudio de estas bacterias. Sin embargo, el resto de los componentes de la microbiota del tracto gastrointestinal también tienen papeles relevantes para la salud del ser humano. En este punto vamos a hablar de cada uno de esos componentes. Profundizaremos, por tanto, en el papel no solo de las bacterias si no también en el de los virus, de las arqueas, de los helmintos y protozoos, así como el de los hongos y levaduras dentro de ese gran universo que es la microbiota intestinal.



Bacterias

Las bacterias son organismos procariotas (presentan su ADN disperso en el citoplasma porque no hay núcleo celular) unicelulares que se encuentran en prácticamente todas las partes del planeta.

Algunas bacterias pueden existir en condiciones extremas de presión y temperatura. Las bacterias pueden ser **patógenas** cuando son perjudiciales o no. Las bacterias que forman parte de la microbiota intestinal y que no son perjudiciales se denominan **bacterias comensales**. Las bacterias de nuestra microbiota que tienen efectos beneficiosos cuando están en cantidades suficientes se denominan **probióticos**.

Las bacterias que encontramos en la microbiota intestinal son anaerobias, es decir, que solo crecen en ausencia de oxígeno. Las bacterias se pueden clasificar de diferentes maneras, una de ellas es en función de su necesidad de oxígeno. Así tendríamos.

-Bacterias aerobias: las que crecen en presencia de oxígeno.

-Bacterias anaerobias: las que tienen dificultades para vivir o crecer en presencia de oxígeno.

-Bacterias facultativas: que pueden vivir o crecen en presencia o no de oxígeno.

Vamos a centrarnos en las bacterias anaerobias que se encuentran en nuestro intestino.

Como ya se explicó en el punto 1.1, desde el punto de vista taxonómico, las bacterias se clasifican por filos, clases, órdenes, familias géneros y especies. En la Figura 1, se muestra un ejemplo de la composición taxonómica de la microbiota intestinal.

En nuestro intestino sólo están representados unos pocos filos con más de 160 especies. Aunque los filos microbianos intestinales dominantes son Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacterias, y Verrucomicrobia, existen dos filos **Firmicutes** y **Bacteroidetes** que son los que representan el 90% de la microbiota intestinal.

Filo Firmicutes:

- Compuesto por más de 200 géneros diferentes: *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*.
- El 95% del filo Firmicutes está representado por los géneros de Clostridium.

Filo Bacteroidetes:

- Compuesto por géneros *Bacteroides* y *Prevotella*, predominantemente.

El filo Actinobacteria es proporcionalmente menos abundante y está representado principalmente por el género Bifidobacterium.

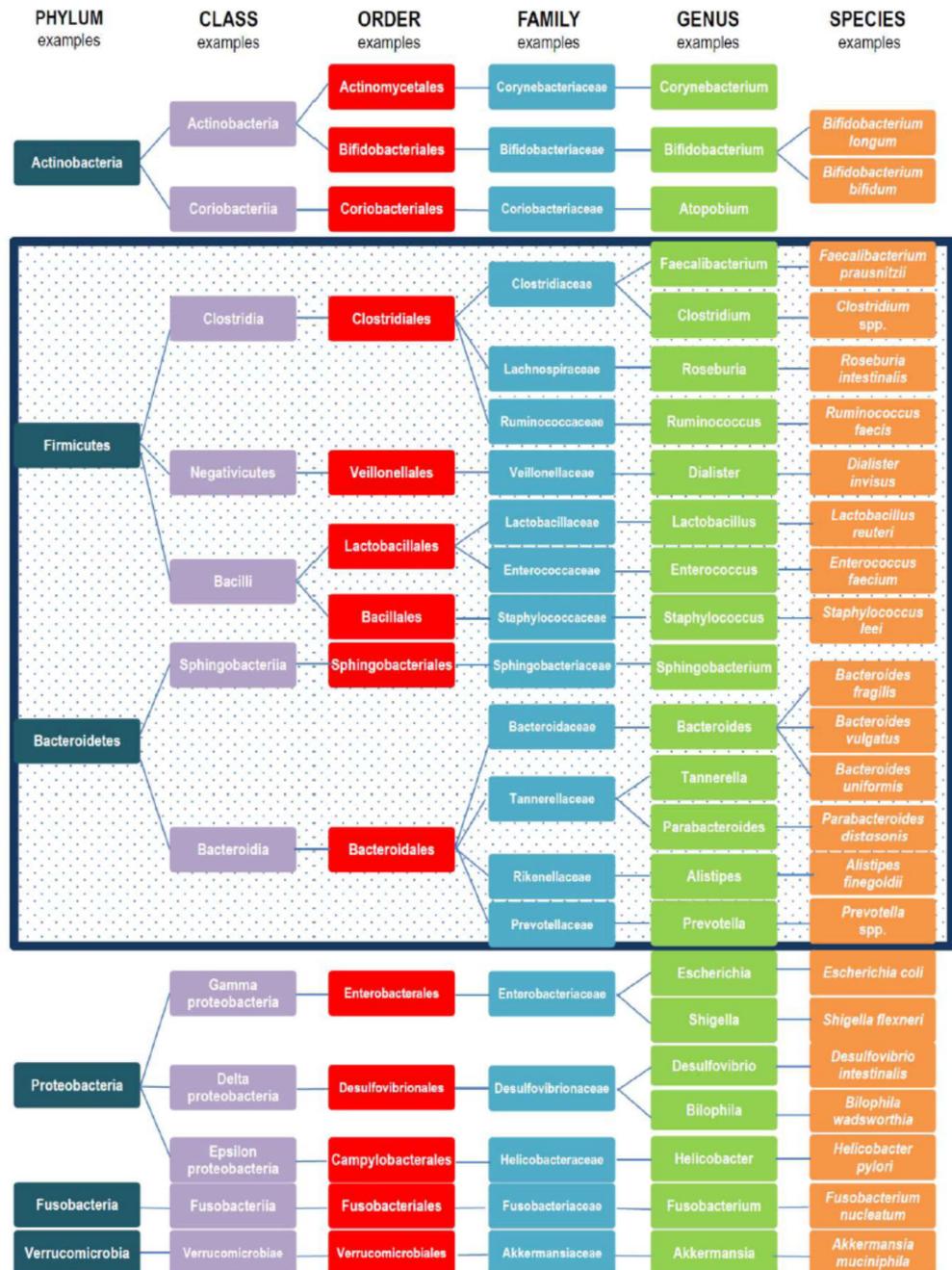
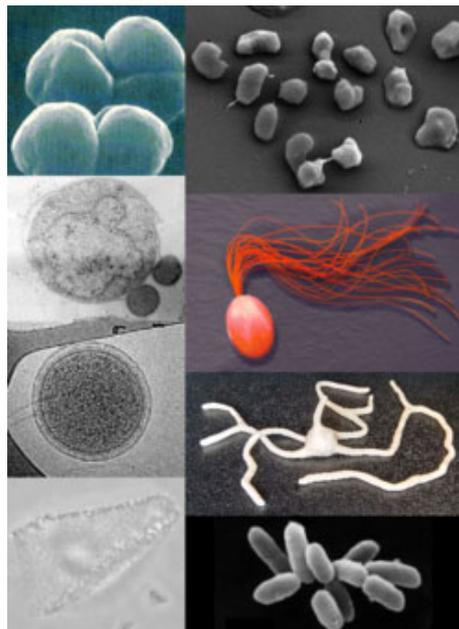


Figura 1. Ejemplos de la composición taxonómica de bacterias intestinales. Ejemplos de bacterias que pertenecen a los filos Firmicutes y Bacteroidetes que representan el 90% de la población bacteriana.

Arqueas

Las arqueas son microorganismos procariotas unicelulares carentes de núcleo ni orgánulos membranosos al igual que las bacterias. Sin embargo, son diferentes. El reino Arqueas fue propuesto como un grupo separado de procariotas en 1990, basándose en las secuencias del gen del ARN ribosómico. Aunque se cree que la mayoría de las arqueas son extremófilas, que viven en entornos extremos y difíciles, se han identificado arqueas mesófilas, que viven en ambientes moderados como el suelo y el océano. Diferentes estudios han identificado arqueas en la piel, boca e intestino humanos. Aunque en proporción son menores, también tiene un papel dentro del microbiota.

En el arqueoma (comunidad de arqueas del intestino) predominan las arqueas productoras de metano (metanógenas), de las cuales los miembros pertenecientes a los órdenes *Methanobacteriales* (incluidos *Methanobrevibacter smithii* y *Methanosphaera stadtmanae*) y *Methanomassiliicoccales* (incluyendo *Methanomethylophilaceae*) son predominantes. Aunque no todas las arqueas del intestino son productoras de metano. Las arqueas de los órdenes *Sulfolobales* y *Nitrosphaerales* se han detectado en el intestino humano sugiriendo que la diversidad y/o abundancia del arqueoma del intestino humano puede variar con factores del huésped, como la dieta y la edad.



Virus

El **viroma** intestinal se define como el componente viral del microbioma intestinal. Está compuesto por **virus eucariotas** capaces de replicarse en las células humanas, así como por **bacteriófagos** que se replican en las bacterias intestinales, que son los más abundantes. Es difícil establecer que virus infectan y pasan a formar parte de la flora intestinal y cuales son responsables de infecciones agudas.

La presencia de virus que infectan bacterias (bacteriófagos) está condicionada por la comunidad de bacterias que vive en el huésped y a su vez condiciona a este ecosistema.

Los virus eucariotas del intestino se han vinculado históricamente a virus patógenos (*Enterovirus*, *Rotavirus*, *Norovirus*) que generalmente provocan infecciones transitorias y sintomáticas. Sin embargo, algunos virus eucariotas son residentes en el intestino humano. El viroma eucariota aumenta con la edad al contrario de lo que ocurre con los bacteriófagos cuya riqueza es mayor en etapas tempranas de la vida y disminuye con la edad. En lactantes sanos la adquisición de virus residentes no está asociada a ningún trastorno agudo o crónico. Se detectaron principalmente enterovirus, parechovirus y sapovirus. Curiosamente, la comparación de las secuencias de enterovirus y parechovirus de los gemelos mostró una gran similitud, lo que sugiere que los gemelos albergan un viroma similar. En la Tabla 1 se resumen los principales virus eucariotas que se encuentran en la microbiota intestinal humana.

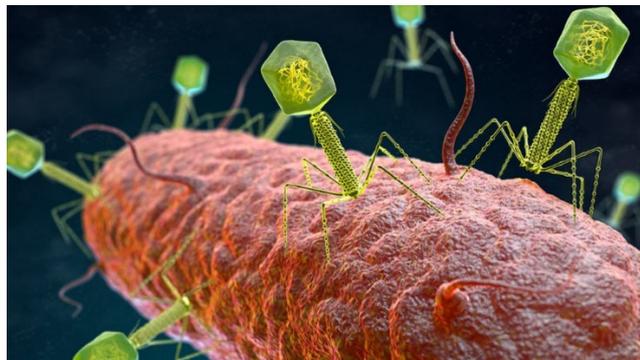


Tabla 1. Principales virus eucariotas que se encuentran en la microbiota intestinal humana.

Family	Genus	References
<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i>	[36]
	<i>Parechovirus</i>	[36]
	<i>Cardiovirus</i>	[37]
	<i>Salivirus</i>	[38]
<i>Picobirnaviridae</i>	<i>Picobirnavirus</i>	[16]
<i>Astroviridae</i>	<i>Astrovirus</i>	[39]
<i>Reoviridae</i>	<i>Rotavirus</i>	
<i>Caliciviridae</i>	<i>Norovirus</i>	[40]
	<i>Sapovirus</i>	[41]
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus C and F, and others</i>	[42]
<i>Anelloviridae</i>	<i>Anellovirus</i>	[16]
<i>Cycloviridae</i>	<i>Circovirus</i>	[43]
	<i>Cyclovirus</i>	[43]
<i>Parvoviridae</i>	<i>Bocavirus</i>	[44,45]

Recent reviews or informative papers are cited when available.

Hongos y Levaduras

Los hongos son un taxon o grupo de organismos eucariotas entre los que se encuentran los mohos, las levaduras y los organismos productores de setas. Se diferencian del reino animal y del reino de las plantas teniendo un reino propio.

Los hongos no pueden sintetizar sus propios nutrientes lo que les obliga a vivir como parásitos sobretodo en las plantas y de menor forma en los animales. Los hongos capaces de causar micosis en el ser humano son, en su mayoría, saprófitos del hombre, y son capaces de convivir de forma permanente con él sin causar infección, y en determinadas circunstancias pueden producir infecciones

Los hongos son una parte integral en diferentes entornos microbianos, incluido el intestino humano. Sin embargo, su papel ecológico funcional en el microbioma

intestinal de los mamíferos no se conoce bien. La transferencia de hongos de madre a hijo se produce de forma perinatal, es decir durante el nacimiento, lo que da lugar a una rápida colonización de diferentes lugares del cuerpo. Las comunidades de bacterias y hongos del intestino habitan en entornos intestinales similares, y se han identificado correlaciones entre hongos y bacterias en estudios de cohortes humanos, lo que sugiere interacciones ecológicas integrales durante las primeras etapas de la colonización.

Los hongos intestinales pueden ser beneficiosos para la salud. Por ejemplo, la levadura *Saccharomyces boulardii* se utiliza mucho como un probiótico eficaz para prevenir y tratar infecciones bacterianas patógenas y complicaciones intestinales. Sin embargo, se conoce poco acerca del microbioma fúngico o **micobioma** ya que la mayoría de las investigaciones se centran en el estudio de las bacterias intestinales.

Existen algunas investigaciones que apuntan que el papel de los hongos en la microbiota podría estar vinculado a ciertas enfermedades. Por ejemplo, se observaron alteraciones del micobioma en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que experimentaron un brote en comparación con una cohorte sana o con pacientes con EII en remisión. Estas alteraciones incluían una mayor diversidad de hongos/bacterias y una mayor abundancia de *Candida albicans*, lo que sugiere un sobrecrecimiento de hongos durante la inflamación. Otra levadura común, *Malassezia restricta*, se identificó en la mayoría de los pacientes portadores del alelo de riesgo de EII CARD9, una molécula implicada en la inmunidad innata fúngica, lo que posiblemente implique a esta especie como uno de los factores que contribuyen a la EII.



Helmintos y Protozoos

Los helmintos y los protozoos se han considerado históricamente parásitos ya que tienen un efecto perjudicial sobre el organismo anfitrión. De hecho, se conocen multitud de enfermedades parasitarias provocadas por helmintos y protozoos transmitidas por los alimentos y el agua que provocan una morbilidad y mortalidad considerables a nivel mundial. Sin embargo, los residentes eucariotas del intestino suelen ser comensales (es decir, se benefician de la interacción con el huésped sin afectarle) o incluso beneficiosos.

Aunque algunos helmintos pueden causar enfermedades graves, las infecciones suelen ser asintomáticas, lo que podría reflejar una larga historia de coevolución y tolerancia de estos parásitos por parte de los humanos. Del mismo modo, aunque los protozoos más conocidos que se encuentran en el intestino humano son patógenos (*Cryptosporidium spp. intestinalis*, *Entamoeba histolytica*), es importante recordar que muchos protozoos, en particular *Blastocystis spp.* se puede encontrar de forma habitual en la población sana.

De hecho, aunque los quistes de protozoos no son tan resistentes a la descomposición como los huevos de helmintos, pueden encontrarse en coprolitos (heces fosilizadas) lo que confirmaría que los protozoos, al igual que los helmintos, formaban parte de nuestra comunidad intestinal ancestral.

Existen evidencias de que los helmintos podrían tener efectos beneficiosos en mamíferos. Se ha observado mejoras clínicas en individuos con diarrea o inflamación intestinal tras infecciones. Recientes estudios también mostraron que la presencia de protozoos comensales (*Entamoeba spp.* distinta de *Entamoeba histolytica*) estaba fuertemente asociada con una mayor diversidad y cambios en la composición de la microbiota intestinal en poblaciones rurales no industrializadas.

En el tracto gastrointestinal del ser humanos se encuentran una gran variedad de protozoos con distintas estrategias de invasión del huésped, de localización (intra o extracelular) y de especificidad. Diferentes métodos de análisis revelaron la presencia de más de 15 géneros diferentes de protozoos pertenecientes a diversos grupos como amebozoos, flagelados, protozoos amitocondriados, ciliados, apicomplejos y estramenópilos que se sabe que parasitar o comensalizar el tracto intestinal de los humanos.



Bibliografía

1. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.
2. Kim JY, Whon TW, Lim MY, Kim YB, Kim N, Kwon MS, Kim J, Lee SH, Choi HJ, Nam IH, Chung WH, Kim JH, Bae JW, Roh SW, Nam YD. The human gut archaeome: identification of diverse haloarchaea in Korean subjects. *Microbiome*. 2020 Aug 4;8(1):114. doi: 10.1186/s40168-020-00894-x. PMID: 32753050; PMCID: PMC7409454.
3. Chabé M, Lokmer A, Ségurel L. Gut Protozoa: Friends or Foes of the Human Gut Microbiota? *Trends Parasitol*. 2017 Dec;33(12):925-934. doi: 10.1016/j.pt.2017.08.005. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28870496.



III
2

1. Diversidad del microbioma humano

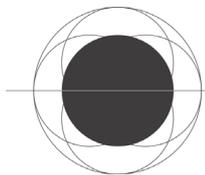
1.3. Factores que alteran nuestra microbiota.

Ana Agustí Feliu

Marzo 2021

Contenido

A. Estilo de vida.....	3
Introducción	3
Tabaco	4
Alcohol.....	5
B. Antibióticos y otros medicamentos.....	¡Error! Marcador no definido.
Introducción.....	7
Antibióticos.....	8
Inhibidores de la bomba de protones.....	11
Metformina.....	12
C. Dieta y deporte.....	14
Introducción.....	14
Dieta.....	16
Deporte.....	24
D. Cómo nacemos y etapa del desarrollo vital.....	26
Introducción.....	26
¿Existe transmisión de la microbiota de la madre al feto?.....	27
Microbiota del bebé: parto vaginal vs parto por cesárea.....	27
Etapa del desarrollo vital.....	28



Introducción general

La microbiota intestinal está condicionada por factores intrínsecos como la edad, el sexo o la propia genética de cada individuo, aunque también está condicionada por factores extrínsecos como el estilo de vida, los hábitos saludables y los no tan saludables, la dieta, la actividad, el uso de medicamentos, el modo en el que nacemos, el estrés, así como patologías como puede ser la obesidad.

En este punto vamos a repasar los principales factores extrínsecos que condicionan nuestra microbiota:

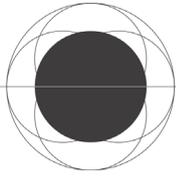
- A. Estilo de vida
- B. Antibióticos y otros medicamentos
- C. Dieta y deporte
- D. Como nacemos y etapa del desarrollo vital

A. Estilo de vida

Introducción

El estilo de vida condiciona no solo nuestro estado de salud general si no también nuestra microbiota. Cuando hablamos de estilo de vida nos referimos fundamentalmente a la dieta y a la actividad diaria, aunque también a hábitos que se consideran más o menos saludables como el consumo de alcohol, drogas o medicamentos, el tabaquismo y a otros factores que estudiaremos en otro tema como son el estrés o la obesidad.

Los hábitos saludables y los no saludables suelen ir agrupados. Por ejemplo, existe una asociación entre dieta y ejercicio. Un estilo de vida activo se asocia frecuentemente con un alto consumo de frutas y verduras, mientras que el sedentarismo está asociado con un alto consumo de calorías y de alimentos grasos. Mientras que los hábitos saludables promueven una mayor diversidad en la microbiota y un aumento de especies que se sabe que son beneficiosas para la salud, los malos hábitos promueven todo lo contrario. En general, los hábitos como el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo (no moderado) de alcohol disminuyen la diversidad en la microbiota. Es más, son capaces de producir disbiosis (disminución de la diversidad microbiana) con una disminución de la permeabilidad de la barrera intestinal.



Tabaco

El humo del cigarrillo es una mezcla química compleja, que incluye nicotina, aldehídos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, metales pesados, entre otros, que se inhala en los pulmones en forma de partículas de aerosol o libre en estado gaseoso. Los tóxicos del humo del cigarrillo ingeridos en el tracto gastrointestinal inducen disbiosis de la microbiota gastrointestinal a través de mecanismos tales como aumento de la actividad antimicrobiana y la regulación del microambiente intestinal. Los efectos de químicos tóxicos del humo del cigarrillo en la microbiota intestinal se muestran en la tabla siguiente.

TABLE 1 | The effects of cigarette smoke toxicants on intestinal microbiota.

Type	Pollutants	Content (µg/cigarette)	Specie	Gut microbiota
Nicotine	Nicotine	2500-5000	Human	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑ Proteobacteria↑
			Mouse	Turicibacteraceae↑ Peptococcaceae↑
Polycyclic aromatic hydrocarbons	Benzo[<i>a</i>]pyrene	13.4	Mouse	Bacillus↑ Acinetobacter↑ Erysipelotrichaceae↑ Comamonadaceae↑
			Mice	Helicobacter↑
Volatile organic compounds	Benzene	4-60	Mice	
Aldehydes	Formaldehyde	0.002-0.05	Mouse	Turicibacter↓
	Acrolein	0.0025-0.06	Mouse	Firmicutes↑ Bacteroidetes↓
	Acetaldehyde	0.03-0.65	Mouse	Bacillus↑ Acinetobacter↑ Erysipelotrichaceae↑ Comamonadaceae↑
Toxic Gases	Carbon Monoxide	20000	Mice	Escherichia coli↓ Salmonella typhimurium↓ Enterococcus faecalis↓
	Hydrogen Sulphide	85	Pigs	Firmicutes↑ Proteobacteria↑ Bacteroides↓
Heavy Metals	Cadmium	0.0016-0.101	Mouse	Lachnospiraceae↓ Lactobacillaceae↓ Turicibacter↑ Coprococcus↑ Streptococci↑
			Mouse	Firmicutes↑ Proteobacteria↑ Bacteroidetes↓
			Mouse	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑ Proteobacteria↑
	Lead	0.006-0.149	Mouse	Bacteroidetes↓ Firmicutes
			Mouse	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑ Proteobacteria↑
	Arsenic	0.0015-0.021	Mouse	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑
Mouse			Firmicutes↑ Verrucomicrobia↓	

La nicotina es el principal componente del tabaco, se absorbe por los pulmones, aunque también se absorbe por la piel y el tracto gastrointestinal. Aunque se sabe que la nicotina puede tener efectos positivos hay diferentes estudios que indican que la nicotina de los cigarros es capaz de modificar la microbiota intestinal. Por ejemplo, es capaz de disminuir las Bacteroidetes y aumentar Firmicutes y Proteobacterias.

En un estudio con ratas expuestas al tabaco observaron en el contenido del ciego una disminución de las Bifidobacterias y una disminución de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que tienen un efecto muy beneficioso en el organismo ya que son fuente de energía para los enterocitos y disminuyen la inflamación.

Los diferentes componentes del tabaco como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, los compuestos orgánicos volátiles, aldehídos, gases tóxicos o metales pesados son capaces por separado de modificar la composición de la microbiota intestinal.



Los tóxicos del humo del cigarrillo perturban el equilibrio de la microbiota intestinal. Sin embargo, el humo del cigarrillo es una mezcla compleja y el efecto conjunto de múltiples tóxicos del humo del cigarrillo en la microbiota intestinal no está todavía claro.

Alcohol

El consumo de alcohol es uno de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Se ha demostrado que el alcohol no sólo modifica el ambiente intestinal, sino que también modula la composición de la microbiota intestinal. El alcohol se consume en forma de etanol en las bebidas alcohólicas.

Después de que se produzca una mínima absorción de alcohol en la boca y el esófago, el 20% del alcohol se absorbe gradualmente en el estómago, seguido de un 70% de alcohol absorbido en el intestino delgado. El alcohol es principalmente

metabolizado en el hígado por la alcohol deshidrogenasa, que transforma el alcohol en acetaldehído y provoca graves daños tóxicos en los tejidos y en los microorganismos. Se sabe que el alcohol provoca disbiosis en el intestino que aumenta las bacterias Gram negativas, disminuye las bacterias productoras de AGCC, y altera la integridad de la barrera intestinal causada por endotoxinas producidas por las bacterias Gram negativas aumentando de la permeabilidad de la barrera intestinal.

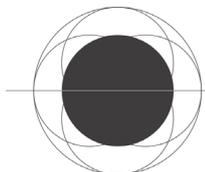
En la siguiente tabla se resume el efecto que producen algunas bebidas sobre la microbiota intestinal.

The health beneficial composition of representative alcoholic beverages and their effect on gut microbiota							
Class	Liquor	Source	Alcohol (%)	Representative beneficial compounds	Minerals	Fermentative microbes	Changes in gut microbiota
Wine	Red wine	Red grapes Oak	11–14	Catechin Epigallocatechin Gallic acid Malvidin-3-glucoside Rutine Quercetin Myricetin Caffeic acid Resveratrol	Calcium Chloride Copper Iron	<i>Saccharomyces</i> spp. <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Leuconostoc</i> spp.	Increased phyla <i>Proteobacteria</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> (compared with individuals received Gin), Increased <i>Barnesiella</i> , Increased α -diversity Decreased <i>Bifidobacterium</i> , <i>B. coccoides</i> , <i>C. leptum</i> , and <i>Lactobacillus</i>
	White wine	White grapes	11–13	Catechin Epigallocatechin Gallic acid Caffeic acid	Calcium Chloride Copper Iron	<i>Saccharomyces</i> spp.	Increased α -diversity
Beer	Larger Pale Pilsner	Barley Malt Hop	4.2–5.0	Hydroxybenzoic acid derivatives Hydrocinnamic acid derivatives ρ -Coumaric acid Caffeic acid Sinapic acid Ferulic acid Catechin	Magnesium Potassium Calcium Phosphorus	<i>Saccharomyces</i> spp. <i>Brettanomyces</i> spp.	Increased α -diversity and β -diversity by non-alcoholic beer (not in alcoholic beer)
Rice wine	Makgeolli	Rice Nuruk	5–6	Oligosaccharides Dietary fiber β -glucan Niacin Thiamin Yeast	Calcium Phosphorus Potassium Sodium	<i>Aspergillus</i> spp. <i>S. cerevisiae</i> <i>L. plantarum</i> <i>Pediococcus</i> spp.	Increased α -diversity and phylum <i>Bacteroidetes</i> and <i>Muribaculum intestinale</i> sp., Decreased phylum <i>Firmicutes</i> (compared with mice administered pure ethanol)
	Sake	Rice Koji	12–18	Lactic acid bacteria Dietary fiber Oligosaccharides Peptides		<i>Aspergillus</i> spp. <i>S. cerevisiae</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.	Increased <i>Lactobacillaceae</i> by intake of sake cake and rice malt (w/o ethanol)
Spirits	Whiskey	Barley Wheat Oak	40–46	Gallic acid Ellagic acid Vanillic acid Vanillin Syringic acid ρ -Coumaric acid	–	–	–

Estos datos demuestran que el estilo de vida y los hábitos que tengamos condicionan nuestra microbiota más allá de los factores intrínsecos.

Bibliografía

1. Gui X, Yang Z, Li MD. Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge. *Front Physiol.* 2021 Jun 17;12:673341. doi: 10.3389/fphys.2021.673341. PMID: 34220536; PMCID: PMC8245763.



2. Eunjung Lee, Jang-Eun Lee. Impact of drinking alcohol on gut microbiota: recent perspectives on ethanol and alcoholic beverage. *Current Opinion in Food Science*, Volume 37,2021, Pages 91-97, ISSN 2214-7993.
3. de Lucas Moreno B, González Soltero R, Bressa C, Bailén M, Larrosa Pérez M. Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal [Lifestyle modulation of gut microbiota]. *Nutr Hosp.* 2019 Aug 27;36(Spec No3):35-39. Spanish. doi: 10.20960/nh.02805. PMID: 31368330.

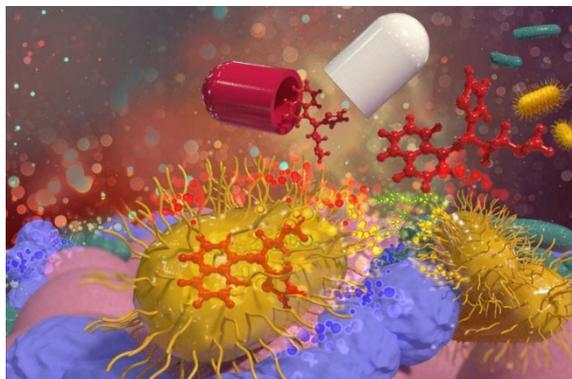
B. Antibióticos y otros medicamentos

Introducción

El papel de la microbiota humana en la salud y en la enfermedad ha sido reconocido en las últimas décadas. Anteriormente se habían realizado pocos estudios dirigidos al papel de los microorganismos no patógenos que habitan nuestro tracto gastrointestinal. Las nuevas técnicas de secuenciación de ADN han permitido el estudio de muchos de estos microorganismos. Hoy sabemos que su presencia es esencial para la salud del individuo.

Louis Pasteur en 1885 fue el primero que se preguntó qué ocurriría si no tuviéramos ningún microorganismo. Él pensó que la vida no sería posible. Sin embargo, poco después se logró generar el primer animal libre de gérmenes (Germ-free) demostrándose que la vida es posible sin microorganismos. No obstante, estos animales mostraban alteraciones considerables en distintos órganos y funciones indicando que la falta de microorganismos compromete la salud del individuo.

En el siglo XX, gracias a los avances científicos se ha logrado alargar la esperanza de vida en gran parte gracias a los medicamentos. Los antibióticos han sido la solución para muchas enfermedades anteriormente mortales. Sin embargo, el uso excesivo de los antibióticos sabemos que tampoco es positivo. El uso mundial de antibióticos aumentó un 65% entre 2000 y 2015. Aunque la mayoría de los tratamientos con antibióticos no tienen aparentes efectos adversos, los antibióticos pueden causar cambios significativos en la microbiota intestinal que tienen consecuencias para la salud tanto a corto como a largo plazo.



Recientemente se ha descubierto que muchos medicamentos no antibióticos de uso común como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la metformina son capaces de cambiar la composición y la función del microbioma. Del mismo modo, existen datos que demuestran que el microbioma intestinal puede influir directamente en la respuesta de un individuo a un fármaco específico, transformando enzimáticamente la estructura del fármaco y alterando su biodisponibilidad, bioactividad o toxicidad. A este fenómeno se le denomina farmacomicrobioma.

En este apartado vamos a desarrollar el impacto que tienen los antibióticos, así como otros medicamentos de uso común como los inhibidores de la bomba de protones o la metformina, sobre la microbiota intestinal.

Antibióticos

En general, el tratamiento con antibióticos produce una reducción de la diversidad de las especies de la microbiota, es lo que se conoce como disbiosis. Se produce la pérdida de algunos taxones importantes produciendo cambios a nivel metabólico, aumenta la susceptibilidad del intestino a la colonización y estimula el desarrollo de la resistencia a antibióticos.

Reducción de riqueza y diversidad

El uso de antibióticos se ha asociado a una menor diversidad y riqueza bacteriana en la microbiota intestinal. La reducción de la diversidad no significa una disminución del número de bacterias si no del número de especies. Son capaces de alterar el equilibrio que existe entre especies induciendo el crecimiento de excesivo de bacterias patógenas como por ejemplo *Clostridium difficile* que es una bacteria oportunista y que causa diarrea asociada a antibióticos. A medida que se eliminan

las bacterias susceptibles a los antibióticos, las bacterias resistentes a los antibióticos se multiplican y ocupan su lugar. Además, se produce una reducción de especies protectoras como las *Bifidobacterium spp.*

En niños, el restablecimiento del equilibrio en la microbiota tarda aproximadamente un mes mientras que en los adultos puede tardar hasta un mes y medio, aunque el tiempo varía bastante entre individuos posiblemente dependiendo del estado de la microbiota previo al tratamiento con antibióticos.

Alteración del metaboloma

El conjunto de moléculas menores de 1500 Daltons se le conoce como metaboloma. Los efectos de los antibióticos sobre el metaboloma del intestino están menos estudiados. Sin embargo, estudios realizados en ratones jóvenes con dosis bajas de antibiótico han demostrado que su uso puede producir aumento de la adiposidad y de las hormonas asociadas al metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y el colesterol. En otro estudio, la administración de vancomicina-imipenem dio lugar a un aumento de los niveles de arabinitol y azúcares (por ejemplo, sacarosa) en las heces.

Resistencia a antibióticos

La resistencia a antibióticos es la capacidad que tiene una bacteria para sobrevivir a concentraciones de antibióticos que inhiben o matan a otras bacterias de la misma especie. Al principio aparecieron en las bacterias productoras de antibióticos como una forma de defenderse contra sus propios productos y competir con otros microbios.

No debemos olvidar que existen tanto bacterias, como las bacterias del género *Streptomyces*, como hongos de la especie *Penicillium* que son capaces de producir antibióticos. *Penicillium* produce la penicilina mientras que *Streptomyces* produce antibióticos tan conocidos como las tetraciclinas, la estreptomina y la eritromicina.

La resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública a nivel mundial. Entre 2000 y 2015, el consumo mundial de antibióticos aumentó un 65%, siendo la amoxicilina y la amoxicilina con ácido clavulánico los antibióticos más comúnmente utilizados según la OMS. La resistencia a los antibióticos es responsable de unas 35.000 muertes en Estados Unidos y 25.000 muertes en Europa cada año. La Organización Mundial de la Salud estima que el número de muertes relacionadas con la resistencia a los antibióticos podría alcanzar los 10 millones en 2050.

El aumento de la presencia de bacterias resistentes a antibióticos es cada vez mayor. De esta manera los antibióticos antiguos van perdiendo eficacia y se

necesitan nuevos que son más caros por lo que su disponibilidad para países con menor poder adquisitivo se ve comprometida.

Mecanismos de resistencia a los antibióticos

Las bacterias han desarrollado una serie de mecanismos que permiten eludir la acción de los antibióticos:

-Son capaces de reducir la permeabilidad de su membrana externa reduciendo la captación de los antibióticos.

-Desarrollan sistemas enzimáticos que modifican o degradan el antibiótico. Las enzimas que emplean para neutralizar los antibióticos son entre otras las β -lactamasas, las enzimas modificadoras de aminoglucósido y las cloranfenicol acetiltransferasas.

-Alteran las moléculas a las cuales se dirige el antibiótico, interfiriendo en la interacción altamente específica entre el antibiótico y su molécula diana a través de pequeñas modificaciones estructurales. Ejemplos: las mutaciones en las proteínas de unión a la penicilina reducen la eficacia de las β -lactamas, las mutaciones en el ARNr 23S confieren resistencia a los macrólidos, las lincosamidas y la estreptogramina B, y las mutaciones en el ADN topoisomerasa II y IV conducen a la resistencia a las quinolonas y fluoroquinolonas

-Eliminan los antibióticos de las células mediante proteínas de eflujo especializadas. Las bacterias bombean los antibióticos a través de las proteínas de eflujo situadas en la membrana celular bacteriana. Aunque estas proteínas pueden ser específicas de un antibiótico, la mayoría son transportadoras de fármacos.

Las bacterias intestinales resistentes a los antibióticos pueden ser transferidas a un recién nacido desde su madre al nacer y a partir de entonces pueden persistir durante semanas.



Inhibidores de la bomba de protones

Estos fármacos representados sobre todo por el omeprazol se emplean para tratar la acidez relacionada con las úlceras pépticas, el reflujo gastroesofágico y la dispepsia, así como para la prevención de gastroduodenopatía y hemorragias inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Su eficacia y seguridad han hecho que su uso se extienda mucho en las últimas décadas. En España se habla de un uso excesivo e innecesario del omeprazol. Se estima que hasta el 70% de las prescripciones podrían ser innecesarias. En los últimos años se está prestando atención a los posibles efectos secundarios. Aunque presenta pocas reacciones adversas a los medicamentos (RAM).

En un estudio que se hizo a una amplia población en Holanda mostro que los IBP eran los fármacos que más se asociaban a una disminución de la diversidad y cambios taxonómicos en el microbioma intestinal. Este estudio se extendió con pacientes de cohortes diferentes: pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y pacientes con síndrome de intestino irritable y se reprodujeron estos cambios en las cohortes mostrando una alteración en la abundancia relativa de hasta el 20% de los taxones bacterianos (disminuía o aumentaba) en los usuarios de IBP en comparación con los no usuarios.



En general lo que se observa en los usuarios de IBP es una disminución de la abundancia de las bacterias comensales del intestino y un aumento de las bacterias de la cavidad oral. Omeprazol, esomeprazol y pantoprazol mostraron cambios similares.

Estos cambios incluyen un aumento de las familias *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* y *Lactobacillaceae* y una disminución de *Ruminococcaceae* y

Bifidobacteriaceae, mientras que el cambio hacia bacterias orales típicas se refleja en el aumento de las especies *Rothia dentocariosa* y *Rothia mucilaginosa*, el género *Actinomyces* y la familia *Micrococcaceae*.

Metformina

La metformina es un fármaco que se emplea ampliamente para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Es un compuesto de administración oral capaz de reducir la glucosa en sangre.

La metformina reduce la gluconeogénesis hepática, aunque estudios recientes sugieren que algunos de sus efectos beneficiosos los podría ejercer a través de la microbiota intestinal.

A diferencia de lo que pasa con el omeprazol, el uso de este fármaco es exclusivo de pacientes con diabetes tipo 2 o que están muy cerca de padecerla por lo que los estudios relacionados con la microbiota son más complejos porque es difícil discernir entre los cambios que se producen debidos a la enfermedad y los producidos por la metformina.



En un estudio de intervención adicional en voluntarios sanos, el uso de metformina dio lugar a un cambio en más de 80 especies en comparación con un grupo control que recibió placebo. En particular, el tratamiento con metformina aumenta significativamente la *Escherichia coli* y reduce la abundancia de *Intestinibacter*. Posteriormente se trasplantó en ratones libres de gérmenes las heces de los voluntarios tratados con metformina y no tratados. Los resultados mostraron que los ratones que habían sido trasplantados con heces de voluntarios tratados con metformina mostraron unos niveles de glucosa en sangre menores. Estos resultados sugieren que la microbiota intestinal tiene un papel directo en los niveles

de glucosa en sangre. Se cree que este efecto esta mediado por un efecto de la metformina sobre las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como el butirato, la abundancia de *Akkermansia muciniphila* así como vías de señalización afectadas por la metformina como las de algunas metaloproteínas o transportadores de metales.

Por otro lado, se sabe que un tercio de los consumidores de metformina presentan alteraciones gastrointestinales como diarrea, hinchazón, náuseas en parte debidos al aumento de especies como *Escherichia Coli*.

Bibliografía

1. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 24; 10:572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912. PMID: 33330122; PMCID: PMC7732679.
2. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, White P. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1-18. doi: 10.1080/19490976.2020.1870402. PMID: 33651651; PMCID: PMC7928022.
3. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1510-1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204. Epub 2020 May 14. PMID: 32409589; PMCID: PMC7398478.
4. Yang L, Bajinka O, Jarju PO, Tan Y, Taal AM, Ozdemir G. The varying effects of antibiotics on gut microbiota. *AMB Express*. 2021 Aug 16;11(1):116. doi: 10.1186/s13568-021-01274-w. PMID: 34398323; PMCID: PMC8368853.
5. Rolhion N, Chassaing B. When pathogenic bacteria meet the intestinal microbiota. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016 Nov 5;371(1707):20150504. doi: 10.1098/rstb.2015.0504. PMID: 27672153; PMCID: PMC5052746.

C) Dieta y deporte

Introducción

La microbiota intestinal está sujeta a factores que dependen del hospedador. Qué come, en qué cantidades, si hace dieta, si es vegetariano, si es vegano, si consume muchos dulces, si come muchos alimentos procesados, si elimina algún elemento de la dieta como por ejemplo el gluten o la lactosa siendo o no necesario hacerlo son factores que condicionan directamente el tipo de microorganismos que van a habitar en el intestino de una persona.

Existen muchos estudios relacionados con el impacto que tiene la dieta sobre nuestra microbiota. Se sabe que cambios bruscos en la dieta, por ejemplo, cambiar la dieta a productos exclusivamente de origen vegetal o animal altera la composición de la microbiota en solo 24 horas desde el inicio y es capaz de revertirse en 48 horas.



Se sabe que animales tratados con una dieta alta en grasa y azúcares presentan alteraciones en los ritmos circadianos y mayores niveles de corticosterona (cortisol en humanos). Otros estudios sugieren que la inflamación sistémica muy intensa como la producida por una quemadura grave es capaz de cambiar la microbiota intestinal en solo un día.

Existen además diferentes enfermedades en las que se han descrito cambios en la microbiota como en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedades de

la piel como la psoriasis y la dermatitis atópica, la artritis autoinmune, la diabetes de tipo 2, la obesidad y la aterosclerosis.

Por otro lado, la actividad física o el papel del deporte y su impacto en la microbiota intestinal esta menos estudiado. Sin embargo, la microbiota tiene una influencia indirecta en varios índices del deporte como en el rendimiento o la recuperación.



Todo esto indica que el papel de la microbiota en la salud del ser humanos es muy relevante y que, aunque en un individuo sano existe un equilibrio en su microbiota este se puede ver influido por factores como la dieta y el ejercicio.

En primer lugar, estudiaremos el papel que tienen los distintos componentes de la dieta sobre la microbiota intestinal. A continuación, compararemos diferentes tipos de dieta y finalmente analizaremos el efecto del deporte sobre la microbiota.

DIETA

Proteínas

Estudios realizados con voluntarios a los que se les administró proteínas de diferentes orígenes como proteínas de origen animal procedentes de carnes, huevos y quesos, proteínas de suero de leche o fuentes vegetarianas como la proteína de guisante señalaron que el consumo de proteínas se correlaciona positivamente con la diversidad microbiana general.

Existen algunas dietas o patrones dietéticos que aparentemente pueden ser saludables. Sin embargo, cuando analizamos la microbiota observamos que quizá no sean dietas tan positivas como parecen. Por ejemplo, las dietas ricas en

proteínas y bajas en hidratos de carbono han demostrado promover una mayor pérdida de peso que otras, pero la microbiota muestra un menor contenido en *Roseburia* (ayuda a digerir carbohidratos complejos y es productora de butirato) y *Eubacterium rectale* en su microbiota intestinal y por tanto una menor proporción de butirato en sus heces. El butirato es un **AGCC** que los enterocitos emplean como fuente de energía y que tiene capacidad antiinflamatoria. Por otro lado, pacientes con EII muestran un menor recuento fecal de *Roseburia* y otras bacterias productoras de butirato que los individuos sanos. Mientras que los sanos presentan 10 veces más de *E. rectale* en su intestino. Estos datos junto con otros estudios sugieren que el consumo alto de proteínas de origen animal podría estar vinculado con la EII.

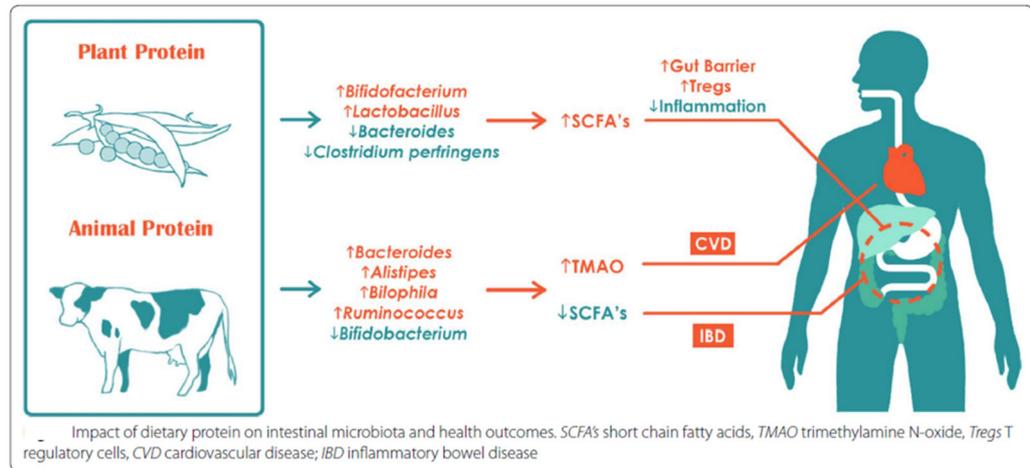
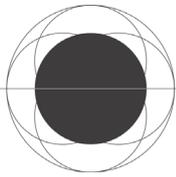
Además, varios géneros microbianos que aumentan con la ingesta de carne roja también se han asociado a un aumento de los niveles de trimetilamina-N-óxido (TMAO), un compuesto que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

En la siguiente tabla se observa el papel que tienen las diferentes proteínas (por orden: proteínas animales, proteína de extracto de suero de leche, proteína de extracto de guisante). Vemos como son capaces de aumentar o disminuir diferentes bacterias.

Tabla 1. Efecto de las proteínas en la microbiota intestinal

	Microbial diversity	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Alistipes</i>	<i>Bilophila</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Eubacterium Rectale</i>
Animal protein	↑	↑↓		↑↓	↑	↑	↑	↓	↑↓
Whey protein extract	↑	↑	↑	↓			↓		
Pea protein extract	↑	↑	↑						

Arrow thickness corresponds to relative number of studies supporting the relationship



Grasas

Se sabe que el alto consumo de grasas trans y saturadas está asociado a un aumento del colesterol total y el colesterol LDL en sangre así como al riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, el consumo de grasas mono y poli-insaturadas (PUFA), que son grasas saludables como las grasas omega 3, 6 o 9 presentes en pescados azules, soja, nueces, calabaza o maíz sabemos que es importante ya que son grasas capaces de reducir el colesterol total de la sangre reduciendo el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

En la siguiente tabla se especifica las diferentes dietas ricas en grasas (dieta alta en grasa, dieta baja en grasa, dieta alta en grasas saturadas y dieta alta en grasas insaturadas) son capaces de modificar la microbiota.

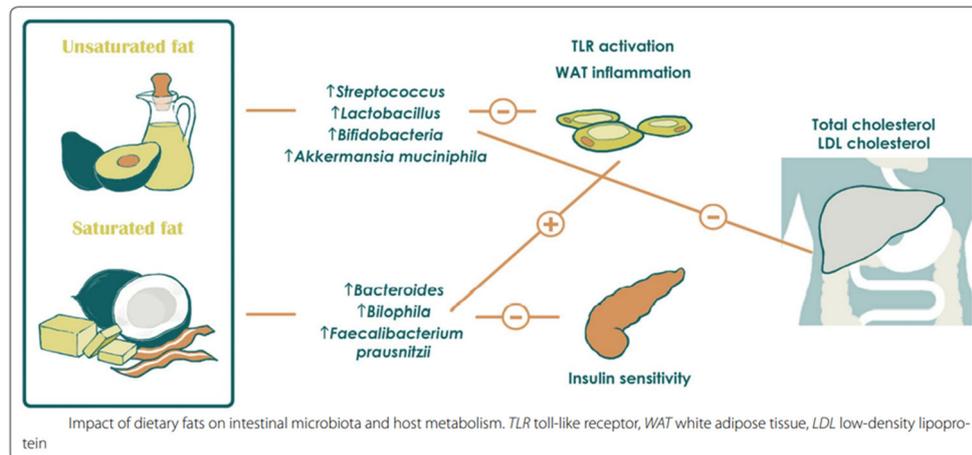
Tabla 2. Efecto de las grasas en la microbiota intestinal

	Lactic acid bacteria ^a	Bifidobacteria	Clostridiales	Bacteroides	Bilophila	Faecalibacterium prausnitzii	Akkermansia muciniphila
High fat	↓		↑	↑			
Low fat		↑					
High saturated fat				↑	↑	↑	
High unsaturated fat	↑	↑					↑

^a Lactic acid bacteria include Lactobacillus and Streptococcus

Además, las grasas saturadas *per se* son capaces de activar el sistema inmunológicos en el intestino. Es decir, que es un nutriente pro-inflamatorio ya que activa los receptores toll-like (TLR) 4 que se expresan en la membrana de adipocitos (células de la grasa) así como de macrófagos. Esto promueve la liberación de

citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α o IL-6 en el intestino lo que a su vez aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal.



Hidratos de carbono

Hidratos de carbono digeribles (almidón y azúcares)

Los hidratos de carbono son posiblemente los mejor estudiados en relación a la microbiota intestinal. Los hay digeribles y no digeribles. Los digeribles son el almidón y los azúcares como la glucosa, fructosa y lactosa y son degradados en el intestino delgado. Tras su degradación liberan glucosa al torrente sanguíneo estimulando la liberación de insulina.

En un estudio que se realizó en humanos con altos niveles de glucosa, fructosa y sacarosa en forma de frutas (dátiles) presentaron una mayor abundancia relativa de *Bifidobacterias*, con una reducción de *Bacteroides*. En un estudio en el que se adicionó lactosa se observó que era capaz de aumentar los AGCC beneficiosos para la salud.



En cuanto a los edulcorantes artificiales como sacarina, sucralosa y aspartamo aparecieron como una alternativa saludable a los azúcares. Sin embargo, diferentes estudios relacionados con la microbiota sugieren que podrían ser más perjudiciales para la salud que los azúcares ya que podrían inducir intolerancia a la glucosa y este efecto lo producirían a través de la microbiota.

En la siguiente tabla se resume el efecto de los azúcares, así como los edulcorantes artificiales sobre la microbiota intestinal humana.

Tabla 3. Efecto de los hidratos de carbono digeribles en la microbiota intestinal

	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Lactobacilli</i>
Glucose	↑	↓		
Fructose	↑	↓		
Sucrose	↑	↓		
Lactose	↑	↓	↓	↑
Artificial sweeteners	↓	↑	↓	↓

Hidratos de carbono no digeribles (fibras)

A diferencia de los hidratos de carbono digeribles, los no digeribles, como la fibra y el almidón resistente, no se degradan enzimáticamente en el intestino delgado sino que viajan hasta el intestino grueso donde fermentan gracias a los microorganismos residentes. Por esta razón, la fibra es una fuente de “hidratos de carbono accesibles para la microbiota” ya que pueden ser utilizados por los microorganismos para proporcionar al huésped una fuente de energía. Por esta razón la fibra se considera un **prebiótico** cuya definición es: componentes dietéticos no digeribles que benefician la salud del huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de ciertos microorganismos.

Fuentes de **prebióticos** son la soja, las inulinas, el trigo, la cebada, avena cruda y oligosacáridos no digeribles como los fructanos, la polidextrosa, los fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS), xiloligosacáridos (XOS) y arabinooligosacáridos (AOS).



Las dietas bajas en estas sustancias han demostrado reducir la abundancia de bacterias. Las dietas de carbohidratos no digeribles ricas en cereales integrales y salvado de trigo están vinculadas a un aumento de las *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* intestinales. Otros carbohidratos no digeribles, como el almidón resistente y la cebada de grano entero, parecen también aumentar la abundancia de *Ruminococcus*, *E. rectale* y *Roseburia*. Además, los prebióticos basados en FOS, povidex y AOS reducen la presencia de *Clostridium* y *Enterococcus*.

En la siguiente tabla se resume el papel de los hidratos de carbono no digeribles sobre la microbiota intestinal.

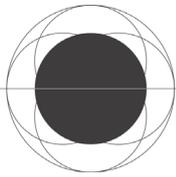
Tabla4. Efecto de los hidratos de carbono no digeribles en la microbiota intestinal

	Bacterial abundance	Gene richness	Lactobacilli	Bifidobacteria	Clostridia	Enterococcus	Roseburia	Eubacteria	Ruminococcus
Fiber/prebiotics	↑	↑	↑	↑	↓	↑↓			
Resistant starch	↑	↑	↑	↑			↑	↑	↑

Arrow thickness corresponds to relative number of studies supporting the relationship

Los prebióticos producen notables cambios sobre marcadores inmunológicos y metabólicos. Se han observado reducciones de la citoquina proinflamatoria IL-6, de la resistencia a la insulina y del pico de glucosa posprandial asociadas a la ingesta de carbohidratos no digeribles presentes en los cereales integrales. También se han observado reducciones en el peso corporal total y en las concentraciones de triglicéridos séricos, colesterol total, colesterol LDL y hemoglobina A1c. El consumo de almidón de maíz también se ha asociado a aumentos de la citoquina antiinflamatoria IL-10.

El efecto beneficioso de los prebióticos sobre la función metabólica e inmunitaria se cree que se produce por el aumento de la producción de AGCC y el fortalecimiento del tejido linfóide gastrointestinal asociado (GALT).



Probióticos

Los probióticos son bacterias comensales que en cantidad suficiente son capaces de ejercer un efecto beneficioso para el organismo. Los vamos a encontrar en alimentos fermentados que contienen bacterias lácticas como el yogur o el kéfir. Estos alimentos son ricos en probióticos por lo que benefician el estado general de salud ya que aumentan la carga bacteriana total, así como las *Bifidobacterias* y los *Lactobacilos*. También son capaces de disminuir enteropatógenos como *E. coli* o *Helicobacter Pylory*.



Otros beneficios para la salud del consumo de productos lácteos fermentados son el alivio de los síntomas de intolerancia gastrointestinal, la aceleración del tránsito intestinal, aumento de la IgA sérica total para potenciar la respuesta inmunitaria humoral, inhibición de la adhesión de patógenos a la mucosa intestinal y la disminución de la distensión abdominal y la ascitis en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

En la siguiente tabla se resume el efecto que tiene los productos lácteos fermentados sobre la microbiota.

Tabla 5. Efecto de los probióticos en la microbiota intestinal

	Bacterial abundance	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus</i>	Total aerobes/ anaerobes	Total coliforms	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Escherichia coli</i>
Probiotics	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓

Polifenoles

Los polifenoles de la dieta como catequinas, flavonoles, flavonas, antocianinas, proantocianidinas o ácidos fenólicos han sido estudiados por sus efectos antioxidantes. Entre los alimentos más comunes con un contenido rico en polifenoles encontramos las frutas, las semillas, las verduras, el té, los productos del cacao y el vino. Normalmente los géneros bacterianos enriquecidos entre los

estudios que analizan estas fuentes de alimentos incluyen *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.



Se estudió el efecto antibacteriano de los polifenoles de la fruta que son además antioxidantes y se observó que las bacterias enteropatógenas más sensibles a estos compuestos se encontraban *Staphylococcus aureus* y *Salmonella typhimurium*.

En la siguiente tabla se resume el papel de los polifenoles sobre la microbiota intestinal.

Tabla 6. Efecto de los polifenoles en la microbiota intestinal

	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Polyphenols	↑	↑	↓	↓	↓	↓

Diferentes tipos de dietas

Se han estudiado diferentes tipos de dietas como la mediterránea, la Western o dieta occidental, la vegana, sin gluten, omnívora y vegetariana para ver su impacto sobre la microbiota.

-Dieta Western (dieta occidental): es una dieta alta en grasa, azúcares y procesados y baja en alimentos saludables como fruta, verdura, fibra o pescado. El análisis de la microbiota mostró una disminución del número de bacterias totales y de las especies *Bifidobacterium* y *Eubacterium*, beneficiosas. El consumo de una dieta occidental también se ha asociado con la producción de nitrosaminas que están asociadas al cáncer.

-Dieta sin gluten: Se realizó un estudio con individuos sanos a los que se les eliminó el gluten (sin necesitarlo puesto que no eran celíacos) durante 30 días. El gluten es

una proteína que se encuentra en fundamentalmente en el trigo, aunque también en la cebada y el centeno. Los resultados del estudio mostraron una reducción de las poblaciones de bacterias saludables *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* mientras que las poblaciones de bacterias potencialmente poco saludables aumentaron en paralelo a la reducción de la ingesta de polisacáridos. En particular, se detectaron aumentos en el número de *E. coli* y *Enterobacteriaceae* totales. En otro estudio que se evaluó la influencia de una dieta sin gluten a corto plazo, observaron reducciones en *Ruminococcus bromii* y *Roseburia faecis* con un aumento de *Victivallaceae* y *Clostridiaceae*.

-Dieta vegetariana y vegana: son ricas en alimentos fermentados de origen vegetal. No se han hecho muchos estudios y se necesitan más datos acerca de la influencia que tiene sobre la microbiota. Un estudio descubrió que presentaban bajos recuentos de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*.

-Dieta Mediterránea: se considera la dieta más saludable. Es una dieta rica en polifenoles y otros antioxidantes, rica en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, alto consumo de fibra y otros carbohidratos de bajo índice glucémico, y una ingesta relativamente mayor de proteínas vegetales que animales. En concreto, aceite de oliva, frutas variadas, verduras, cereales, legumbres y frutos secos; un consumo moderado de pescado, aves de corral y vino tinto; y un menor consumo de productos lácteos, carne roja, carne procesada y dulces caracterizan la dieta mediterránea tradicional. Los estudios muestran aumento de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Prevotella*, y la disminución de *Clostridium* lo que explicaría que esta dieta este asociada a disminución de la obesidad y mejora del perfil metabólico e inflamatorio.

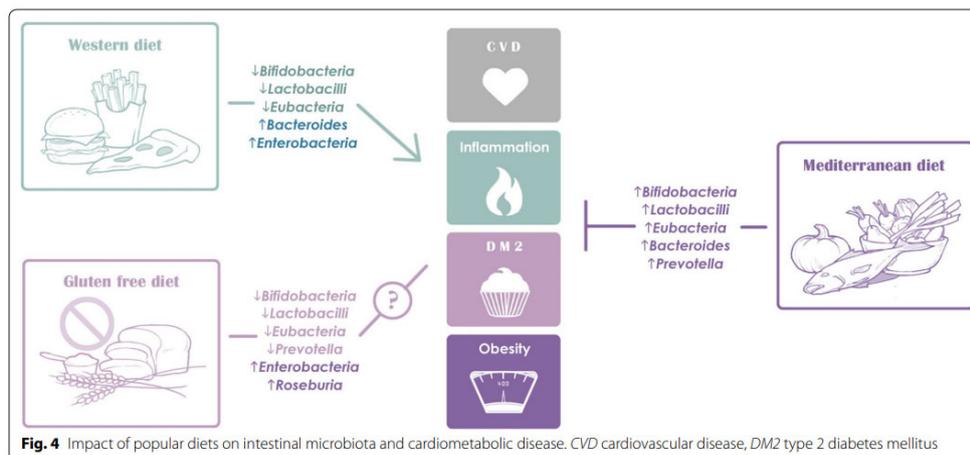
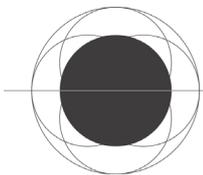
En la siguiente tabla se muestra un resumen del efecto de las diferentes dietas sobre la microbiota intestinal.

Tabla 7. Efecto de las dietas en la microbiota intestinal

Diet	Food constituents	Total bacteria	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Eubacteria</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Enterobacteria</i>
Western	High animal fat/protein	↓	↓	↓		↓		↑	↑
Mediterranean	High fiber/antioxidants/UFA low red meat	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Gluten-free	No gluten	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↑

UFA unsaturated fatty acids

En la siguiente figura se resume el efecto de las dietas sobre la microbiota y la salud.



DEPORTE

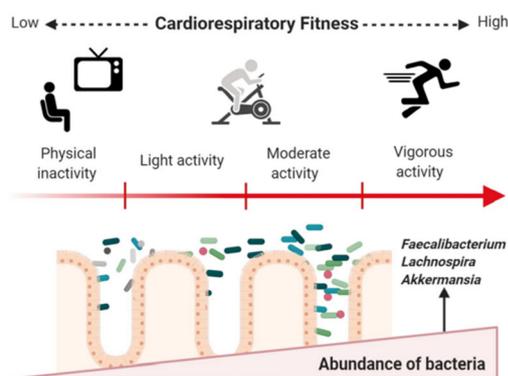
Existen pocos estudios entorno al papel que tiene el deporte sobre la microbiota intestinal. Sin embargo, este tema es de creciente interés puesto que los deportistas de élite tratan de aprovechar al máximo las capacidades del cuerpo humano.

En un estudio que se hizo en 2016 descubrieron que realizar deporte cardiorrespiratorio aumenta notablemente la diversidad de la microbiota. El equipo no encontró géneros o familias que estuvieran específicamente asociados a la forma física, pero sí que identificaron las funciones de aquellas bacterias que se encontraban aumentadas y muchas de ellas estaban relacionadas con el aumento con la síntesis de AGCC (propionato, butirato) a partir de la degradación de hidratos de carbono no digeribles. Las bacterias productoras de butirato que se encontraron aumentadas en los sujetos delgados fueron las siguientes: *Roseburia spp.*, *Lachnospira spp.*, *Lachnospriaceae*, *Clostridiales* y *Faecalibacterium*.

Los AGCC se absorben en el lumen y modulan la respuesta metabólica del hospedador en diferentes órganos entre los que se encuentra el músculo esquelético. Estos AGCC (butirato, propionato y acetato) median en la interacción metabólica que existe entre la microbiota intestinal y el músculo esquelético.

Sin embargo, el aumento de la presencia de AGCCF en las heces de deportistas podría depender del índice de masa corporal (IMC). En un estudio realizado durante 6 semanas con individuos que empezaron un programa de ejercicio aeróbico observaron un aumento significativo de estos ácidos grasos solo en las personas

delgadas ($ICM < 25.0 \text{ kg/m}^2$), mientras que las personas obesas ($ICM > 30.0 \text{ kg/m}^2$), no mostraron ningún cambio.



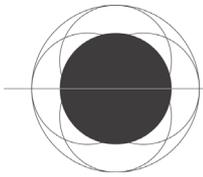
En otro estudio que se hizo en ciclistas profesionales y amateurs analizando por secuenciación sus microbiotas, aunque no encontraron diferencias entre amateurs y profesionales sí descubrieron que la duración del ejercicio estaba asociada al género *Prevotella*.

También se tomaron muestras entre corredores de la maratón de Boston antes y después de la carrera. En las muestras obtenidas después de la carrera observaron un aumento significativo de *Veillonella*, una bacteria anaeróbica Gram-negativa que se encuentra comúnmente en la microbiota intestinal y oral, con fisiología única que incluye la capacidad de obtener energía mediante la fermentación del lactato y su incapacidad para usar la glucosa. Podría, además, tener un papel relevante en la degradación del lactato sistémico tras la realización de deporte de alta intensidad.

Estos hallazgos nos ayudan a comprender la relación entre la microbiota intestinal de los atletas y actividades de alto rendimiento. La identificación y el aislamiento de *Veillonella* en atletas de resistencia sugiere la comunicación entre la microbiota intestinal y el músculo mediada por la actividad física.

Bibliografía

1. Aya V, Flórez A, Perez L, Ramírez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. PLoS One. 2021 Feb 25;16(2):e0247039. doi: 10.1371/journal.pone.0247039. PMID: 33630874; PMCID: PMC7906424.



2. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017 Apr 8;15(1):73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y. PMID: 28388917; PMCID: PMC5385025.
3. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Townsend JR, West NP, Black K, Gleeson M, Pyne DB, Wells SD, Arent SM, Kreider RB, Campbell BI, Bannock L, Scheiman J, Wissent CJ, Pane M, Kalman DS, Pugh JN, Ortega-Santos CP, Ter Haar JA, Arciero PJ, Antonio J. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020 May 12;17(1):24. doi: 10.1186/s12970-020-00353-w. PMID: 32398103; PMCID: PMC7218537.

D) Cómo nacemos y etapa del desarrollo vital

Introducción

Hasta hace relativamente poco se pensaba que el útero y el líquido amniótico eran estériles y la presencia de bacterias se asociaba a bacterias patógenas y por lo tanto a posibles riesgos para el feto. En las últimas décadas se han hecho estudios en los que se han encontrado bacterias en el líquido amniótico, en el cordón umbilical, en la placenta, así como membranas fetales en recién nacidos sanos y sin ningún tipo de infección o inflamación. A partir del momento del nacimiento el intestino humano es rápidamente colonizado por diferentes microorganismos que dependen de varios factores como la edad gestacional, el modo de dar a luz (vaginal o cesárea), si el bebe es prematuro o no, la dieta (leche materna o de fórmula) o tratamiento con antibióticos antes de dar a luz. La microbiota en las edades más tempranas es crucial para el desarrollo de sistema inmune y metabólico.

¿Existe transmisión de la microbiota de la madre al feto?

La respuesta es sí. Se sabe que el meconio (primera defecación del bebé) presenta una microbiota diferente a las primeras heces que se excretan tras el nacimiento del bebé y tras las primeras ingestas de leche. Estos datos indican que sí existe una transmisión de la microbiota de la madre al feto puesto que el meconio se genera dentro del vientre materno. El meconio presenta un alto contenido en Firmicutes mientras que las primeras heces presentan más Proteobacterias. Todos los meconios analizados presentan una microbiota diversa independientemente del modo en el que nacieron los bebés.

Se sabe que la microbiota vaginal alcanza el útero por una ruta ascendente. Sin embargo, aunque los estudios indican que existe una transmisión de la microbiota intestinal de la madre al bebé, los mecanismos a través de los cuales lo logra no están claros.

Microbiota del bebé: parto vaginal *versus* parto por cesárea.

La primera exposición a microbios se produce durante el parto o inmediatamente después.

Parto vaginal

Los bebés que han nacido por parto vaginal están expuestos a la microbiota vaginal y fecal de la madre. Esta microbiota les puede llegar a acompañar durante sus 2 primeros años de vida. A través de esta vía están expuestos a *Lactobacillus* spp. (los más abundantes en la flora vaginal), así como *Bifidobacterium* spp. Durante los primeros días de vida hay un alto contenido de *Lactobacillus* spp. en el intestino del neonato probablemente debido a la colonización por la microbiota vaginal. También se encuentran bacterias anaerobias facultativas (*Enterobacteriaceae*) que se cree que provienen de la microbiota fecal de la madre. Los bebés nacidos por parto vaginal muestran una mayor similitud en las secuencias del rRNA del gen 16S respecto a su madre que los nacidos por cesárea hasta los 2 años por lo menos, particularmente respecto a los filos Firmicutes y Bacteroidetes.

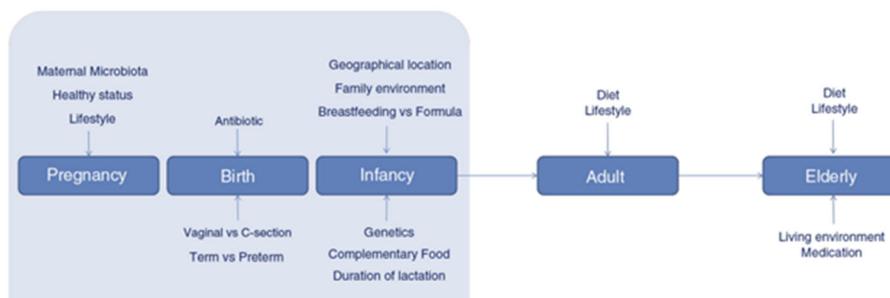
Parto por cesárea

Los bebés nacidos por cesárea no están en contacto con la microbiota vaginal ni fecal de la madre por lo que son colonizados por la microbiota de la piel y la del ambiente hospitalario. Hay estudios que sugieren que la microbiota de estos bebés puede estar alterada meses o incluso años. Se observa una disminución de la diversidad de microbiota respecto a los nacidos por parto natural y además un retraso en la colonización por Bacteroidetes.

Otra fuente de colonización es la que se produce por contacto con la piel. Las bacterias asociadas a la piel que pertenecen al género *Staphylococcus* que también están muy extendidas en las diferentes superficies de la mucosa humana, son uno de los primeros colonizadores del lactante. Con la edad desaparecen dejando paso a otras bacterias.

Etapa del desarrollo vital

La edad o la etapa del desarrollo vital también condiciona nuestra microbiota. Sin embargo, es difícil determinar cuándo cambia la microbiota de las personas a lo largo de la vida. Es decir, cuando cambia de niño a adulto y de adulto a anciano. Estas “fronteras” todavía no están bien establecidas. Algunos estudios indican que ancianos son aquellos mayores de 60, otros mayores de 65 y otros mayores de 70. Otros estudios hablan de niños menores de 20 años y en otros se considera adulto a partir de 18. Pero todos los estudios coinciden en que la microbiota intestinal va cambiando a lo largo de la vida y que hay diferentes factores que también condicionan esa microbiota más allá de la edad. Por ejemplo, no es lo mismo tener 20 años en Siberia que tenerlos en Nueva York o en Uganda. Además, el estilo de vida y los hábitos también cambian con la edad.



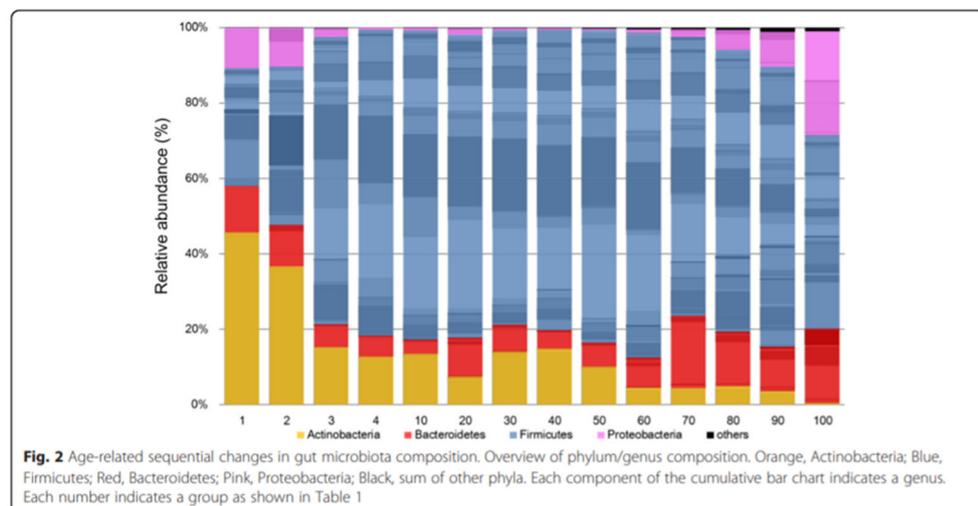
Si observamos la figura de más abajo que pertenece a un estudio realizado con sujetos de diferentes edades, en cuanto a la infancia, los niños amamantados

presentaron alto contenido en Actinobacterias, tras el destete y con la edad este contenido disminuyó. Firmicutes era la más abundante tras el destete. En la tercera edad, se observó un aumento de la abundancia relativa de Bacteroidetes y Proteobacterias en los sujetos mayores de 70 años. A medida que fue disminuyendo Firmicutes aumentaron las Proteobacterias. En la siguiente tabla se representan las edades reflejadas en la figura.

Table 1 Sample distribution

Group	Age		Number of samples	(Male/Female)
	Segmentation	(Mean \pm SD)		
1	Preweaning	(0.3 \pm 0.1)	14	(7/7)
2	Weaning	(0.8 \pm 0.4)	12	(6/6)
3	Weaned-3 years old	(2.4 \pm 0.6)	18	(10/8)
4	4–9 years old	(6.1 \pm 1.9)	14	(6/8)
10	10–19 years old	(14.1 \pm 3.6)	10	(7/3)
20	20–29 years old	(25.9 \pm 2.7)	40	(16/24)
30	30–39 years old	(33.9 \pm 2.3)	88	(45/43)
40	40–49 years old	(43.8 \pm 3.1)	34	(13/21)
50	50–59 years old	(53.3 \pm 2.6)	25	(12/13)
60	60–69 years old	(63 \pm 2.7)	28	(11/17)
70	70–79 years old	(76.8 \pm 2.1)	15	(5/10)
80	80–89 years old	(83.3 \pm 2.4)	48	(16/32)
90	90–99 years old	(94.2 \pm 2.7)	19	(4/15)
100	Over 100 years old	(101.3 \pm 1.8)	6	(0/6)
	Sum		371	(158/213)

The mean (\pm SD) age of the entire cohort was 44.3 \pm 28.6 years
Gut microbiota were analyzed for one sample per subject, except for two samples from one boy and one girl at preweaning and weaning and three samples from one girl at preweaning, weaning and 5 years of age



Bibliografía

1. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016 May 25; 16:90. doi: 10.1186/s12866-016-0708-5. PMID: 27220822; PMCID: PMC4879732.
2. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, Arp K, Watson RL, Sanders EAM, Fuentes S, Bogaert D. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun.* 2019 Nov 1;10(1):4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7. Erratum in: *Nat Commun.* 2019 Nov 25;10(1):5352. PMID: 31676793; PMCID: PMC6825150.
3. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado MC. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015 Feb 2; 26:26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050. PMID: 25651996; PMCID: PMC4315782.