

# La microbiota, forjando el órgano invisible.

Luna García-Parra Gil, Adrián López Catalina

**Resumen**—La colonización microbiana humana se inicia en el nacimiento y se sigue desarrollando hasta los tres años de edad, momento en el que la microbiota ya queda estabilizada. Durante este mismo período los niños sufren cambios que influyen en su estado de salud y sistema inmune. Cada vez son más las enfermedades asociadas a la disbiosis o desequilibrio de la microbiota temprana. En este artículo se recoge la descripción y función del microbioma intestinal en los primeros años de vida así como los factores determinantes en el desarrollo de cambios en el mismo y algunos de los avances recientes en el entendimiento del papel de la microbiota intestinal temprana en enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y asma entre otras. Se plasma por tanto también el estudio de la relación microbiota intestinal-sistema inmune para la prevención de enfermedades a edad temprana.

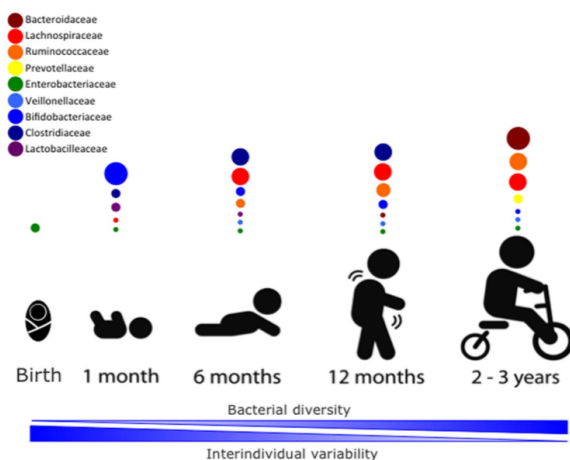
**Palabras Claves**— alergias, antibióticos, inmunología, neonatos, lactancia, tipo de parto, microbiota, microbioma.

Luna García-Parra Gil, Adrián López Catalina. Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Pablo de Olavide.

## 1. INTRODUCCIÓN

Una vez que nacen, los niños sufren una serie de cambios en sus intestinos muy condicionados por la colonización de microorganismos.

El intestino del recién nacido se coloniza en un principio por Enterobacterias y posteriormente al nacimiento las Estrictolas, bacterias anaeróbicas predominan en la comunidad microbiana. Ya durante el primer mes, toman fuerza las bifidobacterias, aunque con la introducción de alimentos sólidos en la dieta a los 4 meses aproximadamente supone un aumento en los niveles de especies clostridiales (Lachnospiracea, Clostridiaceae y Ruminococcaceae). La familia Ruminococcaceae continúa aumentando en los meses siguientes. Alcanzados los 3 años de edad la microbiota de un niño está compuesta en su mayoría por Bacteroidaceae, Lachnospiraceae y Ruminococcaceae, y se mantendrá más o menos estable hasta la edad adulta. (imagen 1)



**Imagen 1.** Etapas de la colonización microbiana del intestino del niño y el infante. Las familias bacterianas más abundantes aparecen representadas en círculos (cuanto mayor es el círculo, mayor es la abundancia relativa del taxón bacteriano representado).

En experimentos libres de gérmenes en modelos animales se ha demostrado que la colonización microbiana induce el desarrollo anatómico del epitelio intestinal y su patrón normal de microvellosidades, aumenta la tasa de renovación de las células epiteliales, y desencadena la maduración del tejido linfóide (inmunitario) asociado al intestino (GALT). A nivel funcional, los ratones libres de gérmenes no desarrollaban tolerancia oral y los tratados con antibióticos eran mucho más susceptibles a los patógenos intestinales [1]. Además, tras el tratamiento con antibióticos, varios modelos animales mostraron un fenotipo exacerbado o mejorado de enfermedades inmunes mediadas, entre las que se incluían asma y diabetes tipo 1 [2].

El comportamiento de los niños durante los 3 primeros años de vida conlleva una alta exposición a los microbios no siendo sorprendente por tanto que la microbiota en niños menores de 3 años sea más influenciada por factores ambientales que la microbiota del adulto. Los cambios en el estilo de vida, que incluyen una mejor desinfección, cesáreas, uso de antibióticos y vacunas, se encuentran entre algunos de los factores que pueden cambiar la microbiota y se están estudiando como posibles impulsores del aumento repentino en enfermedades inmunológicas en el mundo desarrollado. Se la alteración temprana de la microbiota puede favorecer el desarrollo de la enfermedad más adelante en la vida [3].

A continuación se exponen algunas de las novedades más destacadas en el estudio de microbiota durante los tres primeros años de vida, así como algunos factores prenatales, perinatales y postnatales que alteran el microbioma intestinal en la vida temprana. Se muestran también evidencias de que los cambios en la microbiota durante los primeros años de vida afectan el desarrollo de enfermedades intestinales y extraintestinales. [1]

## 2. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INFANTIL.

microbioma durante los primeros años de vida. Entre ellos podemos destacar:

### 2.1. Exposición prenatal

La construcción de la microbiota se inicia mucho antes del parto. Contrariamente a lo que se pensaba años atrás, el líquido amniótico no es estéril aunque la presencia de bacterias en él pueda estar asociada a un estado de enfermedad. Normalmente las bacterias también son detectables en el líquido amniótico y en las placentas de los bebés sanos, llegándose a encontrar en ambos phyla habituales de la microbiota oral como: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, y Fusobacteria.

Se conoce que antes de que la madre dé a luz, los microbios del líquido amniótico pueden llegar al feto puesto que el meconio tampoco es estéril.

Recientemente un estudio comparativo de la microbiota de meconio de bebés prematuros y de las microbiotas de la cavidad amniótica, vaginal y oral, por separado mostraba que la mayoría de superposiciones entre el meconio se daban a partir de conjuntos de datos amnióticos.

En cuanto a lo taxones bacterianos encontrados en el meconio de recién nacidos sanos se superponen con la microbiota intestinal adulta, habiéndose detectado Bacteriaceas (incluidas *Escherichia coli* y *Shigella spp.*), Enterococos, estreptococos, estafilococos (incluido *Staphylococcus epidermidis*) y bifidobacterias.

Se cree que las bacterias del intestino pasan al torrente sanguíneo para acabar llegando al útero, aun así sigue sin haber evidencia empírica de que esto sea cierto por lo que no se conoce realmente cómo estos microorganismos alcanzan el útero.

### 2.2. Tipo de parto. Natural vs cesárea

Aproximadamente un 25% de los niños que nacen en países desarrollados lo hacen mediante cesárea. Los patrones de colonización bacteriana temprana difieren en gran manera de la de los niños nacidos por parto vaginal. Se ha demostrado [4] que la primera microbiota está determinada por el tipo de parto, mostrándose que la microbiota intestinal de los recién nacidos es muy similar al tipo de microbiota a la que se enfrentan al nacer.

Mediante estudios de secuenciación de rRNA 16S se ha demostrado la similitud que presenta la microbiota intestinal del infante con la microbiota vaginal o de la piel de su madre dependiendo de su forma de nacimiento.

Los niños que nacen mediante cesárea presentan menos *Bifidobacterium* y especies *Bacteroides* que los niños nacidos mediante parto natural. La microbiota intestinal de infantes nacidos por cesárea es menos diversa a los 2 años que la del resto. Esto puede deberse a una colonización

Son muchos los factores involucrados en el desarrollo del retrasada de los intestinos por *Bacteroidetes* ya que los niños nacidos por cesárea no presentaron colonización por parte de estas bacterias hasta cumplir un año de edad. Estas diferencias no se ven tan claramente en niños prematuros.

Un tiempo de gestación más corto se asocia con una mayor prevalencia de *Clostridium difficile* y de especies de *Staphylococcus*. El tipo de parto tiene poco impacto en el desarrollo de la microbiota de bebés prematuros. También puede ser que los patrones de colonización difieran en estos bebés debido a un mayor uso de antibióticos en ellos.

Estas diferencias llevan al desarrollo de trastornos inmunológicos asociados al tipo de parto. El parto por cesárea está asociado con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal hasta los 14 años

Con el establecimiento de diferentes microbiomas intestinales entre los bebés nacidos por vía vaginal o por cesárea vienen en desarrollo subsecuente de varios trastornos inmunológicos asociados con el modo de nacimiento. Se comprobó [5] que el parto por cesárea está asociado con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal entre 0 y 14 años de edad.

La cesárea se asocia a la adiposidad a las 6 semanas de edad, relación que se ve aún más clara en niños nacidos de madres obesas. A los 11 años éstos presentan 1.83 más probabilidades de tener sobrepeso. Los niños nacidos por cesárea tienen más riesgo de desarrollar enfermedades celíacas. La disbiosis intestinal microbiana es la explicación más aceptada para la asociación del tipo de parto con estas enfermedades.

### 2.3. Lactancia natural vs alimentación artificial

La leche materna satisface los requerimientos nutricionales de los infantes y les otorga protección frente patógenos gracias a la transmisión de anticuerpos maternos (IgA) y otros factores antimicrobianos. La Organización Mundial de la Salud recomienda dar el pecho a los recién nacidos hasta los 6 meses para asegurar todos los beneficios nutricionales e inmunológicos.

Se han comparado los efectos de la leche materna y la leche industrial, probándose que la leche materna contiene su propio consenso microbiano que se transmite al niño junto con oligosacáridos no digeribles que promueven la proliferación de determinadas bacterias intestinales.

La transferencia bacteriana a través de la piel de la madre durante la lactancia es inevitable, pero cada vez son más los estudios que apoyan la hipótesis de la vía enteromamaria, que propone que las bacterias intestinales de la madre alcanzan las glándulas mamarias usando las células dendríticas y los macrófagos

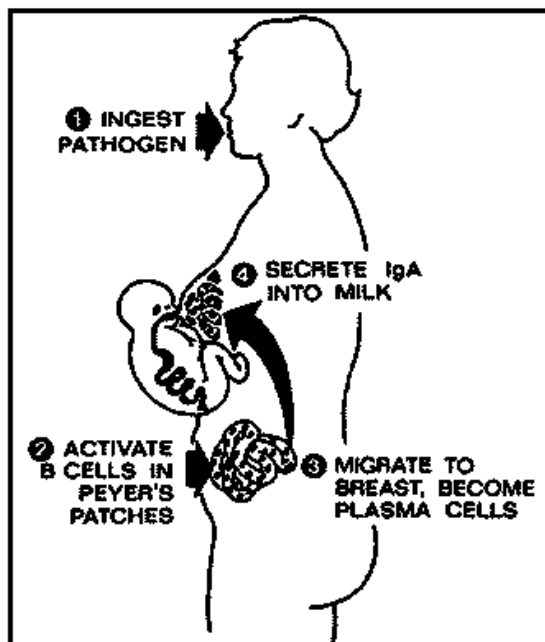


Imagen 2.- Se muestra la vía enteromamaria.

Esta hipótesis se ve reforzada por la identificación de bacterias asociadas a los intestinos que comparten las heces y la leche materna con las heces del neonato. Al comparar infantes alimentados con leche materna con infantes alimentados con leche industrial se ha comprobado que los que tomaban el pecho tendían a tener una población de la microbiota intestinal más uniforme. *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* tienden a dominar en estos infantes mientras que en los que tienen una alimentación artificial se encuentran más proporción de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterobacteria*, y *Veillonella* spp.

Actualmente se busca enriquecer la leche industrial con oligosacáridos de leche materna (HMOs) ya que están considerados como prebióticos que promueven el crecimiento y la proliferación de comensales beneficiosos para el recién nacido, por lo que se prevendría así una colonización de patógenos en el intestino.

Determinados tipos de poblaciones de bacterias asociadas a intestinos como *Bifidobacterium* spp. tiene agrupaciones de genes dedicadas al metabolismo de HMOs. Se ha probado in vitro en un estudio usando *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, y *Clostridium perfringens* que sólo *Bifidobacterium* spp. fue capaz de metabolizar de forma eficaz los HMOs. Además, el metabolismo de estos sustratos provocó una producción de lactato y ácidos grasos de cadena cortas que incrementan la acidez del entorno, un factor muy importante para la prevención de la colonización por patógenos.[6]

## 2.4. Antibióticos

Los antibióticos de amplio espectro son prescritos regularmente a niños de países occidentales para intentar protegerlos de enfermedades. Además de crear

resistencias, el uso de antibióticos puede estropear la ecología local de la microbiota intestinal y puede hacer al infante más proclive a contraer determinadas enfermedades.

Aunque la microbiota intestinal es bastante resistente a factores disruptivos como los antibióticos, su ecología puede verse gravemente cuando la exposición a los mismos es demasiado prolongada en el tiempo.

Esta disrupción combinada con el descenso de la diversidad microbiana en el intestino de los infantes puede promover la aparición de patógenos entéricos. Un estudio llevado a cabo en niños de 0 a 13 meses vinculó el inicio de infecciones de *C. difficile* con disrupciones en la microbiota causadas por antibióticos.[7]

El uso de antibiótico en estadios tempranos puede impactar significativamente al crecimiento de otros phyla bacterianos dominante en los intestinos. Los niños expuestos a ampicilina y gentamicina poco después del nacimiento tendían a albergar mayores proporciones de *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, y *Lactobacillus* que los niños

La exposición a antibióticos demasiado temprano puede llevar a que el niño sea más susceptible a otras enfermedades en etapas más tardías de su vida. Un tratamiento con vancomicina

Un estudio en humanos asocia el tratamiento con vancomicina con un aumento del ácido biliar y el metabolismo de la glucosa relacionado con el desarrollo de la obesidad [8]. Además, la terapia con antibióticos administrada a un modelo de adiposidad en ratones a temprana edad altera la abundancia relativa de poblaciones bacterianas en el intestino (107). También hay evidencia de que los antibióticos juegan un papel en el desarrollo de la EII en los niños. Shaw et al. descubrieron que el uso de antibióticos durante el primer año de vida era más común en aquellos con diagnóstico de EII [9].

Estos resultados sugieren fuertemente un vínculo entre el uso de antibióticos y el inicio de la enfermedad, pero se necesita investigación para comprender completamente el mecanismo por el cual la disbiosis microbiana inducida por antibióticos influye en el desarrollo inmune de la vida temprana

## 3. DISBIOSIS DE LA MICROBIOTA EN ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS

La alteración de cualquiera de los factores mencionados anteriormente puede desembocar en la disbiosis o desbalance del equilibrio de la microbiota.

### 3.1. Obesidad

En la obesidad, las investigaciones iniciales relacionaban la composición de la microbiota intestinal con la ganancia de peso, así como la proporción entre *Bacteroidetes* y *Firmicutes* con la habilidad de extraer energía de la dieta. Además, se ha probado en gemelos monocigóticos discordantes para obesidad que una transferencia de su microbiota a ratones libres de patógenos es suficiente para

explicar o intuir por qué no presentan los mismos atributos físicos como la altura, el peso y factores no genéticos.

Hay muchos niños han sido expuestos a antibióticos durante la niñez. Se han usado dosis sub-terapéuticas de diferentes clases antibióticos como promotores del crecimiento en los inicios de vida de los niños. Los mecanismos de estas dosis subterapéuticas no se conocían al completo hace unos años pero se ha visto que pueden llegar a alterar el microbioma intestinal, es decir un aumento de genes microbianos clave implicados en el metabolismo de carbohidratos

Los mecanismos que la microbiota usa para señalar un cambio en el metabolismo de su huésped incluyen la señalización a través de TLR5, el péptido glucagón-like (GLP)-1/2 y la mediación sistémica de los niveles de LPS. Por lo tanto, la función inmunológica está vinculada a la patofisiología de la obesidad. Esta enfermedad posee un componente inflamatorio que puede explicar el desarrollo de enfermedades metabólicas, reflejado en el aumento de los niveles de proteínas inflamatorias en el torrente sanguíneo, la secreción aumentada de adipocinas y la activación desregulada de leucocitos en varios tejidos, incluyendo el hígado y el cerebro. [10]

Como se discutió anteriormente, el modo de parto al nacer puede alterar la composición de la intestinal temprana en recién nacidos. Siendo la de los niños nacidos por cesárea más similar a la microbiota de la piel que a la vaginal.

En un estudio con niños obesos brasileños [11] los niños nacidos por cesárea presentaban un riesgo mayor de desarrollar obesidad en la adultez temprana que los nacidos por parto vaginal. De igual manera, los niños alimentados con leche en polvo en lugar de leche materna en los primeros 6 meses de vida presentaban el doble de posibilidades de desarrollar obesidad en un futuro.

Además de la ingesta nutricional, muchos niños habían tanto para crear ácidos grasos de cadena corta como para provocar cambios en el metabolismo hepático de lípidos y en el metabolismo del colesterol, llevando a una mayor adiposidad en modelos de ratones jóvenes. Por lo que podemos asegurar que una exposición a bajos niveles de antibióticos puede inducir leves cambios en el ecosistema microbiano, seleccionando un entorno más apto para los microorganismos que promueven la ganancia de peso. Estudios epidemiológicos conducidos en Estados Unidos demostraron [12] que existe una correlación entre los estados donde hay mayor uso de antibióticos en bebés y los estados donde los índices de obesidad son más altos.

#### 4. CONCLUSIÓN

El estudio y análisis de la microbiota suponen una nueva puerta hacia métodos de diagnóstico y tratamientos innovadores de enfermedades cotidianas. Hay claras evidencias de que la composición de la microbiota intestinal que se forja durante los primeros años de vida está muy relacionada no solo con el

desarrollo de enfermedades a temprana edad si no con la propensión de padecer algunas a largo plazo, por tanto la investigación de los perfiles metagenómicos y metabólicos correspondientes a la vida temprana y de los cambios microbianos asociados a la enfermedad pueden aportar información en la comprensión del rol de la microbiota en el proceso de la enfermedad, así como biomarcadores de la enfermedad antes de que se manifieste clínicamente.

Por su lado si se sigue constatando que el hecho de no nacer por parto natural, cesárea en este caso, nos predispone a desarrollar alergias, y otros tipos de inmunodeficiencias, obesidad y otras enfermedades podríamos conseguir erradicarlas no mediante la vacunación, sino mediante transplantes directos de microbiota o tratamientos con probióticos o prebióticos como los hmos.

#### 5. REFERENCIAS

- [1] Arrieta, M.-C., Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E. M., & Finlay, B. (2014). The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, 5(September),1-18. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
- [2] Rask C, Evertsson S, Telemo E, Wold AE. A full flora, but not monocolonization by *Escherichia coli* or *Lactobacilli*, supports tolerogenic processing of a fed antigen. *Scand J Immunol* (2005) 61:529-35. doi:10.1111/j.1365-3083.2005.01598.x
- [3] 8. Hara N, Alkanani AK, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, Frank DN, et al. Prevention of virus-induced type 1 diabetes with antibiotic therapy. *J Immunol*
- [4] Penders J, Stobberingh EE, Van Den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*(2007)62:1223-36. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01462
- [5] Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vazquez-Baeza Y, et al. Meta-analyses of studies of the human microbiota. *Genome Res*(2013) 23:1704-14. doi:10.1101/gr.151803.112
- [6] Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis* (2012) 18:857-62. doi:10.1002/ibd.21805
- [7] 77. Fernandez L, Langa S, Martin V, Maldonado A, Jimenez E, Martin R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* (2013) 69:1-10. doi:10.1016/j.phrs.2012.09.001
- [8] German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* (2008) 62:205-18. doi:10.1159/000146322 discussion 218-222,
- [9] Vrieze A, Out C, Fuentes S, Jonker L, Reuling I, Kootte RS, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol* (2014) 60:824-31. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.034
- [10] Gibbs BG, Forste R. Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity. *Pediatr Obes* (2014) 9:135-46. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00155.x
- [11] Riley LW, Raphael E, Faerstein E. Obesity in the united states - dysbiosis from exposure to low-dose antibiotics? *Front Public Health* (2013) 1:69. doi:10.3389/fpubh.2013.00069
- [12] Gibbs BG, Forste R. Socioeconomic status, infant feeding

practices and early childhood obesity. *Pediatr Obes* (2014)  
9:135-46. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.00155.x



**Luna García-Parra Gil y Adrián López Catalina**

Alumnos de 4º curso del Grado en Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide. Artículo realizado para la asignatura de Inmunología.