

INSTALACIÓN PERINATAL DE LA MICROBIOTA PARA EL DESARROLLO SALUDABLE

Dra. Constanza Soto Conti^a, Dra. Belen Ingrata^a

^a Medica Neonatologa, HMIRS

Enviar correspondencia a: csotoconti@buenosaires.gob.ar

DEFINICION Y CONTEXTO

La microbiota es el conjunto de microorganismos y sus genes (microbioma) presentes en un entorno definido.

El microbioma es el conjunto completo del hábitat que constituyen los microorganismos con sus genes y las condiciones ambientales exteriores.

La microbiota humana reside en diferentes nichos del cuerpo humano, como la piel, la boca, el intestino, el pulmón o la vagina, entre otros. Existen de 150 a 200 veces más genes en la microbiota de un individuo que en el conjunto de sus propias células, y, por cada una de estas, un número de 10^{14} bacterias.¹

En los momentos iniciales de la vida, el cuerpo humano es colonizado por microorganismos con los que convive y coexisten a lo largo del curso de vida con múltiples beneficios mutuos.

La microbiota intestinal es la más extensa en cuanto a concentración de microorganismos en el organismo humano. Está formada por una comunidad bacteriana compleja, dinámica y en equilibrio, que juega un papel fundamental en la salud, interviniendo en importantes funciones fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del

hospedador. Sin embargo, todos los órganos tienen su propia microbiota, incluso el SNC.²

El establecimiento de la microbiota, su modulación postnatal y sus metabolitos, influyen no solo a nivel local con respecto al microambiente intestinal, sino que también participan en la programación del sistema nervioso central (SNC) y del sistema inmunológico con posibles implicaciones estructurales y funcionales durante las ventanas de tiempo críticas del desarrollo, en etapas posteriores del curso de vida.

Las ventanas de tiempo críticas constituyen períodos sensibles a los estímulos ambientales. Estos tienen el potencial de seleccionar epigenéticamente, en el genoma heredado, qué genes se expresan en el fenotipo. Las ventanas de tiempo sensibles son una gran oportunidad para brindar los mejores estímulos que favorecerán la expresión de los genes más saludables. La ventana crítica de tiempo, de máxima sensibilidad en la vida de la especie humana, es la que se conoce como los Primeros Mil Días, desde la concepción hasta los dos años postnatales, e incluso más allá del segundo año, en el que ocurre la mayor velocidad de crecimiento de todo el curso de vida, y maduran las funciones neuronales, inmunitarias, endócrinas y los procesos metabólicos. Cuanto más saludables sean los estímulos, más saludable será la expresión génica. Por el contrario, cuando los estímulos no son favorables, se constituye el origen del desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).^{4,5}

Los avances científicos sustentan el concepto del Origen del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD por sus siglas en inglés), que implica que la susceptibilidad a las enfermedades y la salud de la descendencia se encuentra influenciada por factores perinatales (estímulos) que, a su vez definen, entre otros aspectos, las características de la microbiota en el momento de su establecimiento, en la ventana crítica de tiempo de los Primeros Mil Días.

El concepto DOHaD se inscribe en el enfoque de la definición de salud por Cursos de Vida, abordaje que la Organización Mundial de Salud y la Organización Panamericana de Salud consideran para el concepto de *salud*. El enfoque considera la forma en que la salud de un individuo, su comunidad, su entorno y otros factores, y las generaciones anteriores y futuras están interconectadas a lo largo de la vida. Sostiene que la *salud* es un recurso esencial para la producción y el mantenimiento de capacidades en individuos y poblaciones, que es una dimensión importante del desarrollo humano y que es clave un comienzo saludable en la vida. Cabe destacar que cuando las personas logran alcanzar su máximo desarrollo pueden prosperar y luego transformar la realidad del ambiente, las comunidades y las sociedades en las que viven.³

Este abordaje del concepto de salud proporciona estrategias de alto impacto en políticas, programas e *intervenciones* en salud pública. Esta última dimensión, las *intervenciones*, es en la que podríamos considerar a las mejores prácticas perinatales que, entre otros aspectos, fomentan y facilitan el establecimiento de la microbiota más saludable en las personas gestantes y recién nacidas, considerando el impacto que tendrá en la salud y la vida de cada individuo/a y en su descendencia.

Es en este marco en el que se inscriben las prácticas perinatales: en la mayor ventana de oportunidades, los Primeros Mil Días, para generar los mejores estímulos, entre ellos, aquellos que favorecen instalación de la microbiota. A su vez, los niños y las niñas que nacen en las mejores condiciones perinatales, se constituirán en futuros madres y padres saludables, que transmitirán a la siguiente generación sus características propias y las de su ambiente, entre ellas, la microbiota.

El ensamblaje de la microbiota intestinal al inicio de la trayectoria de vida postnatal varía de acuerdo a factores ambientales y parentales, tales como la genética del huésped y eventos tempranos de la vida que tendrán influencia epigenética, como la vía de parto,

la nutrición postnatal temprana, la salud mental, la activación del sistema inmunológico y la exposición a antibióticos. Una vez establecida, la microbiota se expande, se desarrolla de acuerdo con las necesidades del anfitrión a lo largo de la vida y regula numerosas funciones orgánicas.^{2, 10}

La “disbiosis” o alteraciones en el equilibrio, la composición y/o la función de la microbiota, genera el crecimiento de patógenos y la disminución de la diversidad microbiana. Como respuesta a esto, se produce inflamación de bajo grado que puede persistir de manera crónica y generar mayor riesgo de desarrollar ciertas ECNT como alergias, problemas inflamatorios intestinales, diabetes mellitus tipo 1, obesidad, en incluso trastornos neurológicos, cognitivos, del espectro autista y enfermedades mentales como ansiedad y depresión.⁶⁻¹¹

Al conocer las implicancias que la microbiota tiene para la salud, incluso a largo plazo, sumado al hecho de que el momento clave en su constitución sea el período perinatal (gestación, parto y período neonatal) supone una enorme responsabilidad y necesidad de compromiso de los equipos de salud que trabajan con estos cursos de vida para asegurar las mejores prácticas.

EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

El Eje microbiota-Intestino-Cerebro sería el mecanismo de comunicación mediante el que existe la interacción entre la microbiota intestinal con el SNC del huésped.^{12, 13}

Las vías asociadas en el intercambio recíproco de señales entre la microbiota del cerebro y la intestinal incluyen el nervio vago, el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, el sistema inmunológico, así como los neurotransmisores y metabolitos con propiedades neuroactivas producidas por la microbiota en los intestinos.^{11, 12}

Diferentes investigaciones estudian la relación entre esta comunicación dinámica entre la microbiota de estos órganos y el impacto en algunos trastornos gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable, en el estrés psicológico y la motilidad, la permeabilidad y la secreción gastrointestinal, en el efecto de la estimulación de fibras neuronales aferentes al intestino sobre ciertas psicopatologías y otras afecciones de salud mental, la cognición, el comportamiento y la obesidad.¹³⁻¹⁵

Los componentes nutricionales tienen un rol clave en estos mecanismos de comunicación. Al interactuar los nutrientes la microbiota, se liberan importantes moléculas secundarias que son absorbidas por el huésped y que regulan importantes procesos orgánicos. Por ejemplo, las fibras dietéticas prebióticas no digeribles que al ser fermentadas por la microbiota liberan metabolitos secundarios muy potentes como los ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato)¹⁶, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y modular el SNC^{17, 18} y el sistema inmunitario al regular las dendritas y la función de las células T, y al inhibir la producción de citoquinas que afectan el desarrollo cerebral.¹⁹

CONSTITUCIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL CURSO DE LA VIDA

Inmediatamente luego del nacimiento, los microorganismos, en su carrera constante por la colonización, llegan a todas las superficies y cavidades del cuerpo humano. En este contacto inicial se produce la primera activación masiva del sistema inmunológico. Desde este punto de vista, es crucial que ese primer estímulo que recibe el sistema inmunológico sea con microorganismos de la microbiota más saludable posible, a la que se accede al nacer a través del canal vaginal, del calostro y la leche humana y, más tarde, de la dieta y de la menor exposición posible a los antibióticos.¹

GESTACIÓN

Siempre se sostuvo que el proceso de colonización comenzaba al nacer. Sin embargo, el dogma de un entorno uterino estéril es cuestionado.²⁰

En la especie humana, el primer contacto con los microorganismos es a través de la microbiota de la persona gestante.

Algunas observaciones sugieren que la exposición microbiana puede comenzar antes parto, lo que permite la colonización del feto con los primeros microorganismos derivados de la microbiota materna. Un creciente cuerpo de evidencia científica proporciona indicios de presencia bacterias y su ADN, típicas del tracto intestinal (familias *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria*) en la placenta, el cordón umbilical, el líquido amniótico y el meconio en gestaciones saludables a término. Como vía de llegada de los gérmenes, se postulan la vía vaginal ascendente, la vía hematógena (por la que arribarían gérmenes desde el intestino materno) y a través del líquido amniótico.^{1, 10}

La hipótesis del útero como medio no estéril continua en estudio; los trabajos que hasta ahora la sostienen presentan limitaciones metodológicas, por lo que su

conceptualización, si bien es interesante y podría cambiar el paradigma de constitución de la microbiota humana, su comprensión se encuentra en etapas iniciales.^{1, 10}

Una intervención clave del equipo de salud en el control de la gestación son las recomendaciones nutricionales a las personas gestantes. Los nutrientes que son metabolizados en el intestino por la microbiota de la gestante pasan al feto a través de la placenta. Diferentes investigaciones estudian el alcance de estos metabolitos en el desarrollo de la descendencia.^{21, 22}

En una cohorte de gestantes con ingestas con alto contenido de grasas, se encontró escasa concentración del género *Bacteroides* en las heces de sus hijos/as. La baja concentración de *Bacteroides* se asoció a obesidad y alteraciones metabólicas en el adulto.²³

VIA DE NACIMIENTO

Diversos estudios han mostrado que existen cepas bacterianas específicas comunes entre el intestino de la gestante, la leche humana y el intestino de las personas recién nacidas, lo que indica la transmisión vertical de las bacterias.

La microbiota de la persona gestante y sus eventuales alteraciones podrían ser transferidas al feto durante la gestación e inoculadas cuando este atraviesa el canal de parto y es expuesto a la microbiota vaginal y/o a través de la lactancia, con el consecuente efecto en la salud a corto y a largo plazo.²⁴ Este constituye el primer momento que conduce a una extensa colonización de la microbiota del recién nacido.

Tras el nacimiento, el intestino neonatal es colonizado rápidamente por un conjunto de microorganismos, entre los que predominan enterobacterias y bacterias acidolácticas como *Lactobacillus spp*, que son posteriormente desplazados por bacterias anaerobias estrictas como *Bifidobacterium* y *Bacteroides spp*.²⁵

En los nacimientos por cesárea, la transmisión vertical de la microbiota materna se interrumpe; estos recién nacidos presentan una colonización compuesta predominantemente por bacterias de la piel y del medio ambiente,²⁵ desarrollan una microbiota de menor diversidad y riqueza,²⁶ con niveles más altos de *Staphylococcus* y niveles significativamente más bajos de géneros bacterianos esenciales para el desarrollo del SNC como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Bacteroides*.²⁵

El nacimiento por cesárea, según sea de emergencia o electiva, impacta de diferente manera sobre la microbiota. En las de emergencia el neonato suele estar parcialmente expuesto al canal vaginal en las primeras etapas del trabajo de parto y la microbiota puede ser más parecida a la composición de los bebés nacidos por vía vaginal, lo que no ocurre en las electivas o programadas.²⁷

Diferentes estudios demostraron relación entre el nacimiento por cesárea y obesidad²⁸, diabetes tipo 2 y trastornos inmunes, como asma y alergias, en la infancia y la vida adulta.²⁶ Una posible explicación de esta asociación podría ser la composición inicial de la microbiota luego de nacer por cesárea.

Aunque el nacimiento por cesárea tiene un impacto ampliamente conocido en la microbiota de las personas recién nacidas, su influencia exacta en la su conformación a lo largo de la vida sigue siendo bastante controvertida debido a factores de confusión (condiciones preexistentes como preeclampsia, emergencia o cesárea de emergencia o electiva y uso de antibióticos durante la cirugía) y por lo tanto requiere ser estudiado en mayor profundidad.²⁹

El parto vaginal facilita, aunque no de modo excluyente ya que en las cesáreas también es posible, el contacto piel a piel (CoPaP) de la persona recién nacida y la puerpera durante la primera hora postnatal. El CoPaP es clave para el inicio de la lactancia y otros múltiples beneficios entre los que cuentan la adquisición de la microbiota de la piel de

la puérpera, de la aréola y el pezón y del calostro deglutido en esos primeros minutos posteriores al parto.³⁰

LACTANCIA

La nutrición en la vida temprana juega un papel fundamental en la programación perinatal para todo el curso de vida de cada persona e incluso en la modulación de la microbiota en su descendencia.

Hay múltiples nutrientes con potencial epigenético que están presentes en la dieta o se producen a través del metabolismo microbiano en el intestino humano. Entre ellos, las vitaminas del Complejo B, los ácidos grasos de cadena corta y los polifenoles, que afectan la programación fetal-neonatal en el marco de las ventanas de tiempo sensibles del desarrollo.

Inmediatamente luego de nacer, las personas recién nacidas aspiran a recibir el calostro.³⁰ Este no es estéril: Cataldi y Müller, microbiólogos argentinos, describieron en 1947 la microbiota del calostro, en la que abundan las Bifidobacterias.³¹ Recientemente fue descrito el alto contenido de Archeas metanogénicas en el calostro humano. Estos microorganismos arcaicos están relacionados con la metanogénesis intestinal, proceso en el que optimizan la generación de energía al consumir los productos finales de la fermentación microbiana y el H₂ y al generar ATP y ácidos grasos de cadena corta. Las Archeas metanogénicas son características de individuos sanos y con índice de masa corporal normal. Su presencia en individuos obesos y desnutridos es significativamente menor. Dada la importante disponibilidad de Archeas en el calostro humano, los biólogos moleculares que estudian estas asociaciones, recomiendan que las personas recién nacidas accedan a la ingesta de este muy precozmente, *en su primera hora postnatal*.³²

La leche materna es una fuente de bacterias comensales, mutualistas y potencialmente probióticas que apoyan el proceso de la colonización intestinal neonatal. Tiene un ensamblaje microbiano dinámico, compuesto por más de 200 géneros diferentes de microorganismos asociados a la piel mamaria, al intestino materno y a otros de la cavidad oral de las personas amamantadas, incluidos lactobacilos, estafilococos, estreptococos y bifidobacterias. Se estima que un/a lactante que ingiere aproximadamente 500-800 ml de leche al día recibe entre 10^5 y 10^7 bacterias.^{11, 31}

La microbiota de la leche humana está influenciada por el índice de masa corporal, el peso y la dieta pregestacionales de la persona que amamanta, la etapa de la lactancia desde que fue instaurada luego del nacimiento, el modo de parto, así como la exposición a los antibióticos, el sexo del lactante y el método de expresión de la glándula mamaria.¹

11

La dieta de quien amamanta modifica la capacidad metabólica de la microbiota de su intestino y de su leche, que es la que posteriormente se siembra en el intestino del/de la lactante. Mientras se mantenga la lactancia, la microbiota de la leche humana es un suministro inagotable de bacterias colonizadoras para el intestino infantil. Estas ejercen sus efectos a través del eje intestino-cerebro en la modulación de las funciones intestinales, neurológicas y de comportamiento en la vida temprana y podrían, posiblemente, “imprimir” características al SNC y al sistema inmunológico a lo largo de la vida.³³

Además, la leche humana cuenta entre sus componentes a los oligosacáridos. Se describieron más de 200 moléculas de estos carbohidratos complejos, aunque se estima que existen más de mil formas diferentes.³⁴ Poseen muchas funciones biológicas, incluida la inmunomodulación al brindar protección contra bacterias y virus patógenos. Al llegar al intestino, tienen una acción prebiótica al ser fermentados por la microbiota.

De esta manera promueven en el crecimiento de bacterias beneficiosas, especialmente de *Bifidobacterias*.³⁵

CONCLUSIONES

Las perturbaciones que desafían el equilibrio de la microbiota en la relación huésped-anfitrión durante las ventanas críticas del desarrollo pueden alterar la homeostasis intestinal y las condiciones estructurales y funcionales en el SNC y en el sistema inmunológico.

Comprender el alcance de la relación entre la vía de nacimiento, la nutrición perinatal, el neurodesarrollo, el origen de las ECTN y la microbiota intestinal es de gran importancia para desentrañar los mecanismos de las enfermedades que se cree tienen sus orígenes en los primeros años de vida, aunque aún falte descifrar con mayor precisión los mecanismos a través de los que la microbiota es capaz de generar tanto impacto en el curso de vida humano.

Es preciso ensamblar las piezas que constituyen el eje microbiota-intestino-cerebro para, posiblemente, prevenir, diagnosticar y mitigar las condiciones que tienen sus raíces en los Primeros Mil Días, favoreciendo las acciones que permiten constituir la microbiota más saludable en los individuos.

Las decisiones del equipo de salud perinatal, brindar las mejores pautas nutricionales a las personas gestantes, privilegiar la vía vaginal para los nacimientos, facilitar la instalación precoz de la lactancia, brindar asistencia para su sostén, tienen trascendental importancia para el curso de vida de las personas recién nacidas, para su mejor desarrollo y el de su descendencia, para prosperar y transformar realidades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milani C, et al. The first microbial colonizers of the gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81 (4): e00036-17.
2. Ching J, Carpén N, Helve O, et al. Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach. *EBioMedicine* 2021; 69:103475.
3. Construir la salud a lo largo del curso de vida. Conceptos, implicaciones y aplicación en la salud pública. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021.
4. Robertson C, Manges A, Finlay B, et al. The Human Microbiome and Child Growth—First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol* 2019; 27: 131–147.
5. Cowan C, Dinan M, Cryan T, et al. Annual Research Review: Critical windows—The microbiota–gut–brain axis in neurocognitive development. *J Child Psychol Psychiatry* 2019; 61: 353–371.
6. Preston J, Reynolds L, Pearson K. Developmental Origins of Health Span and Life Span: A Mini Review. *Gerontology* 2018; 64(3): 237–245.
7. Li H, Ni J, Qing H. Gut Microbiota: Critical Controller and Intervention Target in Brain Aging and Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci* 2021; 25(13): 671142.
8. Torun A, Hupalowska A, Trzonkowski P, et al. Intestinal Microbiota in Common Chronic Inflammatory Disorders Affecting Children. *Front Immunol* 2021; 7(12):642166.
9. Ortega M, Fraile-Martínez O, Naya I, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Associated with Obesity (Diabesity). The Central Role of Gut Microbiota and Its Translational Applications. *Nutrients* 2020; 12(9):2749.
10. Ratsika A, Codagnone M, O'Mahony S, et al. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients* 2021, 13, 42.
11. Morais, L.H.; Iv, H.L.S.; Mazmanian, S.K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat. Rev. Genet.* 2020, 1–15.
12. Cryan, J, O'Riordan, K, Cowan C et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev* 2019; 99: 1877–2013.

13. Morais, L, Iv H, Mazmanian, S. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Genet* 2020; 1–15.
14. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry* 2018; 9: 44.
15. Cong X, Henderson W, Graf J, et al. Early Life Experience and Gut Microbiome: the Brain-GutMicrobiota Signaling System. *Adv Neonatal Care*. 2015 October; 15(5): 314–323.
16. Silva Y, Bernardi A, Frozza R, et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids from Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol* 2020; 11: 25.
17. Stilling R, Van De Wouw M, Clarke G, et al. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int* 2016; 99:110–132.
18. Fung T, Olson C, Hsiao E. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* 2017; 20: 145–155.
19. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451–455.
20. Stinson L, Boyce C, Payne M, et al. The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Front Microbiol* 2019; 10: 1124.
21. Kimura I, Miyamoto, J, Ohue-Kitano R, et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science* 2020; 367: 8429.
22. McDonald B, McCoy K. Maternal microbiota in pregnancy and early life. *Science* 2019; 365: 984–985.
23. Chu D, Antony K, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med* 2016; 8: 77.
24. Wang S, Ryan C, Boyaval P, et al. Maternal Vertical Transmission Affecting Early-life Microbiota Development. *Trends Microbiol* 2020; 28, 28–45.
25. Shao Y, Forster S, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nat Cell Biol* 2019; 574: 117–121.
26. Jakobsson H, Abrahamsson T, Jenmalm M, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559–566.

27. Fouhy F, Watkins C, Hill C, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nat Commun* 2019; 10: 1517.
28. Chu D, Ma J, Prince A, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* 2017; 23, 314–326.
29. Blustein J, Attina T, Liu M, et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes* 2013; 37: 900–906.
30. Consenso de la Primera Hora de Vida. Ministerio de Salud Argentina – Unicef 2022 <https://www.unicef.org/argentina/documents/consenso-la-primera-hora-de-vida>
31. Fernandez L, Pannaraj P, Rautavet S, et al. The microbiota of the human mammary ecosystem. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10:586667.
32. Togo A, Grine G, Khelaifia S, et al. Culture of Methanogenic Archaea from Human Colostrum and Milk 2019; *Sci Rep* 2019; 9(1):18653.
33. Horta B, De Sousa B, De Mola C. Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018; 21: 174–178.
34. Seferovic M, Mohammad M, Pace R, et al. Maternal diet alters human milk oligosaccharide composition with implications for the milk metagenome. *Sci Rep* 2020; 10, 22092.
35. Aakko J, Kumar H, Rautava S, et al. Human milk oligosaccharide categories define the microbiota composition in human colostrum. *Benef Microbes* 2017; 8: 563–567.