

## Microbiota autóctona

**Juan Evaristo Suárez Fernández:** Catedrático de Microbiología. Universidad de Oviedo. Asturias.

**Susana Redecillas Ferreiro:** Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

## DESCRIPCIÓN DE LA UNIDAD DIDÁCTICA

Se describen las características y funciones de la microbiota en el ser humano y cómo se produce la colonización microbiana en el recién nacido.

## OBJETIVOS DOCENTES

- Entender cómo se establece la microbiota humana.
- Conocer los factores que influyen en su desarrollo: tipo de parto, tipo de alimentación inicial, introducción de la alimentación complementaria, etc.
- Componentes fundamentales de la microbiota intestinal y su distribución a lo largo del aparato digestivo.
- Mecanismos de acción.

## CONCEPTOS GENERALES

Denominamos microbiota a la comunidad de microorganismos que colonizan un determinado medio ambiente, estableciendo relaciones entre sus componentes que conducen a un equilibrio dinámico entre todos ellos, que hace que permanezca prácticamente constante (homeostasis) en ausencia de factores alterantes externos.

Algunas microbiotas son bastante simples y en ellas suele haber especies claramente predominantes, mientras que otras presentan una enorme complejidad, con cientos de especies pertenecientes a familias e incluso a filos distintos. Ejemplos del primer caso son el mar abierto, en que predominan cianobacterias de los géneros *Synechococcus* y *Prochlorococcus* (que en conjunto generan casi el 50% de la materia orgánica del planeta a través de la fotosíntesis oxigénica) y la vagina, en la que los lactobacilos son mayoritarios durante la etapa fértil de la vida. Ejemplos de ecosistemas complejos podrían ser los suelos agrícola y forestal y el intestino grueso, en donde conviven bacterias, arqueas, protozoos, helmintos y sus correspondientes virus, además de, en el caso del intestino, los que tienen a los enterocitos como hospedadores.

Ahora bien, los componentes de las diversas microbiotas que se encuentran sobre y en las cavidades orgánicas de los animales no solo se relacionan entre sí, sino también con el organismo superior al que colonizan, hasta el punto de resultar imprescindibles para la viabilidad de este, como iremos viendo.

Esa vida en común de los componentes de las diversas microbiotas y de ellos con su hospedador, recibe el nombre de simbiosis. Las simbiosis pueden ser de tres tipos: parasitaria, comensal y mutualista, según que el hospedador salga perjudicado, le sea indiferente o resulte beneficiado de la asociación. El concepto de comensalismo es, en realidad, únicamente teórico, ya que, en la práctica, siempre existen consecuencias positivas o negativas de la asociación continuada entre un

microorganismo y su hospedador. Por eso, es un error hablar de microbiota comensal cuando nos referimos a la que ejerce un efecto mutualista, al igual que lo es denominarla flora, ya que no hay plantas con flores en nuestras cavidades.

El microbioma es el conjunto de todos los genes que albergan los componentes de una determinada microbiota. Es, en realidad, una manera de referirnos al conjunto de actividades metabólicas que dicha microbiota puede llevar potencialmente a cabo. Sin embargo, la presencia de un determinado gen no garantiza que tenga lugar la reacción enzimática catalizada por la proteína correspondiente, ya que eso depende, además, de los mecanismos regulatorios de la expresión que operen en ese ambiente determinado. Un error muy extendido es utilizar el término microbioma (conjunto de genomas) para referirse a los miembros de una microbiota (conjunto de organismos), lo que, no por frecuente, es más admisible.

## MICROBIOTA AUTÓCTONA

La microbiota autóctona está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y los conductos y cavidades del organismo que se comunican con el exterior. La relación es habitualmente mutualista, ya que los microorganismos encuentran ambientes a los que están bien adaptados y en los que se desarrollan óptimamente, a la vez que nos proporcionan una serie de ventajas que van desde la protección frente a la invasión por patógenos a la colaboración en la digestión de componentes de la dieta. Como consecuencia de esta relación mutuamente beneficiosa, nuestro sistema inmune no establece una estrategia para la eliminación de los componentes de la microbiota y la composición de las comunidades que encontramos en las diferentes localizaciones tiende a permanecer constante a lo largo del tiempo. Ahora bien, la simbiosis puede convertirse en parasitaria si concurren circunstancias especiales que permitan la colonización del medio interno, como traumatismos, disfunciones de la respuesta inmunitaria y enfermedades de base graves, en cuyo caso, los microorganismos de la microbiota pueden actuar como patógenos oportunistas y dar lugar a infecciones endógenas.

El conocimiento de la existencia de una microbiota asociada a nuestro organismo es muy antiguo. Así, en la década de 1880, Theodor Escherich realizó extensos estudios sobre la microbiota de las heces y su relación con la fisiología de la digestión, mientras que Albert Döderlein y Henry Tissier descubrieron, en la última década de ese siglo, los lactobacilos vaginales y las bifidobacterias del intestino de los lactantes respectivamente, habiendo postulado su papel preponderante en la protección de dichas cavidades frente a las infecciones.

Siendo esto así ¿cómo se explica el poco interés que despertaba la microbiota autóctona durante la mayor parte del siglo XX y la enorme atención que se le viene dedicando desde hace unos 25 años? Pues simplemente porque las tecnologías de identificación microbiana no eran capaces de poner de manifiesto a la mayoría de sus componentes, que se consideraban comensales y/o patógenos oportunistas, caso de las enterobacterias en el intestino grueso, a pesar de que existían evidencias del papel mutualista de la microbiota, derivadas del trabajo con animales axénicos (libres de gérmenes) que mostraba el desarrollo deficiente de su sistema inmunitario. Así pues, el interés actual por la microbiota radica en la introducción de nuevas metodologías de identificación, que han incrementado extraordinariamente nuestra percepción de su diversidad y del papel beneficioso que juegan sus componentes, lo que sugiere que podrían utilizarse en la prevención y tratamiento de procesos infecciosos, autoinmunitarios y metabólicos.

Clásicamente, el estudio de la microbiota comprendía la toma de muestras (orina, heces, esputos, diversos fluidos, etc.), su siembra en medios de cultivo, el aislamiento de los organismos presentes a partir de las colonias que aparecían en dichos medios y la identificación, basada en la determinación del tipo de estructura celular (observación y tinciones) y las propiedades fisiológicas (utilización de diferentes sustratos, resistencia a sustancias microbicidas, etc.). El procedimiento es extremadamente útil, de hecho, lo aplicamos desde que Robert Koch lo ideó en la década de 1870 para identificar microorganismos patógenos y es una de las razones fundamentales por la que la mortalidad asociada a procesos infecciosos pasó de ser más del 75% en su época a menos del 5% actual en los países desarrollados. Sin embargo, tiene una limitación importante. Es imprescindible que los organismos presentes en la muestra de partida se multipliquen en los medios de aislamiento inicial. Esto requiere que contengan los nutrientes esenciales en una concentración adecuada y que las condiciones de incubación sean las apropiadas. Ahora bien, la diversidad metabólica microbiana es muy grande y, en particular, para la mayoría de los microorganismos de la microbiota, el oxígeno es tóxico, hasta el punto de que se mueren durante la toma de las muestras, razón por la cual nos habían pasado desapercibidos.

Entre los años 1990 y 2000 se popularizó el uso de las denominadas técnicas genotípicas de identificación. En este caso, el trabajo se centra en determinados genes que son universales en un grupo microbiano y cuya secuencia aparece conservada en las distintas especies del grupo. Ahora bien, en dichos genes hay algunas variaciones que permiten diferenciar a unas especies de otras, de manera que, si se determina la secuencia de un determinado gen, se puede adscribirlo a una especie concreta. El ejemplo más representativo de gen universal es el correspondiente al ARN ribosómico 16S (16 rRNA), que se encuentra en la subunidad menor del ribosoma de la célula bacteriana, pero que no aparece en ningún otro tipo de organismo. En esta metodología se extrae el ADN presente en las muestras, de manera que obtendremos el ADN de nuestras propias células y el de los microorganismos presentes, incluyendo a bacterias, protozoos y virus. No es preciso que dichos microorganismos permanezcan viables y por tanto no hace falta evitar su contacto con el O<sub>2</sub>, porque, aunque se hayan muerto, siguen albergando su material genético. A partir de dicho ADN se puede proceder a amplificar la secuencia correspondiente al gen del 16S rRNA mediante PCR (un procedimiento que permite obtener millones de réplicas de cualquier segmento de ADN si se conoce la secuencia de los nucleótidos que lo limitan). En este proceso, el ADN humano, el de los protozoos y el de los virus no se amplifica, porque no poseen el gen del 16S rRNA; por tanto, este procedimiento es, también, un sistema de limpieza del ADN no bacteriano. Así se obtiene una mezcla de los genes del 16S rRNA de todas las bacterias de la muestra. A continuación, se obtendrán las secuencias de nucleótidos de cada uno de los genes amplificados y se compararán con las presentes en una base de datos que contiene las de todas las bacterias conocidas. Así se puede ir adscribiendo cada gen de la muestra a una especie bacteriana concreta. Esta metodología ha permitido establecer, por ejemplo, que la diversidad bacteriana del intestino grueso es unas 20 veces mayor que la que se había detectado con los métodos fenotípicos usados anteriormente y se han armonizado los datos de abundancia obtenidos mediante recuento de bacterias viables con los resultantes del conteo microscópico, que los sobrepasaban en, al menos, un orden de magnitud. También se han descubierto microorganismos pertenecientes a especies no descritas previamente como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* y *Roseburia intestinalis*, ofreciéndonos así una visión mucho más completa de nuestro propio microcosmos.

## COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA AUTÓCTONA

Como ya se indicó, la microbiota autóctona incluye miembros de todos los grupos taxonómicos superiores, incluyendo organismos acelulares como los virus y representantes de los tres grandes dominios: Archaea, Bacteria y Eukarya (Tabla 1). Esta gran diversidad se asocia con una enorme abundancia; se calcula que en nuestro cuerpo habitan unas  $10^{14}$  bacterias, lo que es unas tres veces más que las  $3,7 \times 10^{13}$  células que lo componen. A esto hay que añadir unos  $10^{13}$  hongos y un número indeterminado de arqueas y protozoos. Finalmente, se calcula que el número de bacteriófagos (virus bacterianos) podría exceder al de sus hospedadores en una proporción de 1 a 5. Estos datos son enormes y, por ello, difíciles de imaginar; posiblemente podríamos tener una visión más clara de lo que significan si tenemos en cuenta que el conjunto de la microbiota puede pesar unos 2 kg y que aproximadamente el 50% del volumen de nuestras heces corresponde a microorganismos intestinales.

Tabla 1. Diversidad taxonómica de los microorganismos que conforman la microbiota autóctona				
Dominio	Reino	Filo	Clase	Ejemplo
Archaea	Archaea	A.II. Euryarcheota	Methanobacteria	Metanógenos intestinales
Bacteria	Bacteria	B.XII. Proteobacteria	Gammaproteobacteria	<i>Escherichia</i> (intestino grueso)
			Epsilonproteobacteria	<i>Helicobacter</i> (estómago)
		B.XIII. Firmicutes	Clostridia	<i>Lachnospira</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> (intestino grueso)
			Bacilli	<i>Lactobacillus</i> (vagina, intestino delgado), <i>Staphylococcus</i> (piel), <i>Streptococcus</i> (boca)
			Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i> (intestino grueso), <i>Propionibacterium</i> (piel, intestino grueso), <i>Corynebacterium</i> (piel), <i>Gardnerella</i> (vagina)
B. XX. Bacteroidetes	Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> (intestino grueso)		
Eukaryota	Protista	Protozoa	Rhizopoda	Amebas comensales (boca, intestino)
			Mastigophora	<i>Giardia</i> (duodeno)
	Fungi	Ascomycota	Saccharomycetes	<i>Candida</i> (vagina, boca, intestino grueso)
		Basidiomycota	Exobasidiomycetes	<i>Malassezia</i> (piel)
	Animalia	Arthropoda	Arachnida	<i>Demodex</i> (ácaros de la piel)

Ahora bien, la presencia de representantes de todos los grupos taxonómicos principales en nuestra microbiota no significa que cualquier microorganismo pueda asentarse sobre nuestra piel y mucosas. Por el contrario, existe una clara adaptación que hace que cada uno de esos hábitats presente una comunidad microbiana característica. Así, por ejemplo, de los 22 filos de bacterias descritos en el manual Bergey (una especie de Biblia de la taxonomía bacteriana), solamente cuatro

están representados en nuestro organismo (Tabla 1). La situación es semejante cuando se consideran los otros grandes grupos taxonómicos. Aun así, se han detectado ya microorganismos pertenecientes a más de mil especies, lo que no es un número despreciable, pero que palidece cuando tenemos en cuenta que se calcula que, en la naturaleza, solo de bacterias, hay más de un millón de especies.

El proceso de adaptación por el que se establecerá la relación mutualista depende de ambos socios. En el caso de los microorganismos, deberán soportar las condiciones del ambiente en el que se van a establecer; por ejemplo, en la piel, el pH ácido, la sequedad, el efecto mutagénico de la radiación solar, la escasez de nutrientes, etc. También tendrá que aguantar las circunstancias que se encontrará en su viaje desde el exterior hasta su órgano diana; pensemos en los microorganismos del colon, que se verán sometidos al efecto bactericida de la lisozima de la saliva, la acidez estomacal, la bilis, las enzimas digestivas, etc. A todo ello habrá que añadir la competencia por el espacio y los nutrientes con otros componentes de la microbiota que asientan en el mismo hábitat. Ahora bien, nosotros somos los principales responsables del tipo de ambientes que se encontrarán los microorganismos; por lo tanto, los polimorfismos genéticos de los diferentes hospedadores también juegan un papel importante en la composición de la microbiota de ocupación. Así, por ejemplo, la grasa que se secreta en ciertas regiones de la piel promueve el establecimiento de organismos lipofílicos como *Malassezia* y algunas propionibacterias, la generación de acidez por parte de las células del ectocervix que sigue a la menarquia promueve la colonización vaginal por los lactobacilos, y los oligosacáridos de la leche humana (que no aparecen en la de ningún otro mamífero) promueven la colonización temprana del intestino por bifidobacterias. El estudio de este cúmulo de interacciones que se establecen entre la microbiota y los individuos colonizados por ella ha permitido enunciar tres corolarios:

- Existe una fuerte tendencia al mantenimiento de la microbiota presente en cada hábitat dentro de una misma persona. Incluso si se altera por motivos externos, hay tendencia a la recuperación de una microbiota semejante tras el cese de la causa de la modificación. Sin embargo, se observan variaciones significativas de las especies microbianas que albergan personas distintas.
- A pesar de ello, hay menor variabilidad entre las microbiotas que colonizan un determinado biotopo de personas diferentes que entre las residentes en distintas localizaciones del mismo individuo.
- A pesar de la gran variabilidad de la microbiota a nivel interindividual, las funciones que esta ejerce permanecen más o menos constantes en cada una de sus localizaciones en el organismo. Existe asimismo una redundancia funcional de los diversos miembros de la microbiota; es decir, que si un componente de la misma es eliminado, lo habitual es que otros lleven a cabo los procesos que aquel realizaba.

## LA MICROBIOTA POR TERRITORIOS

La microbiota se localiza exclusivamente sobre la piel y las mucosas que tapizan las cavidades que se comunican con el exterior, estando vedada su presencia en el medio interno, donde la presencia de microorganismos despierta, invariablemente, una respuesta inmunitaria destinada a eliminarlos. La microbiota presente en cada localización es característica de la misma y está adaptada a las condiciones que imperan en ella.

## La microbiota de la piel

La piel es la capa más externa del cuerpo; por lo tanto, es fácilmente colonizable por los microorganismos ambientales. Sin embargo, está, en general, seca, es ácida, sufre abrasiones continuas y los nutrientes son escasos, todo lo cual limita mucho los microorganismos que pueden establecerse sobre ella. Estas condiciones tan inhóspitas se atenúan en las glándulas sudoríparas y sebáceas y en los folículos pilosos, en los que hay más humedad y nutrientes.

Las bacterias constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, predominando las pertenecientes a los filos Actinobacteria (60% del total) y Firmicutes (25%). Las primeras están representadas por corinebacterias y propionibacterias, mientras que *Staphylococcus epidermidis* sería el representante casi exclusivo de las segundas. También aparecen hongos, principalmente del género *Malassezia* (que, como veremos, son beneficiosos, pero cuya proliferación excesiva es el origen de la caspa) y ácaros (arácnidos microscópicos) que viven en los folículos pilosos ([Tabla 1](#)).

La colonización de la piel no es uniforme. En las zonas más secas, como los antebrazos, la parte anterior de las piernas y el dorso de las manos, hay pocos microorganismos y, paradójicamente, la mayor diversidad, lo que sugiere contaminación continuada más que residencia estable. Los pliegues (ingles, axilas, espacios interdigitales, etc.) son las zonas más húmedas de la piel y en ellos predominan las corinebacterias y los estafilococos. En ellas existen unas glándulas especiales que segregan, además de sudor, un lubricante que evita el rozamiento entre los dos lados del pliegue. Esta secreción es utilizada como alimento por las bacterias predominantes en cada zona, siendo los productos de desecho resultantes los responsables de su olor peculiar. Por último, en las regiones sebáceas (el cuero cabelludo, detrás de las orejas, la cara, la espalda, etc.) predominan las propionibacterias y *Malassezia*, que degradan los lípidos presentes en el *sebum* y liberan ácidos grasos, contribuyendo decisivamente al pH ácido de la piel y en su protección frente al establecimiento de organismos patógenos.

## El aparato digestivo

Presenta multitud de conductos y cavidades, en cada uno de los cuales encontramos una microbiota característica ([Fig. 1](#)):

### **Boca**

En ella encontraremos bacterias, protozoos y levaduras. El papel mutualista de muchas de ellas es discutible; así, los estreptococos y algunas otras bacterias causan caries y otros problemas dentales, debido a que producen ácido que ataca el esmalte de los dientes. Las levaduras son responsables de las aftas que aparecen, con frecuencia, en la mucosa de las personas inmunodeprimidas.

### **Esófago**

No existe colonización permanente; el esófago es un conducto virtual (está colapsado por la musculatura que lo rodea para evitar regurgitaciones), por lo que la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él.

## **Estómago**

Fundamentalmente lactobacilos. La acidez estomacal es una barrera casi infranqueable para los microorganismos que ingerimos con la comida y la bebida, protegiendo así al intestino frente a las infecciones. La concentración de lactobacilos es tan baja que no se sabe si ejercen algún efecto mutualista significativo. Por otra parte, aproximadamente el 40% de la población alberga *Helicobacter pylori*, que se asocia a la producción de gastritis, úlceras pépticas e incluso algunos tipos de cáncer gástrico.

## **Intestino delgado**

En el duodeno la microbiota es escasa, aún permanece parte de la acidez estomacal y en él desembocan los conductos biliar y pancreático. La bilis es tóxica para muchas bacterias y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que podrían, literalmente, digerir a las bacterias que se establecieran allí. En el yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana, que está formada principalmente por lactobacilos. En el íleon la concentración y diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que tendremos en el intestino grueso.

## **Intestino grueso**

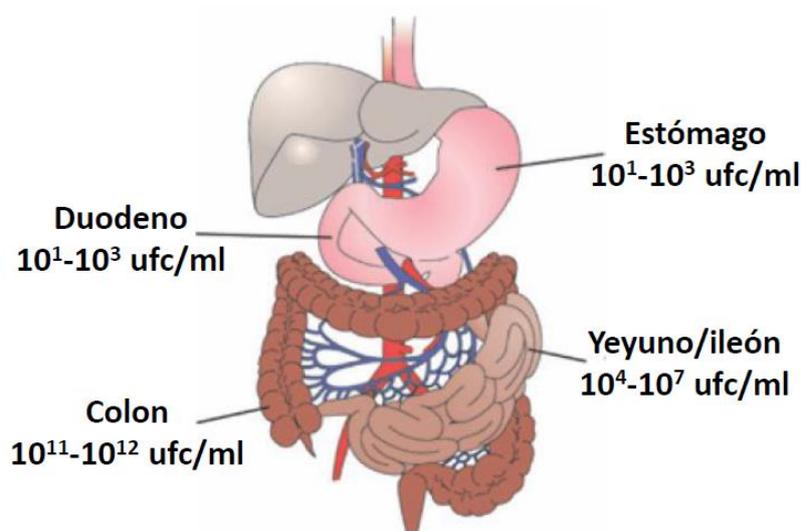
La densidad microbiana es enorme (Fig. 2A); está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos (Tabla 1). Además de una enorme densidad, existe una gran diversidad; se calcula que hay más de 500 especies ocupando ese hábitat, de manera que, en su conjunto, dan lugar a un ecosistema extraordinariamente maduro y, por tanto, resistente a la inducción de cambios desde el exterior; es lo que se denomina la homeostasis intestinal. Dentro de los grupos bacterianos que habitan en el intestino grueso, los más abundantes son los Firmicutes y los Bacteroidetes, que constituyen aproximadamente el 35% del total en cada caso, seguidos por las Actinobacterias, que serían algo menos del 10%. Los géneros más abundantes dentro de los Firmicutes son *Faecalibacterium* y *Roseburia*; al grupo de los Bacteroidetes pertenecen las bacterias de los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*, que son los más abundantes en el hábitat intestinal, siendo las Actinobacterias más frecuentes las encuadradas dentro del género *Bifidobacterium* (Fig. 2B). La inmensa mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas; es decir, obtienen la energía que necesitan a través de la fermentación o de la respiración anaerobia, siendo extremadamente susceptibles al oxígeno. Como ya se indicó, esta limitación las mantuvo en el anonimato hasta que se desarrollaron los métodos independientes de cultivo, que identifican a los microorganismos a través del análisis de la secuencia de nucleótidos de sus genomas.

## **¿Cómo se produce la colonización del aparato digestivo?**

Es posible que se inicie en el útero materno, porque se han detectado bacterias, aunque en muy baja concentración, en placenta, líquido amniótico y meconio. En cualquier caso, probablemente la primera exposición significativa del niño al universo microbiano ocurre durante el parto, como consecuencia de su contacto con la microbiota vaginal y la propia de la zona perineal. Esta colonización se ve favorecida por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis típicas de los recién nacidos. La evolución posterior de la microbiota va a estar muy ligada al régimen alimenticio del niño. Así, durante los primeros meses solo tomará leche, que promoverá el establecimiento de lactobacilos y bifidobacterias; los primeros porque metabolizan la lactosa muy

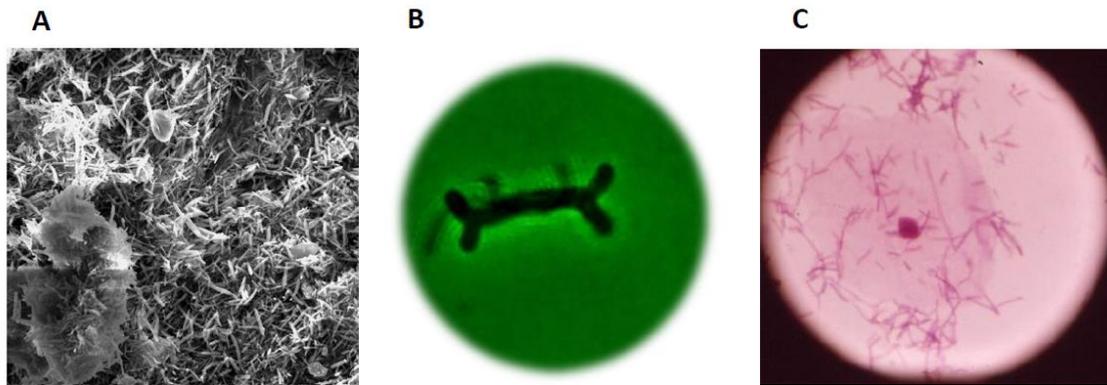
eficazmente y las segundas debido a que en la leche humana se encuentran una serie de oligosacáridos complejos que utilizan muy bien. Dichos oligosacáridos no se encuentran en la leche de otros mamíferos y no los podemos asimilar, por lo que parece que su función sería precisamente favorecer el establecimiento de las bifidobacterias en nuestro intestino. Esto explica por qué estas bacterias son escasas en las heces de niños alimentados con leche de fórmula, un hecho ya observado por Henry Tissier en 1900, quien lo relacionó, además, con la mayor morbilidad que presentan estos niños. El aporte continuado de microorganismos durante la lactancia materna, estimado en entre  $10^5$  y  $10^7$  bacterias/día, protege al niño frente a los procesos diarreicos inducidos por rotavirus y otros microorganismos patógenos y, a la vez, evita el contacto del recién nacido con organismos contaminantes de la leche de fórmula como *Cronobacter sakazakii*, una bacteria Gram negativa que se ha asociado a infección invasiva, generadora de meningitis y enteritis necrotizante en estos niños. Así pues, la potenciación de la colonización intestinal por una microbiota saludable se añade a la óptima composición en nutrientes y a la presencia de inmunoglobulina A (IgA) y otros factores inmunitarios, para atestiguar la superioridad de la lactancia materna sobre la alimentación artificial.

A los 5-6 meses de edad se inicia la toma de papillas de frutas, lo que supone el aporte de monosacáridos como la glucosa y la fructosa, pero también de polisacáridos como la pectina, lo que promueve la colonización por bacterias de la división Firmicutes y la diversificación del ecosistema intestinal. Entre unas dos semanas y un mes después se inicia la alimentación con purés de verduras, que contienen multitud de polisacáridos complejos y facilitan la llegada de los Bacteroidetes y el asentamiento definitivo de los Firmicutes. La adición paulatina de carne, yema de huevo y pescado a los purés provocaría la colonización por *Escherichia coli* y otras proteobacterias, de manera que, en el momento del cambio a una dieta adulta, ya estarían en el intestino todos los actores que determinarán el asentamiento de una microbiota madura y compensada, lo que ocurre, más o menos, a partir de los dos años de edad.



**ufc:** unidades formadoras de colonias o células viables.

**Figura 1.** Esquema del aparato digestivo, con indicación de las concentraciones de microorganismos presentes en cada parte del mismo. Imagen cedida por Claudia Herrera y Francisco Guarner, del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.



**Figura 2.** **A)** Aspecto de la mucosa del colon vista por microscopía de barrido. Imagen cedida por María Vicario y Francisco Guarner del Hospital de Vall d'Hebron de Barcelona. **B)** Micrografía óptica de células de *Bifidobacterium longum*. Nótese la morfología bifurcada que da nombre al género. Foto cedida por Patricia Ruas (grupo de probióticos del Instituto de Productos Lácteos de Asturias). **C)** Célula de la mucosa vaginal cubierta por lactobacilos. Imagen tomada de la tesis doctoral de Soledad Boris, Universidad de Oviedo.

## Microbiota del aparato genitourinario

Las diferencias anatómicas y fisiológicas del aparato urogenital de hombres y mujeres, obliga a que los tratemos por separado.

### **Hombre:**

La microbiota es escasa debido a que la orina lava la uretra periódicamente y a que el orificio de salida está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato excretor. Por eso las infecciones urinarias son infrecuentes en los hombres, salvo que haya circunstancias predisponentes como el uso de pañales; así, son relativamente comunes en ancianos y en niños pequeños, siendo este el único tramo de la vida en que la infección urinaria es más frecuente en varones que en mujeres.

### **Mujer**

Debido a la separación entre la uretra y la vagina, la orina no lava esta última cavidad, permitiendo así el establecimiento de una microbiota estable en ella. Esto la hace, al mismo tiempo, susceptible a la infección, fundamentalmente desde el tracto entérico, debido a la proximidad de la vulva y el ano. La vagina es, además, una estación intermedia que facilita el acceso de la microbiota intestinal a la uretra, hasta el punto de que, casi invariablemente, la infección de la vejiga urinaria viene precedida por la presencia del agente causal en la vagina. La corta longitud de la uretra facilita también la llegada de microorganismos indeseables a la vejiga y la producción de cistitis y otras afecciones renales.

Ahora bien, los microorganismos predominantes en la vagina cambian con la edad y la actividad endocrina. Así, en las niñas premenárquicas, el epitelio vaginal es fino y está bastante seco, lo que determina que la microbiota predominante sea la de la piel más un reflejo de la intestinal que contamina la zona perineal. Esta microbiota es transitoria, de forma que la colonización es permanente porque hay una fuente continua de nuevos microorganismos. La llegada a la pubertad, provocada por el inicio de la producción de estrógenos, va a generar un aumento del espesor del

epitelio vaginal y la secreción de un exudado que favorece la colonización por lactobacilos y, en menor medida, por *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* y otros, que pueden convertirse en patógenos si proliferan demasiado.

Las especies de lactobacilos más habituales en la mucosa vaginal son *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y *L. iners* (Fig. 2C). Los lactobacilos producen ácido láctico y agua oxigenada, que eliminan a los microorganismos de origen intestinal y controlan la densidad de los patógenos potenciales. Durante el embarazo se induce una cierta inmunosupresión para evitar el rechazo del embrión, que expresará antígenos paternos y, por tanto, extraños para el sistema inmunitario materno. Este efecto se ve compensado por el incremento de la concentración de IgA y de células fagocíticas y la disminución del pH vaginal, provocado por el incremento de la concentración de lactobacilos y de la acidez que producen, sobre todo durante el tercer trimestre del embarazo. La razón de estos cambios sería doble; por un lado, la protección de la mucosa vaginal y del feto frente al desarrollo de procesos infecciosos por vía ascendente y, por otro, la eliminación de posibles agentes nocivos que pudieran inducir patología en la madre (fiebres puerperales) o en el recién nacido (por ejemplo, meningitis por *Streptococcus agalactiae*), derivadas de la infección en el momento del parto. La menopausia provoca una gran disminución del exudado vaginal, de la densidad de los microorganismos residentes y el cambio de la microbiota predominante, que pasa a estar constituida por bacterias intestinales y de la piel, como ocurría durante la infancia. Como consecuencia, disminuyen las infecciones vaginales típicas y aumenta la patología urinaria, causada fundamentalmente por bacterias entéricas. Este efecto puede revertirse parcialmente con terapia hormonal, que mimetizará las condiciones de la vagina durante la edad fértil y conducirá, de nuevo, a la dominancia de los lactobacilos en la cavidad.

**La glándula mamaria** presenta una microbiota peculiar que procede de la contaminación de los conductos galactóforos por microorganismos de la piel como *Staphylococcus* y *Corynebacterium* (responsables de la mayoría de las mastitis) y del intestino. En este caso, se ha puesto de manifiesto una vía enteromamaria, por la que determinados grupos de células dendríticas captan microorganismos en el tracto entérico (principalmente bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Enterococcus*) y los transportan asociados a su superficie hasta la mama. Su concentración es muy baja, pero aumenta durante la lactación hasta aproximadamente  $10^3$  células/ml de leche, constituyendo así una fuente de microorganismos para la colonización temprana del intestino.

## BENEFICIOS ASOCIADOS A LA MICROBIOTA AUTÓCTONA

Los efectos beneficiosos de la microbiota autóctona son constantes y tan importantes que la vida de los animales pluricelulares sería imposible sin su concurso. Paradójicamente, eso hace que nos pasen desapercibidos. Existen dos grandes tipos de funciones que se benefician de la actividad de los organismos de la microbiota: el metabolismo y la protección frente a las infecciones. Dentro del primer grupo, coadyuvan con el anabolismo mediante el suministro de nutrientes esenciales y con el catabolismo, haciendo digeribles componentes de la dieta que, en principio, no lo son. La protección frente a las infecciones se articula en torno al antagonismo microbiano, por el que dificultan o impiden el asentamiento de los patógenos y a la diferenciación del sistema inmunitario.

## Suministro de nutrientes esenciales

Denominamos así a compuestos requeridos por nuestro organismo para su normal desenvolvimiento que no podemos sintetizar, por lo que han de ser suministrados en la dieta. Los principales son las vitaminas, nueve de los 20 aminoácidos que forman las proteínas y los ácidos grasos linoleico y  $\alpha$ -linolénico. Todos ellos son producidos por microorganismos indígenas y liberados, por ejemplo, tras su lisis, por lo que pueden ser absorbidos en las mucosas y se reducen las cantidades que se han de ingerir.

## Aprovechamiento de nutrientes no digeribles

De los múltiples glúcidos complejos que se incluyen en nuestra dieta, solamente tres, la sacarosa, la lactosa (no siempre) y el almidón, son digeribles por nuestras propias enzimas. El resto, como la celulosa y las pectinas de origen vegetal y los glicosaminoglicanos de la carne (heparán y condroitín sulfato entre otros) llegan al intestino grueso casi intactos. Allí son degradados por la microbiota autóctona que genera  $H_2$ ,  $CO_2$  y ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos últimos inhiben el crecimiento de organismos patógenos, son una fuente de energía fundamental para los enterocitos (principalmente el ácido butírico) y neutralizan los grupos amonio generados por desaminación de los aminoácidos y otros nutrientes. Por otro lado, incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua y, junto a los gases generados, aumentan el volumen de las heces, todo lo cual estimula el peristaltismo intestinal. Por último, el ácido acético y el propiónico van al hígado; allí, el primero es convertido en acetil coenzima A y se integra en el ciclo de Krebs y en las rutas de síntesis de lípidos, mientras que el ácido propiónico se incorpora a las rutas del catabolismo glucídico. Se postula que la microbiota colónica contribuye con más de 500 kcal diarias a nuestro metabolismo, siendo esencial su actividad en los países subdesarrollados, en los que la dieta suele ser muy rica en glúcidos complejos. Una prueba muy gráfica de la importancia de esta función es que los animales de laboratorio libres de gérmenes (nacidos por cesárea y mantenidos en un ambiente estéril) necesitan ingerir un 30% más de pienso que los controles con una microbiota normal para alcanzar un tamaño y peso semejante al de estos.

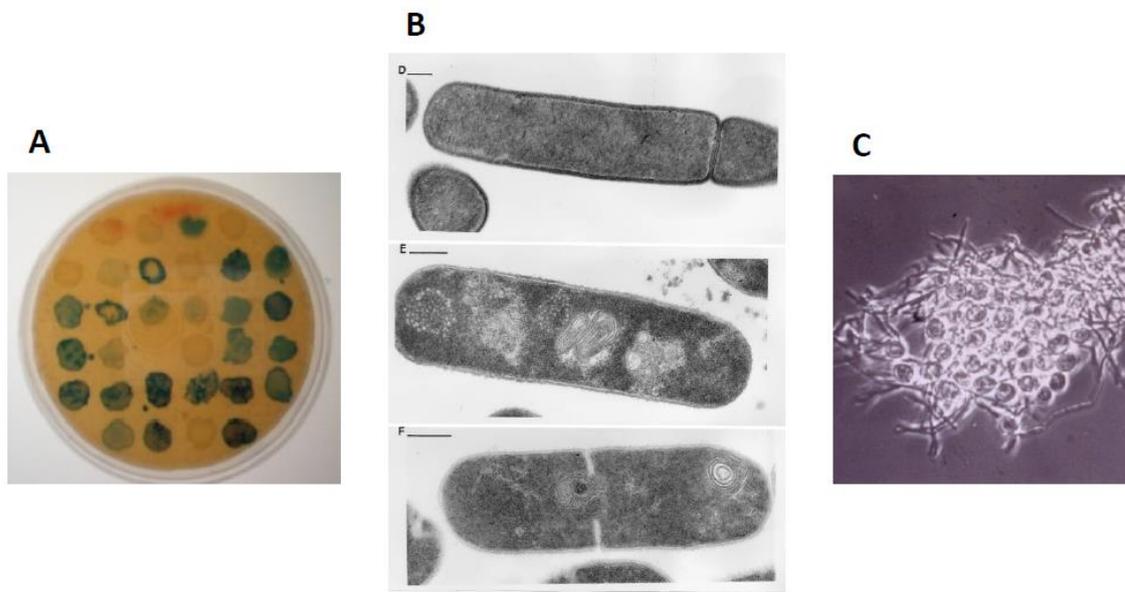
## Antagonismo microbiano

La capacidad de impedir el asentamiento de microorganismos foráneos, potencialmente patógenos, sobre nuestras mucosas se articula en tres mecanismos principales: la interferencia con la colonización, la producción de compuestos antimicrobianos y la coagregación con los patógenos.

- **Interferencia con la colonización:** el establecimiento de un microorganismo en una cavidad depende de su capacidad de adherirse al epitelio y de aprovechar las condiciones ambientales de la misma. La adherencia depende del reconocimiento específico entre moléculas superficiales del microorganismo (adhesinas) y del hospedador (receptores). Esto explica, en parte, porque determinados microorganismos aparecen en unas localizaciones y no en otras. El aprovechamiento del ambiente incluye la utilización eficaz de los nutrientes disponibles y la adaptación a las condiciones del mismo (pH,  $pO_2$ , etc.). La microbiota de ocupación está perfectamente adaptada a vivir en nuestras cavidades (Fig. 2A, 2C), lo que explica que el establecimiento de patógenos solo ocurra cuando se ha alterado la microbiota normal (por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos por vía oral) o se produce una

invasión extraordinariamente numerosa (caso del cólera o de las toxiinfecciones por *Salmonella*).

- **Producción de compuestos antimicrobianos:** las bacterias de la microbiota generan multitud de sustancias con capacidad antibiótica como los ácidos orgánicos y el agua oxigenada (Fig. 3A), que se obtienen por fermentación de los glúcidos, y las bacteriocinas (Fig. 3B), que son proteínas bactericidas que atacan a bacterias relacionadas con la productora. Dentro de ellas tienen especial interés una serie de péptidos producidos por bacterias Gram positivas, que forman poros en las membranas y/o inhiben la síntesis de la pared bacteriana.
- **Coagregación con los patógenos:** algunos miembros de la microbiota se pegan a los organismos extraños e impiden su unión a la mucosa (Fig. 3C); al mismo tiempo, la vecindad de ambos aumenta la efectividad de los compuestos antimicrobianos que pudiera producir el mutualista.



**Figura 3.** A) Colonias de lactobacilos vaginales en un medio de cultivo en el que los productores de agua oxigenada dan lugar a colonias oscuras. Tomado de la tesis doctoral de Rebeca Martín, Universidad de Oviedo. B) Micrografías electrónicas de células de lactobacilos antes (D) y 30 minutos después de añadirles plantaricina C (E y F), una bacteriocina producida por una cepa de *Lactobacillus plantarum*. Tesis de Beatriz González, Universidad de Oviedo. C) Coagregación de lactobacilos vaginales con células de *Candida albicans*.

## Desarrollo de la defensa orgánica frente a la infección

La microbiota induce tanto el desarrollo de la inmunidad innata como de la específica y lo hace a muy diversos niveles, como se ha comprobado, sobre todo, tras la comparación de animales axénicos con otros criados convencionalmente.

### Inmunidad innata

Los animales libres de gérmenes presentan vellosidades intestinales más largas y finas que las de los controles; sin embargo, las criptas son menos profundas, presentan una menor vascularización

y el número de células madre y caliciformes del tejido epitelial también lo es. Esto implica, por una parte, una menor capacidad de reposición del tejido y por otra, un menor desarrollo y densidad de la capa de moco que protege a la mucosa frente a la interacción directa con los microorganismos lumbinales. Igualmente, las uniones estrechas entre los enterocitos son menos ocluyentes, todo lo cual se traduce en que los animales axénicos presentan un efecto barrera deficiente.

También aparecen concentraciones menores de determinados factores antimicrobianos que forman parte de la inmunidad innata y que producen las células intestinales en respuesta a su interacción con la microbiota. Entre ellos tenemos péptidos antimicrobianos (defensinas y catelicidinas, que abren poros en las membranas microbianas de manera semejante a las bacteriocinas), ciertas ribonucleasas como la angiopoietina 4 y algunas lectinas. De hecho, se puede conseguir una normalización de las concentraciones poniendo en contacto a los animales axénicos con peptidoglicano o con lipopolisacárido purificados (los componentes más externos de la pared de las bacterias Gram positivas y negativas respectivamente).

### ***Inmunidad adquirida***

La microbiota promueve el desarrollo completo y la maduración de los órganos linfoides secundarios, incluyendo la pulpa blanca del bazo, las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos. Además, la falta del estímulo en animales axénicos provoca que no aparezcan en aquellos los centros germinales de proliferación de linfocitos B, que son los lugares donde tiene lugar la reordenación genética que da la especificidad a los anticuerpos que producen. Esto determina que los niveles de inmunoglobulina A sean alrededor de 50 veces menores que en animales criados normalmente. También se observan alteraciones en la generación de células asesinas naturales de diversas genealogías y en la correlación entre linfocitos T colaboradores y supresores (reguladores).

Esta falta de equilibrio de la respuesta inmune adquirida ha llevado a postular que la elevación de la incidencia de alergias y de enfermedades autoinmunes en los humanos, que se observa desde mediados del siglo pasado, sería una consecuencia de la alteración de nuestra microbiota de ocupación (disbiosis) provocada por una menor exposición a microorganismos clave (consecuencia de una higiene excesiva) y el uso de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones.

## **DISBIOSIS**

Denominamos así a la alteración continuada de la microbiota característica de un compartimento orgánico. Dicha alteración puede ser tanto cualitativa (especies distintas a las habituales y/o menor variabilidad) como cuantitativa (menor concentración y/o cambios en las proporciones relativas de los componentes de la microbiota). Como consecuencia, disminuirán sus efectos beneficiosos, lo que puede llevar a la aparición de patología. Dado que dichos efectos son más notables a nivel del intestino y la vagina, también los problemas asociados a las disbiosis ocurrirán, sobre todo, a esos niveles.

### **Disbiosis del tracto entérico**

Las disbiosis intestinales pueden tener dos orígenes principales: 1) nunca llega a establecerse una microbiota saludable y 2) la homeostasis intestinal previamente establecida se ve alterada.

La primera de las situaciones puede tener varias causas:

- El nacimiento por cesárea, que dificulta una adecuada colonización temprana del intestino y puede condicionar el establecimiento posterior de otros microorganismos.
- La lactancia artificial, que no promueve el asentamiento de las bifidobacterias.
- El estrés perinatal, que puede alterar las condiciones fisiológicas de las cavidades de tránsito y de la definitiva.
- Los tratamientos antimicrobianos para combatir infecciones en el recién nacido, que pueden favorecer el establecimiento de microorganismos resistentes en detrimento de los adecuados, que tienden a ser muy susceptibles a la presión antibiótica.
- La falta de exposición del niño a parte de los componentes de la microbiota como consecuencia de la vida en un entorno urbano y de la “higiene excesiva”.

La ruptura de la homeostasis intestinal también puede tener causas variadas, como los tratamientos con antibióticos, especialmente por vía oral; la ingesta excesiva de alcohol; las dietas inadecuadas, por ejemplo, con un contenido insuficiente de polisacáridos; etc.

Las consecuencias de las disbiosis intestinales serán fundamentalmente dos: una mayor susceptibilidad a las infecciones y alteraciones de la respuesta inmune. Dentro de las primeras tenemos las diarreas infecciosas y postantibióticas, que pueden causar problemas graves de deshidratación cuando ocurren en niños menores de dos años. La colitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile* se asocia también al consumo previo de antimicrobianos; en este punto hay que destacar que esta afección, que es difícilmente tratable con antibióticos, revierte rápidamente cuando se lleva a cabo la instilación de heces de una persona sana (trasplante fecal). Esta práctica es de riesgo, porque en las heces pueden vehicularse patógenos que pasaron desapercibidos y que podrían dar lugar a una infección oportunista. Para evitarlo, se está empezando a sustituir el trasplante fecal por una mezcla de varias decenas de especies bacterianas típicas del intestino sano, previamente aisladas y purificadas. Adicionalmente, existen una serie de alteraciones de la función intestinal, como el síndrome del intestino irritable, la distensión abdominal y la diarrea o estreñimiento funcionales, que no parecen tener una causa orgánica que las justifique, más allá de un gastroenteritis aguda previa (hasta el 35% de los pacientes desarrollan alguna de estas sintomatologías tras una infección por *Salmonella*, *Campylobacter* o norovirus, pudiendo llegar a ser el 15% de todos los afectados) o una alteración de las proporciones de los organismos de la microbiota colónica, especialmente la disminución de bifidobacterias y lactobacilos y/o un aumento de la relación Firmicutes/Bacteroidetes. Se postula que ambas causas podrían aumentar la percepción de incomodidad, que se implementaría mediante la interacción de metabolitos generados en esas condiciones con los centros nerviosos superiores.

Las evidencias de que las disbiosis dan lugar a respuestas inmunes aberrantes son menos claras, probablemente haya una cierta asociación que aún está por demostrar fehacientemente e incluso podría argüirse que las disbiosis no son la causa, sino la consecuencia de los procesos autoinmunes. En este campo tenemos dos tipos de patologías, las enfermedades inflamatorias intestinales y la atopia. Entre las primeras destacan la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. En ambos casos se postula una etiología multifactorial que comprendería una predisposición genética para producir

una respuesta inmune descompensada frente a una microbiota intestinal aberrante. Esta última podría estar relacionada con la administración de antibióticos en el caso de la enfermedad de Crohn (pero no en la colitis ulcerosa), ya que se constató un aumento del riesgo en niños que habían sido tratados, especialmente si lo habían sido varias veces, durante el primer año de vida. Los antimicrobianos más relacionados con el cuadro serían el metronidazol y las fluoroquinolonas, mientras que no se observó asociación con la administración de penicilina G pero sí de cefalosporinas.

Denominamos atopia a la hipersensibilidad que presentan ciertas personas frente a moléculas o situaciones que son inocuas para el resto. Presenta cuadros clínicos diversos como eccema, dermatitis atópica, asma y rinoconjuntivitis, cuya etiología se relaciona con la presencia de alelos HLA concretos (componente familiar) y se expresa mediante una hiperproducción de IgE. La implicación de la microbiota en su aparición sería una consecuencia de su influencia sobre las respuestas de los linfocitos T que regulan la producción de IgE y se basa en la coincidencia del gran incremento de las alergias con la introducción del uso de antibióticos en la práctica clínica y la disminución de la complejidad de la microbiota que se da en ambientes urbanos respecto a los rurales. Adicionalmente, existen datos epidemiológicos que indican que la administración de probióticos en el periodo perinatal podría prevenir el eccema, mientras que la administración de antibióticos aumentaría la frecuencia de asma alérgico.

También se han relacionado cambios de la microbiota intestinal con una serie de procesos patológicos que incluyen obesidad, diabetes de tipo I y II, celiaquía, artritis reumatoide e incluso autismo. Sin embargo, falta una demostración fehaciente de que los cambios de la microbiota observados en cada caso son patognomónicos y que representan una causa y no un efecto del problema concreto.

## Disbiosis vaginal

La vagina está sometida a cambios frecuentes que alteran su homeostasis y afectan a los lactobacilos residentes. Esto puede provocar patologías infecciosas como la vaginosis bacteriana, producida por *Gardnerella vaginalis* y a la que se asocian muchas veces *Mobiluncus mulieris*, *Atopobium vaginae* y otras bacterias indígenas del tracto genital y entérico. La candidiasis vulvovaginal es debida principalmente a la propagación excesiva de *Candida albicans*. Las infecciones del tracto urinario inferior, provocadas principalmente por enterobacterias, también podrían englobarse dentro de la patología asociada a la disminución de los lactobacilos vaginales, ya que la acidez que producen estos últimos actúa como una barrera en su migración desde el ano a la uretra. Esto explica la predominancia de la infección urinaria en mujeres posmenopáusicas y también la relación entre su reducción y el tratamiento estrogénico, que induce la recolonización de la mucosa por *Lactobacillus spp.*

Entre las causas que provocan la disminución de los lactobacilos vaginales están la descarga menstrual y el semen, que tienen pH neutro o ligeramente alcalino, lo que los hace tóxicos para los lactobacilos. Por otra parte, algunos microorganismos (*Gardnerella*, *Trichomonas*, etc.) pueden crear condiciones inhóspitas para los lactobacilos mediante la descarboxilación de aminoácidos, que origina aminas biógenas y CO<sub>2</sub>. Las primeras provocan un aumento del pH vaginal y el segundo genera anaerobiosis, lo que favorece la colonización por *Prevotella* y otros patógenos entéricos. A pesar de todas estas causas "naturales" de alteración del ambiente vaginal, existe una clara adaptación de los lactobacilos a las condiciones cambiantes de su hábitat, que hace que estas

variaciones sean, en general, asumibles y que se vuelva rápidamente a las condiciones de homeostasis responsables de la salud genital.

Ahora bien, existen múltiples prácticas, derivadas de nuestro estilo de vida, que pueden afectar a la salud vaginal: los dispositivos intrauterinos tienen cobre o plata, que son tóxicos para los lactobacilos, los espermicidas atacan a las membranas de los espermatozoides pero también a las de las bacterias, las duchas vaginales barren la microbiota normal, los agentes biocidas usados en el tratamiento de infecciones sistémicas y el cáncer exudan a la vagina (los lactobacilos son especialmente susceptibles a los  $\beta$ -lactámicos y una buena parte de los agentes antitumorales son activos frente a bacterias Gram positivas), la radioterapia induce mutaciones que pueden resultar letales para la microbiota y algunos alcaloides del tabaco son tóxicos, por lo que fumar provoca también un aumento de la frecuencia de vaginosis.

## EL MICROBIOMA HUMANO

Denominamos así al conjunto de los genomas de los microorganismos que forman parte de nuestra microbiota autóctona. Las funciones que ejerce la microbiota resultan ser esenciales para nuestra vida, razón por la cual, de manera poética, denominamos superorganismo al conjunto de los actores de esta relación mutualista y pangenoma al acervo génico común.

En principio, nuestra contribución al pangenoma es modesta; tan solo poseemos unos 25 000 genes, frente a los más de  $8 \times 10^6$  de nuestra microbiota. Bien es cierto que nuestro genoma da lugar a muchas más proteínas, entre otras razones, por la presencia de intrones (de los que carecen casi por completo las bacterias) y la capacidad de los RNA mensajeros de procesarse y empalmarse en diferentes puntos de su secuencia, dependiendo del tipo de tejido y las circunstancias fisiológicas en que se encuentre la célula. Un ejemplo de la enorme versatilidad que nos confiere el pangenoma sería el siguiente: el genoma humano tiene 20 genes con información para digerir glúcidos. *Bacteroides thetaiotaomicron* tiene 260 genes de función semejante, la mayoría encargados de degradar carbohidratos complejos, ¡y esta es solo una de las mil especies de la microbiota! En este punto hay que resaltar, además, que la diversidad microbiana es extraordinaria, podemos decir que las cepas de una especie de microorganismo pueden ser tan diferentes a nivel genético como organismos superiores de Familias distintas. Un nuevo ejemplo que ilustra este punto: los seres humanos tenemos casi un 40% de genes comunes con los nematodos (tipo *Enterobius vermicularis* o *Trichinella spiralis*). Aunque la diferencia es notable, no es mayor que la que tiene la cepa K12 de *Escherichia coli* (que se utiliza como bacteria modelo de estudio en los laboratorios) y la productora de la colitis enterohemorrágica.

Por último, el microbioma puede evolucionar con mucha mayor rapidez que el genoma de los organismos superiores, lo que es esencial para nuestra adaptación a nuevos ambientes. Las fuentes del cambio son la mutación-selección y la adquisición de nuevo material genético. La frecuencia de mutación es semejante en todos los seres vivos, pero la selección es muchísimo más rápida en los microorganismos, debido a que suelen tener ciclos de vida muy cortos. Adicionalmente, las bacterias pueden absorber ADN del ambiente (producto de la lisis de otras células) y existen múltiples sistemas de intercambio genético entre ellas, como los plásmidos, los bacteriófagos y los transposones, de manera que, si un determinado segmento de ADN contiene genes que confieren ventaja al organismo que lo ha incorporado, dichos genes tenderán a formar parte de su acervo génico. Un ejemplo ilustrativo podría ser el siguiente: el polisacárido principal de las algas pardas es el alginato. Casi ningún microorganismo terrestre lo puede degradar (nosotros, por supuesto

tampoco), pero sí lo hacen los que habitan en ambientes marinos, especialmente algunas flavobacterias. Ahora bien, se han aislado algunas especies de bacteroides intestinales (*B. clarus* y *B. eggerthii*) que degradan el alginato. Curiosamente, dichas especies se encontraron en el colon de japoneses. Como es sabido, los japoneses consumen muchas algas crudas y con ellas la microbiota asociada, que incluye flavobacterias. Esas bacterias se lisan en el tubo digestivo y liberan su ADN al medio. Se postula que un segmento de dicho ADN, conteniendo los genes de utilización del alginato, fuera internalizado por una célula de bacteroides intestinal, que adquiriría así la capacidad de aprovecharlo (de hecho, los genes de los bacteroides y las flavobacterias presentan secuencias semejantes). La dieta japonesa daría inmediata ventaja a ese bacteroides y a su hospedador, al permitirles aprovechar un componente abundante en la misma que hasta entonces les estaba vedado.

## PUNTOS CLAVE

- La microbiota autóctona está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y los conductos y cavidades del organismo que se comunican con el exterior.
- La relación es habitualmente mutualista, pero puede convertirse en parasitaria si el individuo presenta enfermedades de base graves; en ese caso los miembros de la microbiota pueden actuar como patógenos oportunistas y dar lugar a infecciones endógenas.
- La microbiota autóctona incluye a virus, arqueas, bacterias y organismos eucarióticos. Su composición tiende a ser estable en cada localización del organismo, pero varía mucho entre ellas. Existe también variación interindividual, pero las funciones que lleva a cabo son superponibles.
- El microbioma es el conjunto de los genomas de nuestra microbiota. Su diversidad génica es unas cien veces mayor que la nuestra y ha contribuido significativamente a nuestra adaptación a nuevos ambientes debido a su enorme plasticidad.
- La microbiota nos provee de nutrientes esenciales, hace aprovechables componentes de la dieta no digeribles, combate la infección por agentes patógenos y promueve el desarrollo de la inmunidad innata y adquirida.
- La alteración continuada de la microbiota (disbiosis) provoca una mayor susceptibilidad a las infecciones (por ejemplo, aumenta la frecuencia de diarreas y vaginitis).
- La disbiosis puede coadyuvar en la aparición de procesos autoinmunes como las enfermedades inflamatorias intestinales y la atopia, así como contribuir también a la aparición de otras patologías como las diabetes de tipo 1 y 2, la artritis reumatoide y la celiaquía.
- La microbiota autóctona está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y la de las mucosas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Suarez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. [Nutr Hosp. 2015;31:3-9.](#)
2. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. [J Am Acad Dermatol. 2013;69:143-55.](#)
3. Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Monograph Series. En: Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos [en línea]. Disponible en: <http://goo.gl/YCiUyG> [consultado el 26/10/2015].
4. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, *et al.* Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. [Nature. 2012;488:178-84.](#)
5. WGO handbook on gut microbes. En: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics [en línea]. Disponible en: <http://www.isapp.net/Portals/0/docs/handbook%20gut%20microbes.pdf> [consultado el 26/10/2015].
6. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patologías asociadas y perspectivas terapéuticas. [Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:160-7.](#)
7. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, *et al.* Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. [PLoS One. 2010;5:e10197.](#)
8. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: ¿who is out there and what do they do? [Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:104.](#)
9. Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. [Nat Rev Microbiol. 2012;10:323-35.](#)
10. Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming. [Pediatr Res. 2011;69:465-71.](#)
11. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. [Nat Rev Microbiol. 2013;11:227-38.](#)
12. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, *et al.* Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. [Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108:4578-85.](#)
13. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. [Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:11971-5.](#)
14. McLean MH, Dieguez D Jr, Miller LM, Young HA. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? [Gut. 2015;64:332-41.](#)

15. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. [Clin Exp Immunol. 2015;179:363-77.](#)
16. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, *et al.* Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. [Am J Gastroenterol. 2014;109:1728-38.](#)
17. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, *et al.* Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. [PLoS One. 2012;7:e37818.](#)