

1 **Título del proyecto**

2 **Influencia del estrés materno prenatal sobre la composición y estructura de**
3 **la microbiota intestinal infantil**

4

5 **Abstract**

6 The maternal prenatal stress has been frequently associated with child physical
7 development and health, as well as psychological functioning and behaviour. However,
8 the original mechanisms underlying relationships remain elusive. In this project we
9 review the literature and studies that research and support the hypothesis that there
10 are links, and new evidences suggesting a possible mechanism of relationship,
11 between maternal prenatal stress and babies development, focusing on the infant
12 intestinal microbiota and health, besides being a potential for bacterial interventions to
13 improve the health and development of the offspring in pregnant women with stress.

14

15 **Introducción**

16 El estrés materno prenatal está asociado con el desarrollo físico del bebé, así como
17 con el funcionamiento psicológico y conductual (*Zijlmans et al., 2014*). Estudios
18 prospectivos investigan el desarrollo de la microbiota intestinal como una vía potencial
19 entre el estrés materno prenatal y la salud infantil - la relación entre la microbiota
20 intestinal infantil, gastrointestinal y alérgica.

21 Hasta el nacimiento del bebé el tracto gastrointestinal es estéril. Casi inmediatamente
22 después de que un ser humano nace, lo hace un nuevo ecosistema microbiano, que
23 reside en el tracto gastrointestinal de esa persona. La microbiota intestinal infantil, en
24 comparación con la de un adulto, es más variable en su composición y menos estable
25 en el tiempo. En el primer año de vida, el tracto intestinal infantil progresa de
26 esterilidad a la colonización extremadamente densa, terminando con una mezcla de
27 microorganismos que es ampliamente muy similar a la encontrada en el intestino de
28 adultos ([Stark et al., 1982](#)). A medida que el tracto gastrointestinal neonatal se
29 inocula, principalmente en el parto a través del contacto de la microflora vaginal
30 materna; pero también fecal, a través de la piel humana de la madre y del medio
31 ambiente local donde nace (por ejemplo el contacto con trabajadores de la salud, aire
32 u otros recién nacidos) ([Borre et al., 2014](#); *Figura 1*); alteraciones en el ecosistema
33 vaginal pueden tener implicaciones importantes para el desarrollo neurológico de la
34 descendencia y el riesgo de enfermedad ([Jasaveric, et al., 2014](#)). El desarrollo de la
35 microbiota intestinal infantil estará influenciada por factores como el modo de parto
36 (vaginal/cesárea), la higiene, la etapa de desarrollo del tracto gastrointestinal
37 (prematura/término), el uso de antibióticos o el tipo de alimentación (pecho/fórmula)
38 ([Borre et al., 2014](#); *Figura 2*). La progresión temporal de este proceso, las fuentes de
39 los microorganismos que conforman el ecosistema, cómo y por qué varía de un niño a
40 otro, y cómo la composición de este ecosistema influencia la fisiología humana, el
41 desarrollo y la enfermedad, son aún poco conocidos. En este caso, hablamos de

42 alteraciones que se producen en el microbioma vaginal y los efectos posteriores sobre
43 el desarrollo bacteriano del intestino del recién nacido, la producción de metabolitos
44 neuromoduladores ([Jasaveric, et al., 2014](#); *Figura 3*), y el curso del desarrollo de la
45 regulación del estrés. A pesar de los avances en la comprensión de las funciones
46 mecánicas del medio materno en el desarrollo neurológico normal y patológico, no se
47 ha logrado un progreso significativo en el descubrimiento de biomarcadores y el
48 tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos. Esto es, en parte, debido a la
49 presentación multifactorial de las condiciones neuropsiquiátricas e incidencias de
50 enfermedades comunes, incluyendo disfunción crónica gastrointestinal. Se abre así
51 una ventana crítica para el desarrollo neurológico que se solapa con la colonización
52 microbiana del tracto gastrointestinal, es probable que las perturbaciones ambientales
53 podrán afectar de manera similar los dos sistemas.

54 En particular, el estrés materno durante el embarazo se ha asociado con una mayor
55 incidencia de trastornos en el neurodesarrollo y disfunción gastrointestinal ([Mawdsley
56 y Rampton, 2006](#) y [O'Mahony et al., 2009](#)). Entre los muchos efectos de mala
57 adaptación que exhibe en la madre, el estrés crónico durante el embarazo altera la
58 inmunidad vaginal del huésped y la composición de las bacterias residentes ([Wadhwa
59 et al., 2001](#)). El ecosistema vaginal es una comunidad dinámica que ha demostrado
60 ser sensible a una variedad de factores tales como la composición corporal, la dieta,
61 infecciones, tratamiento con antibióticos y el estrés, más adelante serán objeto de
62 estudio más detallado ([Borre et al., 2014](#)). La microflora vaginal materna se ingiere en

63 el intestino neonatal durante el parto, establecimiento la población microbiana inicial.
64 Por lo tanto, las perturbaciones en el ecosistema vaginal podrían tener consecuencias
65 importantes para el desarrollo de los hijos y el riesgo de enfermedad. Por ejemplo, la
66 disbiosis de la microflora vaginal puede afectar al conjunto microbiano del intestino
67 neonatal donde disminuyó la diversidad y la estabilidad de las poblaciones
68 microbianas, pudiendo promover la interrupción de procesos clave que participan en el
69 metabolismo de acogida, la función inmune, y el desarrollo neurológico (*Maslowski y*
70 *Mackay, 2011* y *Cryan y Dinan, 2012*). El eje estrés hipotalámico-pituitaria-adrenal
71 (HPA) puede ser particularmente sensible a disrupción microbiana intestinal como a su
72 desarrollo, que se superpone con la colonización inicial del intestino neonatal (*Borre et*
73 *al., 2014*). En un estudio realizado (*Zijlmans et al 2014*) los bebés de las madres con
74 alto estrés acumulativo (alta tensión y altas concentraciones de cortisol) durante el
75 embarazo tenían abundancias, significativamente superiores, de *Proteobacterial*
76 conocido por contener especies patógenas (relacionados con *Escherichia, Serratia* y
77 *Enterobacter*), y menores abundancias relativas de bacterias productoras de ácido
78 láctico (*Lactobacillus, Lactococcus, Aerococcus*) y *Bifidobacterias*, características de un
79 posible aumento de niveles de inflamación que persistió hasta el final del período de
80 seguimiento a las 16 semanas de edad (*Zijlmans et al. 2014*). Lo más sorprendente
81 fue que tal patrón de colonización se asoció con síntomas gastrointestinales
82 maternalmente reportados y reacciones alérgicas en el bebé. Los cambios en la
83 microbiota aparecen sorprendentemente universales, teniendo en cuenta que el

84 mismo patrón, un número reducido de *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*, se encontró en
85 monos rhesus prenatalmente expuestos a un tipo muy diferente de factor de estrés
86 (estrés acústico; *Bailey et al., 2004*).

87 En esta revisión, se discute la influencia de la transmisión microbiana materno-infantil
88 en la programación de los primeros años de vida, y la capacidad del estrés para
89 alterar este proceso. En concreto, vamos a destacar un posible papel mecánico del
90 microbioma intestinal neonato para contribuir al metabolismo de los nutrientes,
91 vinculando así mismo con el desarrollo del cerebro. Planteamos la comunicación
92 bidireccional entre el eje de HPA estrés y la microbiota intestinal, y consideramos la
93 implicación de principios de disbiosis microbiana durante ventanas críticas de
94 neurodesarrollo. Concluimos ofreciendo algunas perspectivas sobre la orientación
95 futura en este ámbito.

96

97 **Materiales y métodos**

98 La estrategia seguida para encontrar una relación entre el estrés maternal prenatal y
99 la microbiota infantil ha sido comenzando con relacionar la microbiota intestinal, su rol
100 y composición, con los factores que pueden modificarla, entre ellos los factores
101 psicosociales como el estrés. Una vez relacionado se ha buscado cómo se relaciona la
102 microbiota materna con la de su hijo, a través de qué vías, para finalizar viendo cómo
103 el estrés maternal afecta a la microbiota de su hijo y por lo tanto a su salud y
104 bienestar. La búsqueda ha sido intensiva en publicaciones especializadas en bases de

105 datos electrónicas: Elsevier, Scielo, Pubmed, Kargar, entre otras, profundizando en
106 estudios en animales, para finalizar en un estudio en humanos que muestra una
107 relación entre el estrés prenatal de la madre, y la microbiota intestinal infantil en los
108 seres humanos.

109

110 **Resultados y discusión**

111 ***La microbiota intestinal***

112 El cuerpo humano adulto típicamente comprende diez veces más células microbianas
113 que células humanas, en gran parte debido a la altísima densidad de microorganismos
114 que se encuentra en el tracto intestinal humano como parte de la microbiota intestinal
115 (normalmente 10^{11} - 10^{12} microorganismos/ml de contenido luminal) (*Palmer et al.,*
116 *2007*). El intestino humano contiene un vasto y complejo ecosistema microbiano, que
117 comprende principalmente bacterias, las cuales son mayoritariamente anaeróbicas
118 estrictas; y también hongos y virus (*Eckburg et al., 2005*), pero sólo las bacterias
119 serán consideradas en esta revisión. El tracto digestivo humano, conocido como la
120 microbiota, se compone de cientos de especies en cada individuo. Densidades
121 poblacionales microbianas en este complejo consorcio bacteriano alcanzan sus valores
122 máximos en el colon con 10^{11} bacterias por gramo de contenido (*Doré et al., 2010*).
123 Sin embargo, una descripción detallada de todas las bacterias intestinales no existe
124 por dos razones principales: la primera, menos del 30% de los microorganismos
125 pueden ser vistos y enumerados por observación microscópica (*Holdeman et al.,*

126 1975) y, en segundo lugar, porque mundialmente la diversidad de especies de
127 bacterias del comensal intestinal serían inmensas. A este respecto, el uso de
128 herramientas moleculares ha indicado que la mayoría de las especies dominantes
129 bacterianas observadas en la microbiota fecal de un individuo (aproximadamente
130 80%) son específicas de ese individuo (Mangin et al., 2004). Si la diversidad de
131 especies de la microbiota intestinal dominante da una huella fecal que es
132 esencialmente específica para cada individuo, la composición taxonómica (géneros y/o
133 grupos filogenéticos) destaca componentes consistentes que se encuentran en todos
134 los individuos. Algunos de estos taxones han sido conocidos durante mucho tiempo y
135 están representados por numerosas cepas de colección; otros se han demostrado
136 recientemente mediante enfoques moleculares y aún no se han cultivado. Géneros de
137 la microbiota fecal dominante de los adultos son *Bacteroides*, *Eubacterium*,
138 *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Bifidobacterium* (Eckburg et al., 2005). La contabilización
139 de microorganismos no cultivables ha refinado esta visión y lo ha emplazado a un
140 marco filogenético. Recientes avances en los análisis de metagenómica han
141 identificado comunidades microbianas no catalogadas previamente, y capturado una
142 representación más completa de la composición microbiana en el intestino (Dinan y
143 Cryan, 2012; Bendtsen et al., 2012). El phylum Firmicutes es siempre altamente
144 representado. Comprende la *Eubacterium rectal- Coccoides Clostridium*, a menudo el
145 más representado (14 a 31% del total de bacterias en función de los estudios)
146 (Rigottier-Gois et al., 2003; Sghir et al., 2000). Está compuesta de especies

147 pertenecientes a los géneros *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*. El
148 phylum Firmicutes también comprende el grupo *Clostridium leptum* con las especies
149 *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* y *R. flavefaciens*; este grupo es
150 también a menudo dominante (16 a 22% de promedio) (*Lay et al., 2005; Sghir et al.,*
151 *2000*). Bacteroidetes están representados por géneros relacionados con *Bacteroides*.
152 Ellos están siempre presentes y comparten el dominio con los grupos anteriores (de 9
153 a 42% de las bacterias totales de promedio). El *Actinobacteria phylum* es menos
154 detectado como dominante pero representa un pequeño porcentaje de las bacterias
155 totales. Se compone de bifidobacterias (0,7 a 10%) y las bacterias del grupo
156 *Collinsella-Atopobium* (0,3 al 3,7% de media) (*Harmsen et al., 2000*). Las
157 Enterobacterias se observan más aleatoriamente en los dos primeros registros de
158 población de la microbiota fecal (0,4 a 1%), similar a los lactobacilos y los
159 estreptococos (2%) (*Lay et al., 2005*). También, de vez en cuando, se encuentran
160 especies relacionadas con *Clostridium ramosum*, *Eubacterium cylindroides*,
161 *Phascolarctobacterium*, *Verrucomicrobium*, *Sporomusa*, *Selenomonas* o *Veillonella*.
162 Rasgos compositivos altamente conservadas de grupos filogenéticos y phyla, por un
163 lado, junto con especificidad de especies en el otro lado, sugieren que existe, por
164 motivos funcionales, un cierto grado de redundancia entre las especies, y que los
165 diferentes niveles de resolución proporcionan piezas complementarias de información.
166 Finalmente, las especies bacterianas observadas se asocian estrictamente con el
167 ecosistema intestinal. Este es el resultado de una larga coevolución con el huésped

168 (Ley et al., 2006), que ha sido confirmada por estudios de cross-asociación de la
169 microbiota del/con diferentes huéspedes (Rawls et al., 2006). La flora intestinal
170 humana se puede agrupar de acuerdo a estados de equilibrio o de simbiosis, de los
171 que han venido a definirse como "enterotipos" (Robles-Alonso y Guarner, 2013). Cada
172 uno de los grupos es diferenciable por la variación en cada uno de los 3 Géneros:
173 *Bacteroides* (enterotipo tipo 1), *Prevotella* (enterotipo tipo 2) y *Ruminococcus*
174 (enterotipo tipo 3). Esta categorización parece independiente de sexo, edad,
175 nacionalidad o índice de masa corporal. Estos hallazgos han sido descritos en el seno
176 del proyecto MetaHIT (Robles-Alonso y Guarner, 2013). La base para este
177 agrupamiento es desconocida, pero se especula que pudiera estar relacionado con
178 patrones dietéticos de larga evolución, ya que el enterotipo con predominio del género
179 *Bacteroides* ha sido asociado con dieta rica en proteínas y grasa, en contraposición al
180 enterotipo tipo 2 del género *Prevotella*, más asociado al consumo de hidratos de
181 carbono. En la actualidad, la reevaluación filogenética de la microbiota intestinal
182 humana ha sido esencialmente restringida a la fracción dominante. La habilidad para
183 aislar y cultivar microorganismos *in vitro* sigue siendo un paso clave en la construcción
184 del conocimiento, sobre todo teniendo en cuenta que la filogenia no proporciona
185 información sobre la actividad *in situ* de microorganismos. Este ecosistema microbiano
186 convive en una relación mutualista con su anfitrión humano y es reconocido por su
187 impacto en la salud humana y el bienestar. La microbiota intestinal sirve a su
188 hospedador para numerosas funciones importantes como la protección contra los

189 patógenos; la colonización por microorganismos comensales es una clave al desarrollo
190 inmune (*Souza et al., 2004; Duarte et al., 2004*) ejerciendo un papel directo en la
191 prevención de la colonización al mantener los patógenos en niveles de población que
192 les impiden expresar su virulencia (*Wells et al., 1988*); síntesis de vitaminas; el
193 procesamiento de nutrientes y contribución a la bioconversión de compuestos no
194 absorbidos; la estimulación de la angiogénesis; o la regulación de la acumulación de
195 grasa (*Bäckhed et al., 2004*) o la estimulación del desarrollo de la mucosa intestinal.
196 Está lista todavía no está completada, ya que este campo de estudio se expande,
197 descubriéndose continuamente nuevos roles y relaciones. Estudios en ratones
198 gnotobióticos, libres de microorganismos, han sido particularmente esclarecedores,
199 ilustrando el papel esencial de la microbiota gastrointestinal en el desarrollo normal
200 (*Xu et al., 2003*). Además, en numerosas enfermedades en adultos y niños se conocen
201 enlaces con la microbiota gastrointestinal, incluyendo, entre otras, el linfoma del tejido
202 linfoide asociado a la mucosa (*Lecuit et al., 2004*), la enfermedad inflamatoria
203 intestinal (*Seksik et al., 2003*), o la enterocolitis necrotizante (*Fell JM., 2005*).

204

205 ***El estrés como factor modificador de la microbiota intestinal***

206 La microbiota intestinal reside como una comunidad clímax, bastante estable, como
207 resultado de una serie de sucesiones ecológicas que implican la selección de las
208 especies mejor adaptadas para el nicho determinado (*Huffnagle G.B., 2010*). Esta
209 comunidad clímax es resistente, y resiliente, a las interrupciones a largo plazo en la

210 estructura de la comunidad (*Allison y Martiny, 2008*), pero algunos factores, como la
211 dieta (asociados también a cambios en el pH y el potencial redox) o el uso de
212 antibióticos, pueden causar alteraciones transitorias en la estructura de su comunidad
213 (*Antonopoulos et al., 2009; Dethlefsen et al., 2008*). También, los factores
214 estresantes psicosociales o la exposición a las hormonas neuroendocrinas, puede
215 afectar significativamente a la microbiota (*Bailey et al., 2010; Bailey y Coe, 1999;*
216 *Knowles et al, 2008; Lizko N.N., 1987; Lyte y Bailey, 1997; Tannock y Savage, 1974*).
217 Normalmente, estos factores modifican el pangenoma, que contiene el *core genome*
218 (que incluye todos los genes responsables de los aspectos básicos de la biología de
219 especies y los principales rasgos fenotípicos) y los genes prescindibles (que son
220 aquellos que contribuyen a la diversidad y ofrecen ventajas selectivas como la
221 adaptación a nuevos nichos, la resistencia a antibióticos o la colonización a un nuevo
222 huésped). Si bien, existe evidencia que sugiere que los cambios en la microbiota
223 intestinal reducen la resistencia al desafío de infecciones con patógenos intestinales
224 (*Bailey et al., 2010*), también se sabe que la alteración de las comunidades clímax de
225 microbiota es un factor que predispone a la translocación de las bacterias del lumen
226 de los intestinos al interior del cuerpo (*Berg RD, 1999*) donde pueden estimular al
227 sistema inmunológico (*Clarke et al, 2010; Kim et al, 2009*). Aunque la exposición al
228 factor estrés aumenta la translocación de la microbiota gastrointestinal a los órganos
229 linfoides secundarios (*Bailey et al., 2006*), la probabilidad de que los efectos inducidos
230 por factores estresantes- en la microbiota también influyan en la inmunomodulación

231 inducida por el factor de estrés- no ha sido probado. Recientemente, un estudio
232 (*Zhang et al 2012*) ha demostrado que existe una resiliencia estructural de la
233 microbiota, es decir, que existe la capacidad de recuperarse y volver en su estado
234 "normal" y de origen una vez eliminado el factor perturbador (por ejemplo el estrés).
235 Sin embargo, todo tiene un límite, y algunos autores han demostrado que
236 tratamientos prolongados con antibiótico provocan que la microbiota no vuelva más en
237 su estado basal y que sean necesarias terapias de restitución (*Dethlefsen y Relman,*
238 *2010*). Cuando las alteraciones en la composición y estructura del microbioma
239 intestinal llegan al 57% de toda la variación estructural en la microbiota, se puede
240 hablar de disbiosis (desequilibrio de la homeostasis), la cual puede afectar al
241 funcionamiento del ecosistema, al sistema inmune y a la resiliencia.

242 Como se ha explicado anteriormente, los factores estresantes psicosociales o la
243 exposición a las hormonas neuroendocrinas, pueden afectar significativamente a la
244 microbiota intestinal. Un sistema de comunicación bidireccional neuro-humoral,
245 conocido como el eje intestino-cerebro (*Collins et al., 2015*), integra al intestino del
246 hospedador con sus actividades cerebrales, comunicándose la microbiota intestinal con
247 el cerebro a través de este eje para influir en el desarrollo del cerebro y en el
248 comportamiento, pudiendo llegar a influir en un amplio espectro de enfermedades
249 como el síndrome del intestino irritable o trastornos psiquiátricos, por lo que la
250 microbiota puede tener efectos en el desarrollo y la funcionalidad del cerebro del
251 huésped (*Borre et al., 2014*). La noción de que el microbiota intestinal comensal

252 puede influir en el funcionamiento del cerebro tiene un origen clínico claro: la
253 observación que los antibióticos administrados por vía oral pueden revertir la
254 encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática descompensada (*Schiano, T.D.,*
255 *2014*). Además, trastornos psiquiátricos coexisten frecuentemente con afecciones
256 gastrointestinales comunes, tales como el síndrome del intestino irritable, y que se
257 asocian también con alteraciones de la microbiota intestinal (*Wu, J. C., 2012*). El eje
258 cerebro-intestino-microbiota es un sistema de comunicación e interacción que integra
259 señalización neural, hormonal e inmunológica entre el intestino y cerebro (*Mayer et*
260 *al., 2011*) y proporciona a la microbiota intestinal de una vía potencial a través de la
261 cual acceder al cerebro (Figura 4).

262 Este sistema de comunicación bidireccional microbiota intestinal - sistema nervioso
263 central (SNC), permite que el cerebro influya en funciones gastrointestinales así como
264 funciones inmunológicas (*Mayer et al., 2011*) incluyendo la modulación de la
265 producción de citoquinas (proteínas que regulan interacciones de las células del
266 sistema inmune) por las células de la mucosa del sistema inmune (*Tracey, K. J.,*
267 *2009*). Factores emocionales como el estrés pueden influenciar la aparición de
268 enfermedades gastrointestinales crónicas como la enfermedad de Crohn o colitis
269 ulcerosas vía el eje intestino-cerebro (*Mawdsley et al., 2005*), ya que el estrés influye
270 en la integridad del epitelio intestinal y altera la motilidad, secreciones y la producción
271 de mucina, alterando así el hábitat de las bacterias residentes y promoviendo cambios
272 en la composición o actividad microbiana (*Collins et al., 2012*). Adicionalmente, el

273 estrés induce la liberación de catecolaminas (neurotransmisores: adrenalina,
274 noradrenalina y dopamina) en el intestino, lo que puede influir en la comunidad
275 microbiana al interferir con señalización interbacterial, así como, con la expresión
276 genes de virulencia bacteriana (*Freestone, et al., 2008*).

277 En modelos animales, donde se examinó el estrés crónico adulto, se encontraron
278 cambios en la programación a largo plazo en el eje de estrés HPA (*Bailey et al., 2010*).

279 Además, el agotamiento por estrés de los *Lactobacillus* se asoció con un aumento de
280 la translocación de la microflora cutánea derivados a los ganglios linfáticos inguinales
281 y mesentéricos (*Bailey et al., 2010; Bailey et al., 2006*). Aunque el significado

282 mecanicista de la translocación de bacterias en estos órganos linfoides en la
283 reprogramación del eje HPA no está claro, el SNS y la inervación noradrenérgica de
284 órganos linfoides desempeña un papel crítico en la modulación neuroimmune del eje
285 HPA (*Elenkov et al., 2000*). Además, la microbiota intestinal también influye en la

286 activación inmune en lugares más allá de la vía gastrointestinal, y podría influir en la
287 susceptibilidad del huésped a las condiciones inmunes mediadas por tales, como la
288 diabetes, la artritis y encefalitis (*Salzman NH, 2011*). La integridad del sistema inmune

289 adaptativo, y de las respuestas de los linfocitos T, en particular, son cruciales para el
290 aprendizaje normal y la memoria en estudios realizados en ratones (*Derecki et al.,*
291 *2010*). Citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo interleukin4 (IL4) e interferon, han

292 sido implicados en una gama de trastornos psiquiátricos, incluyendo depresión (*Lotrich*
293 *FE et al., 2011*), y estudios en animales (*Desbonnet et al., 2008*) y humanos

294 (O'Mahony et al., 2005), han demostrado que la manipulación de la composición de la
295 microbiota intestinal influencia los niveles de citoquinas sistémicas. Es posible, por lo
296 tanto, que las alteraciones en la microbiota intestinal influya en el comportamiento
297 influenciando los niveles de citoquinas en la circulación sistémica y el cerebro (Collins
298 et al., 2012).

299 Los modelos animales de estrés materno han proporcionado información sobre la
300 programación a largo plazo de los resultados de la descendencia, pero la
301 caracterización del papel del estrés materno en los patrones de colonización
302 bacteriana y la programación de los primeros años de vida es sólo aún emergente
303 (O'Mahony et al., 2009; Bailey et al., 1999 y Bailey et al., 2004). Aunque los
304 mecanismos subyacentes siguen sin estar claros, un número creciente de estudios
305 vinculan el estrés prenatal materno, y durante la lactancia si el bebé recibe el pecho,
306 con el desarrollo infantil y la salud física y el funcionamiento psicológico y la conducta.
307 El estrés durante el embarazo predispone al parto prematuro y bajo peso del bebé al
308 nacer (Mulder et al., 2002 y Beydoun et al., 2008), asma (Cookson et al., 2009) y
309 enfermedades de la piel (Beijers et al., 2010). En cuanto a funcionamiento psicológico
310 y la conducta, los hijos de madres estresadas prenatalmente a menudo muestran más
311 impulsividad, problemas de ansiedad, y peor desarrollo cognitivo y psicomotor
312 (Beydoun et al., 2008). Recientemente, el desarrollo de la microbiota intestinal infantil
313 ha sido propuesto como un posible factor subyacente de los vínculos entre el estrés
314 prenatal materno y desarrollo infantil (Beijers et al., 2014). El estrés materno durante

315 el embarazo se ha demostrado que altera la composición microbiana del intestino de
316 la descendencia (*Bailey et al., 2004*). Macacos rhesus embarazadas fueron expuestos
317 a estrés por sobresalto acústico durante un período temprano de la gestación (a los
318 50-92 días) o tardío (a los 105 a 147 días) y luego se caracterizó la microbiota
319 intestinal de la descendencia después del nacimiento a los 2 días y 2, 8, 16, y 24
320 semanas. La descendencia expuesta al estrés gestacional temprano exhibió
321 agotamiento de *Lactobacillus*, mientras que la expuesta en el periodo tardío el
322 agotamiento fue en *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, lo que sugiere una especificidad
323 temporal del impacto del estrés sobre la microbiota. Los bebés expuestos a estrés
324 durante la gestación también mostraron una colonización subclínica con el patógeno
325 oportunista *Shigella flexneri* durante las primeras 24 semanas de vida. El papel de la
326 microbiota intestinal temprana en la programación del desarrollo neurológico y el
327 riesgo relacionado con el estrés y la resiliencia se ha establecido, en gran medida,
328 mediante el uso de ratones libres de gérmenes (GF) nacidos y criados en condiciones
329 axónicas, desprovistos de todo microorganismo. Por ejemplo, la exposición de ratones
330 GF macho y hembra a la moderación de estrés se asoció con perfiles aberrantes de
331 ACTH y corticosterona, regulación a la baja factor neurotrófico derivado (BDNF)
332 expresión en el hipocampo y receptor de glucocorticoides y *N*-metil-D-aspartato
333 subunidad del receptor 2a (NR2A) expresión en la corteza (*Sudo et al., 2004* y *Clarke*
334 *et al., 2013*). Sin embargo, cambios similares no se observaron tras la restricción de
335 ratones convencionales alojados lo que sugiere que la ausencia de tempranas

336 influencias de la microbiota subrayan la capacidad de respuesta en la edad adulta.
337 Además, la mono-asociación con *Bifidobacterium infantis*, una bacteria comúnmente
338 aislada del intestino neonato, rescató parcialmente la activación estrés HPA, y los
339 ratones gnotobióticos reconstituyeron con microbiota normal libre de patógenos
340 específicos mostrando una disminución de comportamientos similares a la ansiedad
341 (Sudo et al., 2004 ; Clarke et al., 2013 y Nishino et al., 2013). Además, en ratones
342 adultos un factor de estrés social (por ejemplo, los trastornos sociales) provocó una
343 disminución en la abundancia relativa del género *Bacteroides* junto con un aumento en
344 la abundancia relativa del género *Clostridium* (Bailey et al., 2011). Se sabe que la
345 microbiota intestinal juega un papel importante en la maduración de tracto
346 gastrointestinal del bebé, la inmunidad, el metabolismo, así como el sistema
347 hipotalámico-pituitario-adrenal (Sudo et al., 2004; Dimmitt et al., 2010 y Bäckhed F.,
348 2011). Una adquisición aberrante de las bacterias intestinales o una reducción de la
349 complejidad de la microbiota pueden retrasar la maduración inmunológica o alterar el
350 desarrollo de los sistemas inmunes y respuestas al estrés (Sudo et al., 2004,
351 Adlerberth et al., 2009 y Sekirov et al., 2010). Como hemos visto, colonización
352 bacteriana del intestino del bebé se piensa comienza en el útero (Gosalbes et al.,
353 2013), y para acelerar dramáticamente durante y después del parto, y durante los
354 primeros meses de vida durante la lactancia (Palmer et al., 2007 y Fallani et al.,
355 2010). Los microorganismos de la madre y, en menor medida, del medio ambiente se
356 cree que son los primeros colonizadores de intestino del lactante (Gosalbes et al.,

357 2013). Después del establecimiento inicial de la microbiota intestinal durante el primer
358 año de vida, la microbiota comienza a estabilizarse a una composición individuo único,
359 continuándose desarrollando gradualmente durante la infancia y la adolescencia.
360 Debido a la interacción íntima entre la microbiota intestinal en desarrollo y el sistema
361 inmunológico, el desarrollo, la vida temprana de la microbiota intestinal puede tener
362 consecuencias duraderas (Bäckhed F., 2011). Las distorsiones en la microbiota
363 intestinal se asocian con una amplia gama de enfermedades, incluyendo el riesgo de
364 enfermedad diarreica, alergia a los alimentos, enfermedades inflamatorias
365 (enfermedades atópicas y la enfermedad inflamatoria intestinal), síndrome del
366 intestino irritable (SII), obesidad y diabetes (Sekirov et al., 2010). Además, como es
367 el caso del SII, enfermedades relacionadas con el intestino se pueden desarrollar, o
368 empeorar, durante los períodos de estrés (O'Mahony et al., 2009 y De Palma et al.,
369 2014). Esto puede ser debido a la comunicación bidireccional, ya mencionada, entre el
370 sistema nervioso central (SNC) y el intestino (eje cerebro-intestino; Dinan et al,
371 2012), donde ambos, el eje entre el sistema nervioso autónomo (SNA) y la pituitaria
372 hipotalámica adrenal (HPA) desempeñan papeles importantes (Rhee et al., 2009).
373 Cuando el eje HPA se activa en la reacción al estrés, el cortisol se produce como un
374 producto final. En ratas, experimentalmente se incrementaron los niveles de cortisona
375 en las hembras embarazadas y resultaron en niveles más bajos de bacterias totales y
376 gram negativos en el intestino de los cachorros (Schiffirin et al., 1993). Esto sugiere
377 que la cortisona puede influir en la microbiota materna, y por lo tanto la transmisión

378 de bacterias a la descendencia. En los seres humanos, no está aún demostrado si
379 estrés psicológico prenatal y concentraciones de cortisol están relacionados con la
380 microbiota intestinal infantil.

381 En otro estudio realizado con humanos (*Zijlmans et al. 2014*), se investigó el estrés
382 maternal (estrés reportado y concentraciones de cortisol) asociado con la alteración de
383 la microbiota del bebé durante los 110 primeros días de vida de 56 bebés nacidos
384 sanos vía vaginal. Se caracterizó la dinámica temporal de la microbiota humano
385 infantil durante la etapa temprana de la sucesión, utilizando un microarray filogenético
386 que cubría la mayoría de las bacterias intestinales, con variación de la exposición al
387 estrés prenatal materno. Tanto cuando la madre reportó concentraciones de estrés o
388 cortisol salival durante el final del embarazo, ambos se asociaron con cambios
389 dramáticos en la microbiota infantil, que persistieron hasta el final del período de
390 seguimiento hasta las 16 semanas de edad, incluso después de la corrección de la
391 lactancia materna y el estrés postnatal maternal. Sin embargo, la madre informó de
392 concentraciones de estrés y de cortisol durante el embarazo se correlacionaron
393 moderadamente, lo que sugiere aprovechar dos aspectos diferentes de estrés
394 prenatal. Los análisis secundarios mostraron que una combinación de alto estrés
395 reportado y altas concentraciones de cortisol (estrés acumulado) se relacionó con una
396 mayor abundancia de proteobacterias tales como *Escherichia* y *Enterobacter*, y la
397 disminución de la abundancia de bacterias lácticas y *Actinobacteria* (*Zijlmans et al.*
398 *2014*). En un estudio (*Bailey et al., 2004*) se prevén tres mecanismos principales, a

399 través de los cuales, las concentraciones de cortisol prenatal materno pueden influir
400 en la microbiota intestinal infantil. En primer lugar, el cortisol se conoce que controla
401 la producción de ácido biliar en el hígado, y regula el colesterol y la homeostasis ácido
402 biliar (*Rose y Herzig, 2013*), plausiblemente influyendo directamente en la microbiota
403 materna (*Islam et al., 2011*). Cortisoles maternos altos puede dar lugar a una mayor
404 producción de ácidos biliares, lo que podría interferir con el desarrollo natural de la
405 microbiota intestinal de la madre durante el embarazo (*Koren et al., 2012*). Esto
406 podría influir en la transmisión de la microbiota de la madre al bebé (por ejemplo, la
407 transferencia de bifidobacterias: *Tannock et al., 1990*). En segundo lugar, el cortisol
408 maternal puede atravesar la placenta e incrementar las concentraciones fetales de
409 cortisol (*Duthie y Reynolds, 2013*). Esto, a su vez, podría afectar el desarrollo del eje
410 HPA fetal, lo que resultaría en unas mayores concentraciones de cortisol basal
411 infantiles y la reactividad del cortisol después del nacimiento (*Tollenaar et al., 2011*).
412 El cortisol puede afectar a las células inmunes en el intestino, cambiar la
413 permeabilidad del intestino y alterar la función de la barrera, y potencialmente influir
414 en la microbiota intestinal (*Cryan y Dinan, 2012*). En tercer lugar, los glucocorticoides
415 en la leche materna se correlacionan con glucocorticoides salivales en monos rhesus
416 (*Sullivan et al., 2011*). Por lo tanto, la leche materna podría ser un potencial vehículo
417 adicional por el cual las madres con concentraciones superiores prenatales de cortisol,
418 y que siguen teniendo altas concentraciones de cortisol después del nacimiento,
419 transfieren cortisol al bebé, lo que afecta a su vez el eje HPA infantil y/o intestino del

420 bebé y, finalmente, afecta la microbiota intestinal infantil. Aunque todavía hipotético,
421 las vías descritas pueden explicar cómo las concentraciones de cortisol prenatales
422 maternas están relacionadas con la microbiota infantil, y cómo tales pueden constituir
423 una base para la investigación futura. Estrés prenatal reportado, en ausencia de
424 cortisol elevado, tuvo un impacto similar en la microbiota infantil como el cortisol
425 elevado en ausencia de estrés reportado. Una posible explicación es que, a pesar de
426 sus niveles normales de cortisol, las madres experimentan estrés/ansiedad transferido
427 a una microbiota alterada a sus hijos, o exponen a sus hijos a elevadas
428 concentraciones de cortisol a través de una mayor transferencia placentaria debido a
429 la reducción funcionamiento de la enzima 11β - enzima (*O 'Donnell et al., 2012*).
430 Además, el estrés psicológico maternal podría afectar su fisiología sin la participación
431 directa del eje HPA, a través del estilo de vida de la madre (por ejemplo, la dieta, el
432 sueño) o el sistema inmunológico (*Beijers et al., 2014*). Hipotéticamente, las madres
433 que experimentan estrés durante el embarazo pueden tener problemas para dormir.
434 Trastornos del sueño produce la activación inflamatoria que puede afectar a la
435 invasión del trofoblasto de la placenta, lo que afecta en la implantación del embrión
436 vuelta y el desarrollo. Esto puede conducir a anormalidades en el desarrollo de los
437 intestinos fetales, posiblemente finalmente afecta a la colonización por bacterias
438 postnatal. Aunque esta cadena de eventos aún no se ha determinado, ya se ha
439 encontrado evidencia para varios de los pasos (*Beijers et al., 2014*). Además, el estrés
440 influye en el sistema inmune que está en constante interacción con la microbiota

441 intestinal y puede afectar directamente el medio ambiente intestinal, especialmente
442 con respecto a la inflamación. Esta vía puede conducir a una selección de bacterias
443 tolerantes con la inflamación, tales como las enterobacterias (*Lupp et al., 2007*), que
444 incluye los géneros *Escherichia*, *Enterobacter*, y *Serratia*. Sólo se encontró una débil
445 correlación entre el estrés y el cortisol materno reportado, lo que sugiere que miden
446 diferentes tipos de estrés prenatal. Resumiendo estas variables llevado a las
447 asociaciones más fuertes con la microbiota infantil, lo que indica que la acumulación
448 de sentimientos de estrés/ansiedad y altas concentraciones de cortisol tiene una
449 relación más fuerte con la microbiota infantil que estas variables de estrés de forma
450 independiente. Aunque la suma de las variables reportadas estrés/ansiedad incluidas
451 en este estudio mostró la relación más fuerte con la microbiota intestinal infantil, una
452 variable estrés/ansiedad que parece ser especialmente importante es "el miedo de
453 tener un hijo discapacitado" la subescala que representa con el embarazo ansiedad
454 específico. En consecuencia, la ansiedad específica del embarazo era un fuerte
455 predictor de la reactividad del cortisol infantil en una cohorte más amplia de este
456 estudio (*Tollenaar et al., 2011*), así como de cortisol basal infantil en otros estudios
457 (*Gutteling et al., 2005*).

458

459 **Conclusión**

460 El estrés prenatal materno, basado en el estrés reportado o en las concentraciones de
461 cortisol basales elevadas, o en ambos, se asocia con la modificación de la composición

462 de la microbiota de los bebés y el patrón de la colonización. Los resultados sugieren
463 que la salud de la descendencia puede ser mejorada mediante la modificación de la
464 microbiota intestinal durante el embarazo, especialmente en mujeres con estrés. No
465 obstante, es necesario realizar más estudios para poder hacer afirmaciones finales.

466

467 Bibliografia

- 468 Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr.* 2009 Feb;98(2):229-38. doi:
469 10.1111/j.1651-2227.2008.01060.x.
470
471 Allison SD, Martiny JB. Colloquium paper: resistance, resilience, and redundancy in microbial communities. *Proc Natl Acad Sci U S*
472 *A.* 2008 Aug. 12;105 Suppl 1:11512-9.
473
474 Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TH, Sogin ML, Young VB. Reproducible Community Dynamics of the
475 Gastrointestinal Microbiota following Antibiotic Perturbation. *Infect Immun.* 2009 Jun; 77(6): 2367-2375.
476
477 Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2011;58 Suppl 2:44-52. doi:
478 10.1159/000328042.
479
480 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Young Koh G, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an
481 environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 2; 101(44): 15718-15723.
482
483 Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev*
484 *Psychobiol.* 1999 Sep;35(2):146-55.
485
486 Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal
487 Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 2011 Mar; 25(3): 397-407.
488
489 Bailey MT, Dowd SE, Parry NMA, Galley JD, Schauer DB, Lyte M. Stressor Exposure Disrupts Commensal Microbial Populations in
490 the Intestines and Leads to Increased Colonization by *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun.* 2010 Apr; 78(4): 1509-1519.
491
492 Bailey MT, Engler H, Sheridan JF. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary
493 lymphoid organs of C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol.* 2006 Feb;171(1-2):29-37.
494
495 Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol*
496 *Nutr.* 2004 Apr;38(4):414-21.
497
498 Bangsgaard Bendtsen KM, Krych L, Bratbo Sørensen D, Pang W, Nielsen DS, Josefsen K, Hansen LH, Sørensen JS, Kornerup
499 Hansen A. Gut Microbiota Composition Is Correlated to Grid Floor Induced Stress and Behavior in the BALB/c Mouse. *Plos.* 2012.
500 DOI: 10.1371/journal.pone. 0046231.
501
502 Beijers R, Buitelaar JK, de Weerth C. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes:
503 beyond the HPA axis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Oct;23(10):943-56. doi: 10.1007/s00787-014-0566-3.
504
505 Beijers R, Jansen J, Riksen-Walraven M, de Weerth C. Maternal prenatal anxiety and stress predict infant illnesses and health
506 complaints. *Pediatrics.* 2010 Aug;126(2):e401-9. doi: 10.1542/peds.2009-3226.
507
508 Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol.* 1999;473:11-30.
509
510 Beydoun H, Saftlas AF. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review
511 of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008 Sep;22(5):438-66. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00951.x.
512
513 Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for

514 brain disorders. ScienceDirect. 2014 September. Volume 20, Issue 9, Pages 509–518.

515
516 Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances
517 systemic innate immunity. Nat Med. 2010 Feb;16(2):228-31. doi: 10.1038/nm.2087.

518
519 Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during
520 early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry. 2013 Jun;18(6):666-73.
521 doi: 10.1038/mp.2012.77.

522
523 Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. Nature Reviews Microbiology 10.
524 2012 November. 735-742. doi:10.1038/nrmicro2876.

525
526 Cookson H, Granell R, Joinson C, Ben-Shlomo Y, Henderson AJ. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in
527 their children. J Allergy Clin Immunol. 2009 Apr;123(4):847-53.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2009.01.042.

528
529 Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev
530 Neurosci. 2012 Oct;13(10):701-12.

531
532 Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinnes KM, Carihfield A, Lynch KR, Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal
533 immunity: a key role for IL-4. J Exp Med. 2010 May 10;207(5):1067-80. doi: 10.1084/jem.20091419.

534
535 De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed
536 brain or both? J Physiol. 2014 Jul 15;592(Pt 14):2989-97. doi: 10.1113/jphysiol.2014.273995.

537
538 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential
539 antidepressant properties in the rat. J. Psychiatr. 2008. Res. 2, 164–174.

540
541 Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by
542 Deep 16S rRNA Sequencing. PLoS Biol. 2008 Nov; 6(11): e280.

543
544 Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated
545 antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4554-61. doi: 10.1073/pnas.1000087107.

546
547 Dimmitt RA, Staley EM, Chuang G, Tanner SM, Soltau TD, Lorenz RG. Role of postnatal acquisition of the intestinal microbiome in
548 the early development of immune function. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Sep;51(3):262-73. doi:
549 10.1097/MPG.0b013e3181e1a114.

550
551 Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology.
552 Psychoneuroendocrinology. 2012 Sep;37(9):1369-78. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007.

553
554 Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota. Elsevier. 2010 September. Volume 34, Supplement 1, Pages S7–S15.

555
556 Duarte R, Silva AM, Vieira LQ, Afonso LC, Nicoli JR. J. Influence of normal microbiota on some aspects of the immune response
557 during experimental infection with *Trypanosoma cruzi* in mice. Med. Microbiol. 2004 August. 53: 741-748.

558
559 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the Human
560 Intestinal Microbial Flora. Science. 2005 Jun 10; 308(5728): 1635–1638.

561
562 Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi, ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the
563 brain and the immune system. Pharmacol Rev. 2000 Dec. 52(4):595-638.

564
565 Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, Aguilera M, Khanna S, Gil A, Edwards CA, Doré J; Other Members of the
566 INFABIO Team. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-
567 feeding, and antibiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jul;51(1):77-84. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e.

568
569 Fell JM. Neonatal inflammatory intestinal diseases: necrotising enterocolitis and allergic colitis. Early Hum Dev. 2005
570 Jan;81(1):117-22.

571
572 Freestone PR, Sandrini SM, Haigh RD, Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection.
573 ScienceDirect. February 2008 Volume 16, Issue 2, Pages 55–64.

574
575 Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric
576 bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. Clin Exp Allergy. 2013
577 Feb;43(2):198-211. doi: 10.1111/cea.12063.

578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641

Gutteling BM, de Weerth C, Buitelaar JK. Prenatal stress and children's cortisol reaction to the first day of school. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Jul;30(6):541-9.

Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Grijpstra J, Knol J, Degener JE, Welling GW. Development of 16S rRNA-based probes for the *Coriobacterium* group and the *Atopobium* cluster and their application for enumeration of *Coriobacteriaceae* in human feces from volunteers of different age groups. *Appl Environ Microbiol*. 2000 Oct;66(10):4523-7.

Holdeman LV, Good I.J, Moore WEC. Human Fecal Flora: Variation in Bacterial Composition Within Individuals and a Possible Effect of Emotional Stress. *Applied and environmental Microbiology*. 1976 March. Vol. 31, Nº3 p. 359-375.

Huffnagle GB. The Microbiota and Allergies/Asthma. *PLoS Pathog*. 2010 May; 6(5): e1000549.

Islam KB, Fukiya S, Hagio M, Fujii N, Ishizuka S, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Yokota A. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1773-81. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.046.

Jašarević E, Rodgers AB, Bale TL. A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment. *EIServier*. 2014 January. Volume 1, Pages 81–88.

Kim OY, Monsel A, Bertrand M, Cavailon J-M, Coriat P, Adib-Conquy M. Translocation of bacterial NOD2 agonist and its link with inflammation. Published online 2009 Jul 28. doi: 10.1186/cc7980

Knowles SR, Nelson EA, Palombo EA. Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: a possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biol Psychol*. 2008 Feb;77(2):132-7.

Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, Gonzalez A, Werner JJ, Angenent LT, Knight R, Bäckhed F, Isolauri E, Salminen S, Ley RE. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012 Aug 3;150(3):470-80. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008.

Lay C, Sutren M, Rochet V, Saunier K, Doré J, Rigottier-Gois L. Design and validation of 16S rRNA probes to enumerate members of the *Clostridium leptum* subgroup in human faecal microbiota *Environmental Microbiology* 2005 July. Volume 7, Issue 7, pages 933–946.

Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, Bengoufa D, Feuillard J, Lavergne A, Gordon JI, Berche P, Guillevin L, Lortholary O. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004 Jan 15;350(3):239-48.

Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Elservier*. Volume 124, Issue 4, 24 February 2006, Pages 837–848.

Lizko NN. Stress and intestinal microflora. *Nahrung*. 1987;31(5-6):443-7.

Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, Finlay BB. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of *Enterobacteriaceae*. *Cell Host Microbe*. 2007 Aug 16;2(2):119-29.

Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *J. Rheumatol*. 2011. 88, 48–54.

Lyte M, Bailey MT. Neuroendocrine-bacterial interactions in a neurotoxin-induced model of trauma. *J Surg Res*. 1997 Jul 1;70(2):195-201.

Mangin I, Bonnet R, Seksik F, Rigottier-Gois L, Sutren M, Bouhnik Y, Neut C, Collins MD, Colombel J-F, Marteau P, Doré J. Molecular inventory of faecal microflora in patients with Crohn's disease. *FEMS Microbiology Ecology*. 2004 October. Volume 50, Issue 1, pages 25–36.

Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011 Jan; 12(1):5-9.

Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews. Neuroscience* 12.8 (Aug 2011): 453-66.

Mawdsley JE, Rampton DS. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):327-36.

Mulder EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Hum Dev*. 2002 Dec;70(1-2):3-14.

- 642
643
644 O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of
645 placental 11 β -HSD2. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jun;37(6):818-26. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.014.
- 646
647 O'Mahony, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GG, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus
648 and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*.
649 2005. 128, 541-551.
- 650
651 O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Early life stress alters behavior,
652 immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb
653 1;65(3):263-7.
- 654
655 Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol*. 2007
656 Jul; 5(7): e177.
- 657
658 Rawls JF, Mahowald MA, Ley RE, Gordon JI. Reciprocal Gut Microbiota Transplants from Zebrafish and Mice to Germ-free
659 Recipients Reveal Host Habitat Selection. *El Servier*. 2006 October. Volume 127, Issue 2, Pages 423-433.
- 660
661 Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev*
662 *Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;6(5):306-14. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35.
- 663
664 Rigottier-Gois L, Bourhis AG, Gramet G, Rochet V, Doré J. Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and
665 hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS*
666 *Microbiol Ecol*. 2003 Mar 1;43(2):237-45.
- 667
668 Robles-Alonso V, Guarner F. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutr. Hosp.* [revista en la Internet].
669 2013 Jun [citado 2015 Jul 07]; 28(3): 553-557. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000300001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6601>.
- 670
671 Rose AJ, Herzig S. Metabolic control through glucocorticoid hormones: An update. *Esevier*. 2013 Nov. Volume 380, Issues 1-2,
672 Pages 65-78.
- 673
674 Salzman NH. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr Opin Microbiol*. 2011 Feb;14(1):99-105. doi:
675 10.1016/j.mib.2010.09.018
- 676
677 Schiano MD. Treatment Options for Hepatic Encephalopathy. *Pharmacotherapy Publications Inc*. 2012 January.
DOI: 10.1592/phco.30.pt2.16S.
- 678
679 Schiffrin EJ, Carter EA, Walker WA, Frieberg E, Benjamin J, Israel EJ. Influence of prenatal corticosteroids on bacterial colonization
680 in the newborn rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993 Oct;17(3):271-5.
- 681
682 Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):859-904. doi:
683 10.1152/physrev.00045.2009.
- 684
685 Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, Jian R, Doré J. Alterations of the dominant faecal bacterial
686 groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003 Feb; 52(2): 237-242.
- 687
688 Sghir A, Gramet G, Suau A, Rochet V, Pochart P, Dore J. Quantification of Bacterial Groups within Human Fecal Flora by
689 Oligonucleotide Probe Hybridization. *Appl. Environ. Microbiol*. May 2000 vol. 66 no. 5 2263-2266.
- 690
691 Stark PL, Lee A; The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med*
692 *Microbiol*, 1982 May; 15(2): 189-203.
- 693
694 Souza DG, Vieira AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM. The Essential Role of the Intestinal Microbiota in
695 Facilitating Acute Inflammatory Responses. *The Journal of Immunology* 2004 September. Vol. 173 no. 6 4137-4146.
- 696
697 Sullivan EC, Hinde K, Mendoza SP, Capitanio JP. Cortisol concentrations in the milk of rhesus monkey mothers are associated with
698 confident temperament in sons, but not daughters. *Dev Psychobiol*. 2011 Jan;53(1):96-104. doi: 10.1002/dev.20483.
- 699
700 Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Hall MA. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and
701 bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol*. 1990 Jun;28(6):1225-8.
- 702

- 703 Tannock GW, Savage DC. Influences of Dietary and Environmental Stress on Microbial Populations in the Murine Gastrointestinal
704 Tract. *Infect Immun.* 1974 Mar; 9(3): 591-598.
705
706 Tollenaar MS, Beijers R, Jansen J, Riksen-Walraven JM, de Weerth C. Maternal prenatal stress and cortisol reactivity to stressors
707 in human infants. *Stress.* 2011 Jan;14(1):53-65. doi: 10.3109/10253890.2010.499485.
708
709 Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nature Reviews. Immunology* 2009, June. 418-28.
710
711 Wadhwa PD, Culhane JF, Rauh V, Barve SS, Hogan V, Sandman CA, Hobel CJ, Chiciz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Garite TJ, Glynn
712 L. Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001 Jul;15 Suppl 2:17-29.
713
714 Wells CL, Maddaus MA, Simmons RL. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis.* 1988 Sep-
715 Oct;10(5):958-79.
716
717 Wu JC. Psychological Co-morbidity in Functional Gastrointestinal Disorders: Epidemiology, Mechanisms and Management. *J*
718 *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jan;18(1):13-8. doi: 10.5056/jnm.2012.18.1.13.
719
720 Xu J, Gordon JI. Honor thy symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Sep 2; 100(18): 10452-10459.
721
722 Zijlmans M, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant
723 intestinal microbiota. *ElSvier.* Volume 53, March 2015, Pages 233-245.
724

725 **Tabla 1. Estudios**

Autores	Año	Título	Tipo artículo	Revista	Campo	Resultados/Conclusiones
Bailey et al.	2010	Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation	Review	Elsevier Journal	Brain, Behaviour, and Immunity	Exposiciones a trastornos sociales afectan significativamente a las poblaciones bacterianas en los intestinos
Bailey et al.	2010	Stressor Exposure Disrupts Commensal Microbial Populations in the Intestines and Leads to increased colonization by <i>Citrobacter rodentium</i>	Research Support	Infection and Immunity	Infect Immune	La exposición factor estresante puede alterar la estabilidad de la microbiota intestinal.
Bennet et al.	1987	Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants.	Abstract/Research Support	PublMed	Microbiología	Diferencias en la microbiota infantil según el modo del parto, prematuros, por cesárea o natural.
Borré et al.	2014	Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders	Research Support	Trends in Molecular Medicine	Microbiología	Microbiota es clave para mantener la homeostasis incluyendo el desarrollo de cerebro. La colonización microbiana en el niño coincide con períodos neurodesarrollo clave.
Collins et al.	2012	The interplay between the intestinal microbiota and the brain	Research Support	Nature Reviews	Microbiología	Un sistema de comunicación bidireccional neurohumoral conocido como el eje intestino-cerebro, integra actividades del intestino y cerebro huésped.
Doré et al.	2010	The human intestinal microbiota	Research Support	Elsevier Masson	Gastroentérologie Clinique et Biologique	Composición y funciones de la microbiota intestinal humana.
Gur et al.	2015	Stress and the Commensal Microbiota: Importance in Parturition and Infant Neurodevelopment	Research Support	Front Psychiatry	Psychiatry	Comunidades microbianas son relativamente resistentes al cambio, pero alteraciones en la dieta, la administración de

						antibióticos o factores estresantes puede dar lugar a modificaciones en la estructura de la comunidad microbiana.
Harmsen et al.	2000	Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods.	Research Support	PubMed	Microbiología	Estudio sobre las diferencias entre los recién nacidos amamantados y alimentados con fórmula es el desarrollo de la flora intestinal, que se consideran de importancia para la protección contra microorganismos nocivos para la maduración del sistema inmune intestinal.
Heikkila et al.	2002	Inhibition of <i>Staphylococcus aureus</i> by the commensal bacteria of human milk	Research	Journal of Applied Microbiology	Applied Chemistry and Microbiology	Estudio de la diversidad bacteriana en la leche humana expresada con un enfoque en la detección de las bacterias con una actividad antimicrobiana contra <i>Staphylococcus aureus</i> , conocido como un agente causante de infecciones de pecho materno y infecciones neonatales.
Jiménez et al.	2005	Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section.	Review	PubMed	Microbiology	
Jasarevic et al.	2014	A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment	Review	Elsevier Journal	Clinical research into stress and related disorders	Perturbaciones en el entorno de la vida prenatal y temprana pueden contribuir al estrés de la descendencia, síntoma dominante en la enfermedad neuropsiquiátrica.
Keskinisual et al.	2013	Maternal intrapartum antibiotics and decreased vertical transmission of <i>Lactobacillus</i> to neonates during birth	Abstract	PubMed	Biol. Neonate	Estimar la transmisión de microbiota vaginal materna a los recién nacidos durante el parto, centrándose en la flora de <i>Lactobacillus</i> en relación con diversos factores clínicos obstétricos.
Mackie et al.	1999	Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract	Abstract	The American Journal of Clinical Nutrition	Biol. Neonate	El tracto gastrointestinal de un feto normal es estéril. Durante el proceso de nacimiento y a partir de entonces, los microbios de madre y el entorno circundante colonizan el tracto gastrointestinal del bebé hasta que se desarrolla una densa, compleja microbiota.
Mandar et al.	1996	Transmission of Mother's Microflora to the Newborn at Birth	Abstract	Karger	Biol. Neonate	Asociación estrecha, tanto cualitativa como cuantitativa entre la colonización microbiana inicial de los recién nacidos comparada con la microflora vaginal de

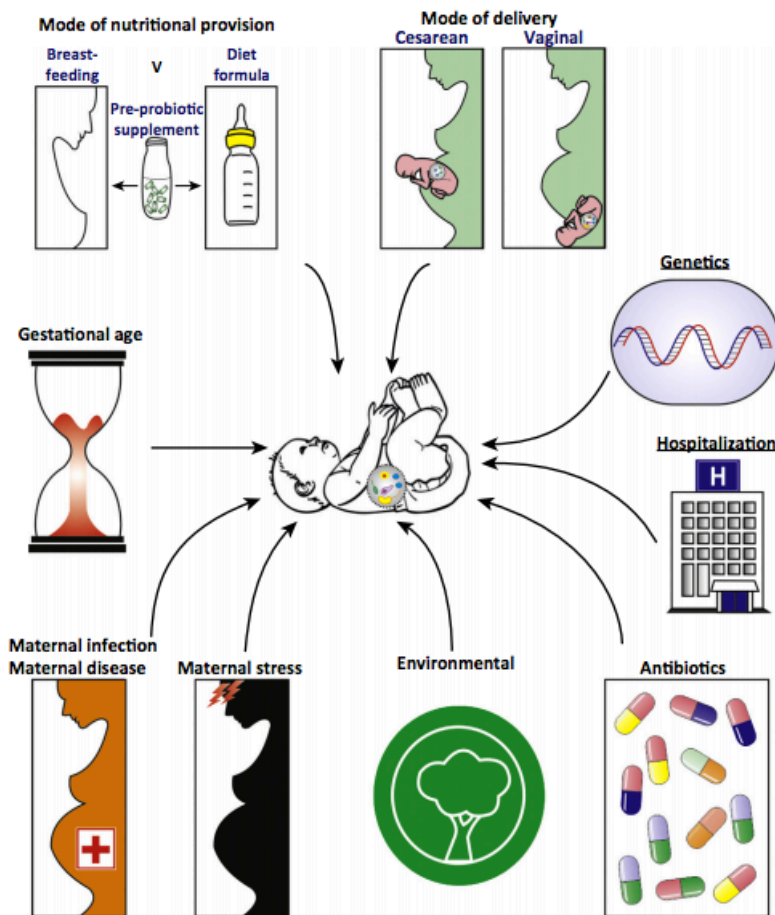
						sus madres.
Palmer et al.	2007	Development of the Human Infant Intestinal Microbiota	Research Support	Plos Biology	Intestinal Microbiota	La microbiota intestinal sir numerosas funciones importantes para su huésped humano, incluida la protección contra los patógenos, el procesamiento de nutrientes, la estimulación de la angiogénesis, y la regulación de la acumulación de grasa.
Penders et al.	2004	Quantification of Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Clostridium difficile in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR	Research Support	FEMS – Microbiology Letters	Microbiología	Los cambios importantes en la composición microbiana intestinal ocurren especialmente temprano en la vida. Hasta el nacimiento del tracto gastrointestinal estéril y el desarrollo posterior de la microbiota intestinal se ve influenciado por diferentes factores.
Penders et al.	2006	The aim of this study was to examine the contribution of a broad range of external influences to the gut microbiotic composition in early infancy.	Abstract	PublMed	Microbiología	Estudio que examina la contribución de una amplia gama de influencias externas a la composición microbiana intestinal en la infancia temprana.
Rodríguez et al.	2008	Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas	Review	Acta Pediátrica	Microbiología	La leche materna es una fuente importante de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para el intestino infantil, representando uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal infantil.
Stark et al.	1982	The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life.	Abstract	PublMed	Microbiología	Poblaciones de bacterias en el intestino grueso de bebés alimentados con leche materna y bebés alimentados con fórmula durante el 1 ^{er} año de vida se detecta que la composición de la microflora intestinal varía de acuerdo con la dieta del lactante.
Schiano TD	2010	Treatment options for hepatic encephalopathy.	Review	PublMed	Pharmacotherapy	Existen nuevas guías de tratamiento formales para la gestión de la encefalopatía hepática. El disacárido no absorbible, lactulosa, se considera el agente terapéutico de primera línea para el tratamiento de la encefalopatía hepática.
Wopereis et al.	2014	The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis	Research	PAI Pediatric Allergy and immunology	Microbiology	El desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida es un proceso dinámico influenciado significativamente por la nutrición, la vida temprana.
Xu y Gordon	2003	Honor thy symbionts	Research	PMC. US National Library of	Microbiology	En el intestino se produce una simbiosis consorciada transmitida medio ambiente.

				medicine		extraordinariamente complejo y dinámico.
Zijlmans et al.	2014	Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota	Abstract	Elservier Journal	Psycho-neuroendocrinology	El estrés materno prenatal menudo se asocia con el desarrollo físico infantil y el funcionamiento psicológico y la conducta.

726

727 **FIGURAS**

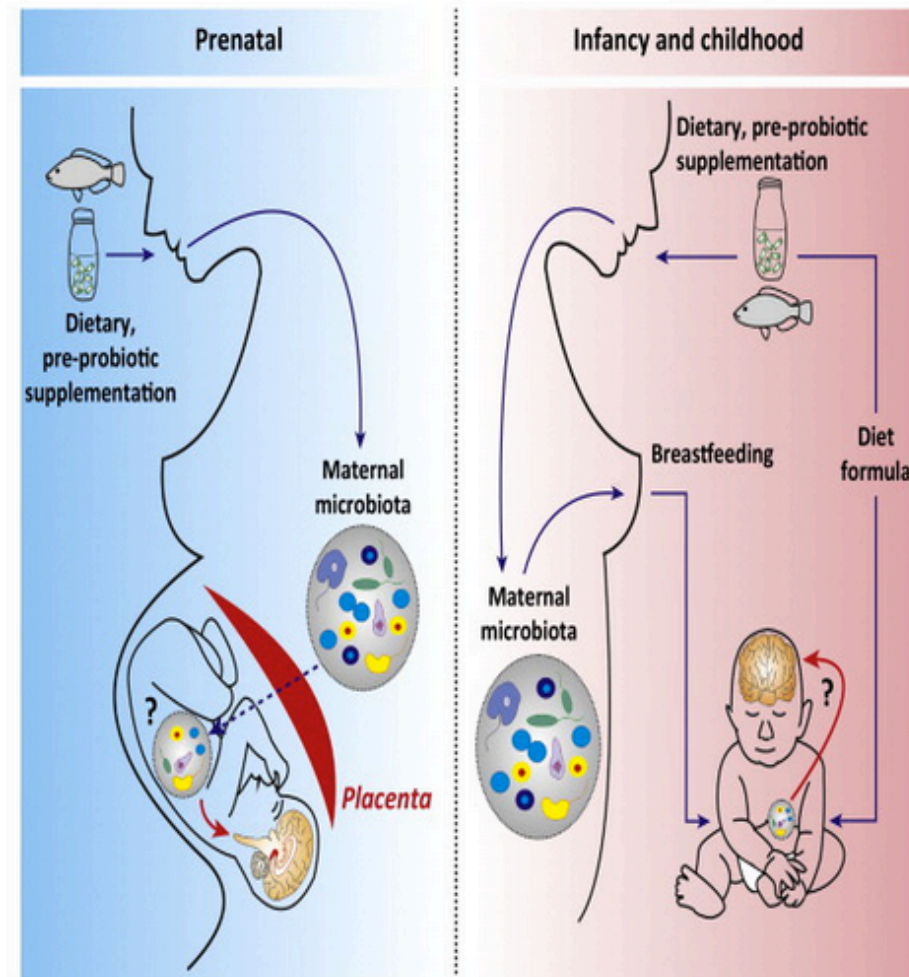
728 **Figura 1** – Varios son los factores que influyen en el desarrollo de la microbiota infantil. Además del modo de nacimiento, el
 729 modo de la nutrición temprana, el medio ambiente, otros factores como la edad gestacional, la genética y la hospitalización,
 730 también influyen en la composición microbiana del bebé. Infecciones (materna o infantil) y el uso de antibióticos influyen la
 731 trayectoria de la microbiota en desarrollo. Tomado en conjunto, una gran cantidad de factores, tales con la capacidad de modular
 732 el desarrollo de la microbiota sugieren la importancia de la influencia del medio ambiente que se sobrepone sobre la genética en
 733 el establecimiento de un microbioma núcleo. (Borre et al., 2014).



734

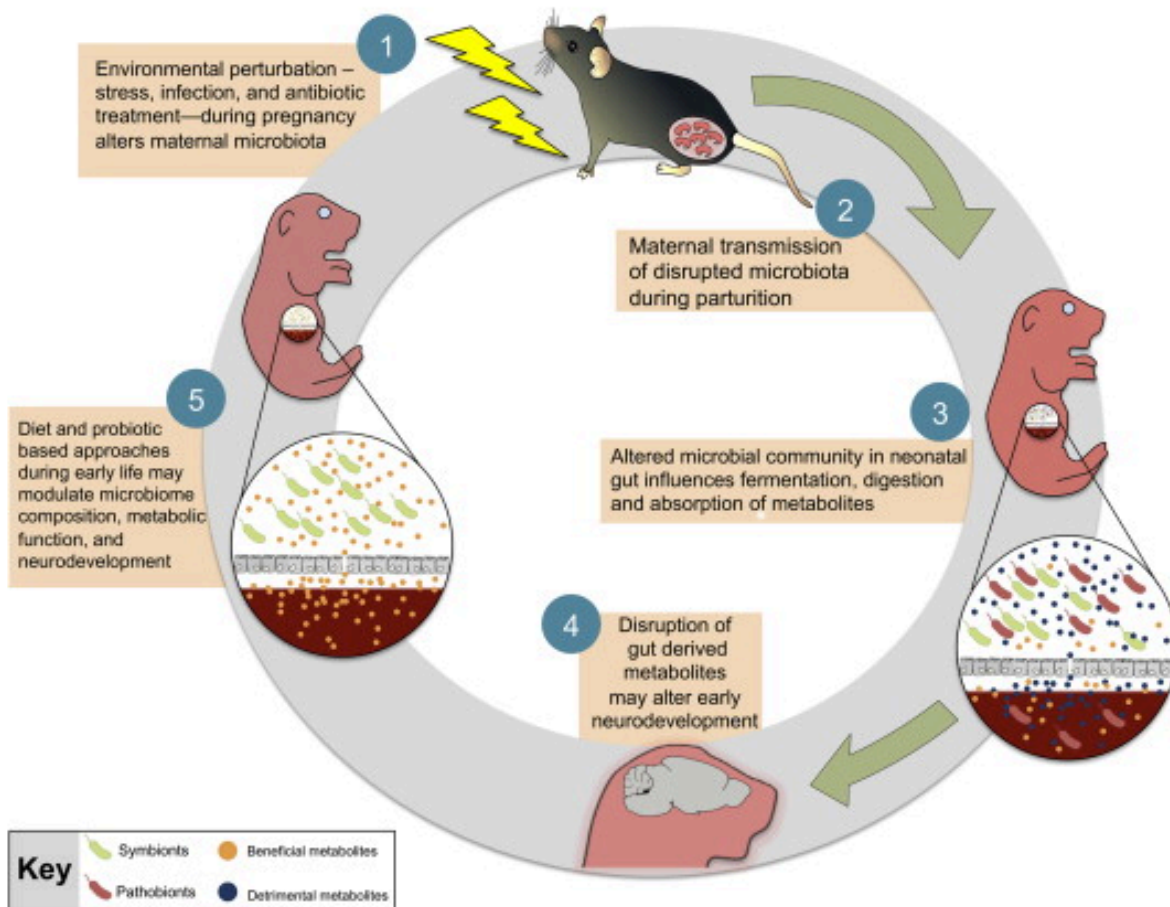
735

736 **Figura 2** - Ventanas de oportunidad para modular la microbiota del bebé antes del nacimiento y después del mismo. Se muestra
 737 la comunicación microbiota-intestino-cerebro durante el desarrollo prenatal y postnatal. Aunque aún controvertido, algunas
 738 evidencias sugieren que la microbiota del bebé antes de nacer no es estéril, y puede verse influida por el estado inmunológico de
 739 la madre y la nutrición. El desarrollo prenatal y postnatal se somete a fases vigorosas de desarrollo neurológico y es posible que
 740 sea indirectamente influenciada por la población microbiana fetal (a través de microbiota de la madre). Esto abre vías para el
 741 desarrollo de la dieta y terapias de modulación de microorganismos, que pueden alterar directa, o indirectamente, la composición
 742 de la microbiota y el desarrollo neurológico del bebé (Borre et al., 2014).



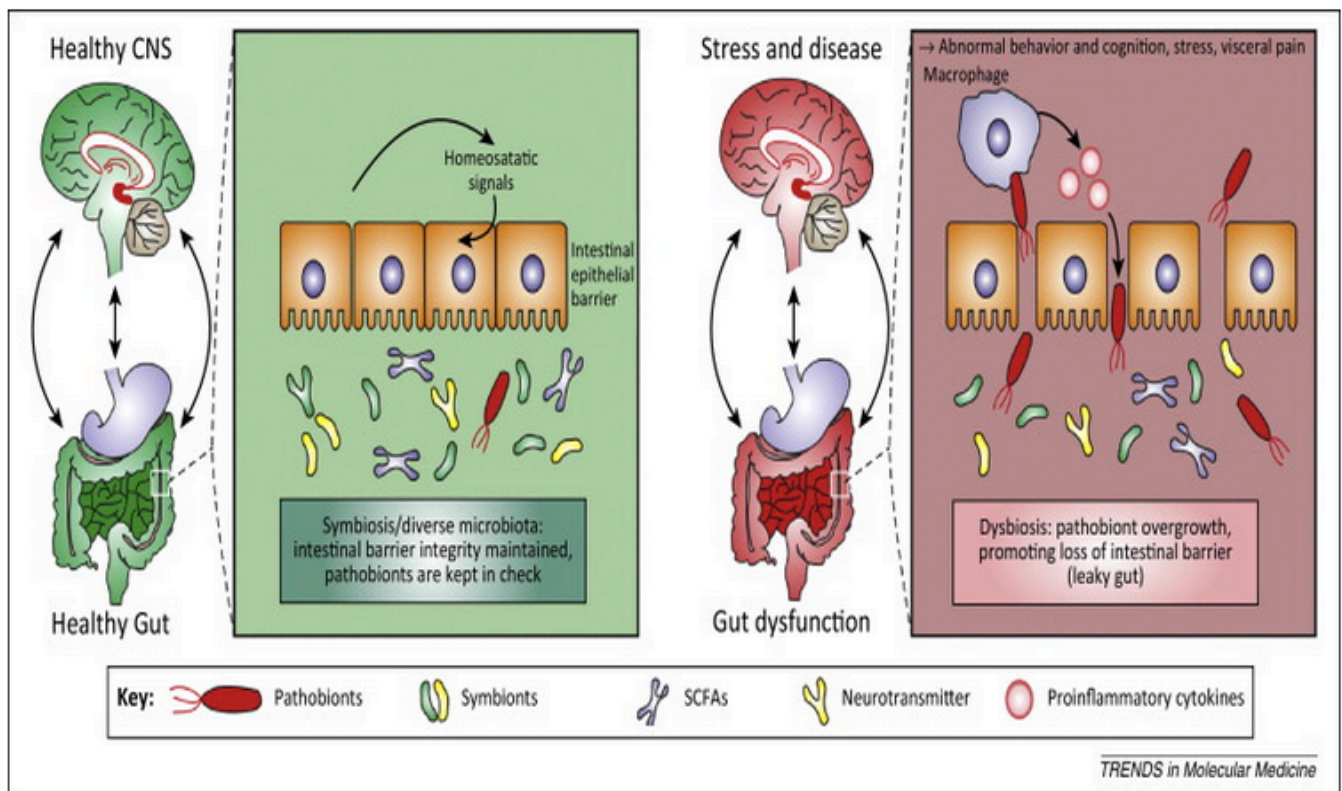
743 **Figura 3** – Un modelo propuesto para el papel de la transmisión microbiana materna en la programación de la vida temprana y
 744 el desarrollo neurológico. Perturbaciones ambientales, como el estrés o la infección durante el embarazo, desestabilizan el
 745 ecosistema vaginal que puede conducir a la disbiosis de la flora vaginal se caracterizada por un cambio de un entorno de
 746 *Lactobacillus* dominante (simbiontes) a un sobrecrecimiento de patógenos oportunistas (pathobionts). Transmisión vertical de una
 747
 748

749 *microbiota interrumpida puede comprometer procesos de desarrollo clave del neonato, incluyendo la síntesis y la absorción de*
 750 *metabolitos de microbios derivados, la maduración del tracto gastrointestinal, y la función inmune. La competición de pathobionts*
 751 *en el intestino neonatal puede aumentar la producción de metabolitos perjudiciales y alterar los acontecimientos posteriores del*
 752 *desarrollo neurológico, incluyendo el desarrollo del eje estrés hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), ya que su desarrollo se*
 753 *superpone con los patrones de colonización temprana del intestino neonatal. La interrupción durante esta ventana crítica puede*
 754 *resultar en la programación a largo plazo que persiste incluso después de que una microbiota estable haya sido establecida. La*
 755 *administración de probióticos o factores de la dieta que promueven la maduración del intestino neonatal proporcionar una vía*
 756 *prometedora de tratamientos terapéuticos mediante el cual para modular composición de la microbiota, la función metabólica, y*
 757 *el desarrollo neurológico del huésped. (Jasaveric, et al., 2014).*
 758



759
 760
 761
 762

763 **Figura 4** - Comunicación eje microbiota-intestino-cerebro en la salud y la enfermedad. (Izquierda) En condiciones saludables, el
 764 predominio de las bacterias simbióticas, una barrera intestinal intacta, una inmunidad innata sana que controla el crecimiento
 765 excesivo pathobiont dentro del tracto intestinal y la función intestinal saludable da soporte a la relación simbiótica entre la función
 766 del SNC y la microbiota intestinal. (Derecha) En situaciones de estrés patológico y/o condiciones de enfermedad, disbiosis
 767 intestinal puede influir negativamente en la fisiología intestinal lo que conduce a una no apropiada señalización del eje cerebro-
 768 intestino y las consecuencias correspondientes para las funciones del SNC y los estados de enfermedad. El estrés a nivel del SNC
 769 puede también tener un impacto en la función intestinal y conducir a perturbaciones de la microbiota. Un cambio en el equilibrio
 770 de los simbioses y pathobionts favorecen resultados sobrecrecimiento pathobionts en disbiosis, lo que puede inducir inflamación.
 771 Durante las respuestas inflamatorias, los macrófagos contribuyen a la patogénesis a través de respuestas inapropiadas a
 772 estímulos microbianos entéricos, remoción ineficiente de los microorganismos de los tejidos del huésped, y deficientes respuestas
 773 proinflamatorias y antiinflamatorias, y pérdida de la función de barrera (intestino permeable). Esto promueve el aumento de la
 774 translocación de componentes bacterianos patógenos de la mucosa intestinal a la circulación sistémica, donde activan la
 775 inmunidad innata, que se caracteriza por la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que resulta en la inflamación sistémica y
 776 la función intestinal anormal. Estos mecanismos, potencialmente, conducen a la alteración de la función del SNC tales como la
 777 neuroquímica alterada, la cognición, el comportamiento, la respuesta de estrés, y el dolor visceral. (Borre et al., 2014).



778
 779

- 780 Muchas gracias Laura por esta presentación que introduce ideas muy novedosas y relevantes para la salud materno-
781 infantil.
- 782 Obviamente estas teorías necesitan consolidarse y demostrarse mediante más estudios, sobre todo de intervención.
783 Mientras tanto, intentamos entender los mecanismos involucrados en la relación cerebro-microbiota. Por ejemplo,
784 me podrías explicar cómo una estimulación del sistema nervioso simpático debida a estrés, y que resulta en una
785 mayor liberación de neurotransmisores adrenérgicos en la pared intestinal puede impactar sobre la comunicación
786 entre bacterias y su expresión génica? Tenemos evidencia de receptores específicos en las bacterias?.
- 787 El estrés maternal durante el embarazo no siempre lo podemos prevenir, pero podemos intentar neutralizar su
788 impacto dañino sobre la microbiota del bebé. Tienes alguna sugerencia de intervención nutricional (por ej, tipo de
789 leche, dieta de la madre lactante,) que se podría aplicar? Como harías el seguimiento para poder concluir que la
790 intervención ha funcionado? Utilizarías algún biomarcador?
- 791
- 792
- 793