

Microbiota de los indígenas del Amazonas venezolano: influencia de los estilos de vida

Dras. Daniela Vargas-Robles¹, María G. Domínguez-Bello²

RESUMEN

La microbiota humana está constituida por todos aquellos microorganismos que habitan en simbiosis en el cuerpo. Esta microbiota participa en el mantenimiento de la homeostasis corporal, y alteraciones en su composición pueden tener efectos negativos en la salud. En los últimos cuarenta años las poblaciones aisladas de indígenas venezolanos han experimentando drásticas transformaciones en su estilo de vida, y han migrando hacia estilos de vida occidentalizados o urbanos. Las diferencias en la microbiota corporal encontradas entre indígenas rurales que aún mantienen su estilo de vida tradicional y poblaciones urbanas sugieren una asociación entre urbanización y reducción de la diversidad bacteriana; probablemente esto esté relacionado con la adopción de hábitos de higiene diferentes, cambios en la dieta, consumo de antibióticos y diferente contacto con el entorno. Igualmente, existe una asociación entre vida urbana/desarrollo industrial y el aumento de enfermedades asociadas con respuestas inmunes inapropiadas, tales como asma, enfermedad celiaca, diabetes tipo 1 y alergias. Entender la complejidad de la microbiota y sus cambios como consecuencia de la transición a las prácticas modernas ayudará a mejorar nuestra comprensión sobre la asociación entre la microbiota y enfermedades que representan un reto para el mundo urbanizado; asimismo, permitirá el establecimiento de medidas preventivas o correctivas.

Palabras clave: Human microbiota, salud, comunidades indígenas, diversidad bacteriana, estilos de vida, urbanización.

SUMMARY

The human microbiota is formed by all the microbes that inhabit the human body in symbiosis. It is widely recognized that the microbiota participates in maintaining the corporal

homeostasis and that alterations in its composition may have negative effects in people's health. During the last thirty years, isolated Venezuelan Amerindian communities have experienced a transition in their lifestyle towards a more occidental or urban one. Differences in microbiota composition found among traditional Amerindian communities and urban subjects suggest an association between urban lifestyles and a reduction of the body microbiota diversity; this is probably related to urban hygiene habits, changes in diet, antibiotic consumption and different environmental contact. There is also an association between urban lifestyle/industrial development and the increase of diseases related to inappropriate immune responses, such as, asthma, inflammatory bowel disease, type 1 diabetes and allergies. Understanding the complexity of this microbiota and its changes as a consequence of the transition into modern practices, will help improve our comprehension of diseases that represent a challenge for the industrialized world, and will let us establish health preventive and corrective regulations.

Key words: Human microbiota, health, Amerindians, parasites, bacterial diversity lifestyle, urbanization.

Conflicto de interés: Las autoras declaran la inexistencia de conflictos de interés

INTRODUCCIÓN

Las bacterias son las formas de vida más antiguas del planeta Tierra. Su origen está fechado en más de 3,5 mil millones de años.

¹ Investigadora del Servicio Autónomo Centro Amazónico de Investigación y Control de Enfermedades Tropicales, estado Amazonas, Venezuela. Revisión realizada durante los estudios de Doctorado en el Departamento de Biología Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico.

² Profesora e investigadora del Departamento de Bioquímica y Microbiología y de Antropología, Universidad de Rutgers, New Brunswick, Estados Unidos.

Correspondencia: Lipman Hall 218. New Brunswick, NJ 08901. Autor de correspondencia - mg.dominguez-bello@rutgers.edu

Desde ese momento han coevolucionado y coexistido con otras formas de vida, y más adelante, con los seres humanos. Esta interacción dio origen a la comunidad biológica conocida como microbiota humana. Una manera de estudiar estos consorcios microbianos es a través de sus genes, a cuyo conjunto se le denomina microbioma o microbiota (1) y su expresión está estrechamente relacionada con el mantenimiento de la homeostasis del hospedador.

Los microorganismos cumplen funciones esenciales en múltiples sistemas corporales y responden a las variaciones del ecosistema del cual son parte. Actualmente existe evidencia de que el estilo de vida de una persona es capaz de modificar la composición de su microbiota y en consecuencia su funcionamiento. Algunas de estas modificaciones han sido asociadas con el desarrollo o vulnerabilidad hacia ciertas enfermedades asociadas con respuestas inmunes inapropiadas, tales como asma y alergias (revisión (2)), enfermedad celiaca (3), diabetes tipo 1 (4), síndrome del colon irritable (5) e incluso obesidad (5).

Para conocer más sobre este tema es necesario estudiar comparativamente el impacto que tienen ciertos hábitos de la vida moderna o urbanizada en comparación con otros estilos de vida. El Estado Amazonas en Venezuela tiene una arraigada presencia de población indígena que se desplaza cada vez con mayor frecuencia (dependiendo de su cercanía y accesibilidad) hacia localidades más pobladas y urbanizadas (6). En los últimos cuarenta años estas poblaciones han experimentado cambios en su estilo de vida, ya sea por migración a ciudades o por visitas de individuos de sociedades urbanizadas/occidentalizadas. Estos cambios han implicado la sustitución o modificación de sus prácticas tradicionales de caza, recolección y medicina chamánica por otras típicas de zonas urbanas, como el uso de medicamentos sintéticos, el cambio de sus hábitos de higiene, así como la modificación de sus dietas hasta volverse bajas en fibras y altas en grasas.

La existencia de este gradiente de cercanía a zonas urbanizadas presenta una oportunidad única para estudiar el impacto de distintos estilos de vida sobre la microbiota humana. La presente revisión busca recopilar la información existente

sobre la microbiota de los indígenas amazónicos venezolanos y su relación con distintos aspectos de su estilo de vida de manera comparativa con sociedades urbanizadas/occidentalizadas.

Técnicas independientes de cultivo para el estudio de la microbiota

Históricamente el estudio de la microbiota humana se había visto limitado debido a las restricciones que implicaba el depender de cultivos bacterianos. Sin embargo, el desarrollo de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento (*High throughput sequencing* o HTS por sus siglas en inglés) y su vinculación con el análisis bioinformático han permitido actualmente caracterizarla con mayor resolución (7). La determinación de la diversidad y composición procarionta se ha estudiado mediante el uso del gen que codifica para la subunidad pequeña del ribosoma (16S) bacteriano y arqueano (7) (homólogo al 18S en eucariotas). Este gen de aproximadamente 1 500 pares de bases, presente en todos estos microorganismos, cuenta con regiones alta grado de variabilidad que permiten identificar especies o filotipos debido a su consistencia intraespecífica y que a su vez están flanqueadas por regiones altamente conservadas que permiten el uso de *primers* universales para su amplificación.

Mediante esta metodología, el gen es amplificado y posteriormente secuenciado por medio de plataformas de HTS donde se generan cantidades masivas de datos. Estos datos pueden procesarse mediante múltiples técnicas bioinformáticas que, en general, consisten en: filtrar las secuencias por calidad, agrupar aquellas que presenten un porcentaje de similitud mayor o igual al 97 %, elegir una secuencia representativa de cada grupo la cual es comparada con bases de datos de libre acceso que conjuntan la información taxonómica de los microorganismos secuenciados hasta la fecha, para finalmente generar un listado de Unidades Taxonómicas Organizativas (OTUs, por sus siglas en inglés). Las aproximaciones más recientes proponen el uso de variantes de secuencias de amplicones (ASVs, por sus siglas en inglés). Estas se generan a partir de algoritmos que consideran los errores de secuenciación con el fin de construir taxonomías más exactas (8). Es importante

mencionar que la mayor parte de los estudios se ha enfocado en la caracterización taxonómica de los componentes bacterianos o arqueanos de las muestras dejando de lado a eucariotas y virus presentes en las mismas. Esto representa un sesgo en la información, sin embargo, la secuenciación mediante *shotgun* (9) ofrece una alternativa que permite caracterizar todas las funciones ecológicas potenciales dentro de un ecosistema, considerando a su vez una perspectiva taxonómica más inclusiva. En este método se fragmenta y secuencia el genoma de la comunidad microbiana o metagenoma, y posteriormente se ensamblan los genes a fin de identificar las funciones potenciales presentes (10).

La microbiota humana y las interacciones microorganismos-cuerpo

Las interacciones entre distintos organismos, tales como las asociaciones endosimbióticas, han sido un agente evolutivo en el desarrollo de nuevas especies (11-13). Por ejemplo, las mitocondrias de las células eucariotas tienen origen bacteriano (14), al igual que el cloroplasto que es el resultado de una alga roja fusionada con un corticoflagelado (11). Por su parte, las primeras plantas colonizaron el suelo gracias a asociaciones simbióticas con ciertos hongos que les proporcionaron ventajas adaptativas (15,16). Mientras que las formas multicelulares se derivaron de estas fusiones, las interacciones entre microorganismos se mantuvieron. El reconocimiento de la dependencia de estas interacciones ha llevado a redefinir el concepto de "individuo" por uno que comprende un consorcio entre el hospedador y otros microorganismos (17,18).

La colonización de la primera microbiota de un ser humano depende del tipo de parto del bebé, sea natural o cesárea (19). Más adelante la microbiota de un niño será sumamente variable y durante los primeros tres años de su vida diferente al de un adulto (20). Una vez maduro, la composición de la microbiota se estabiliza y continúa cumpliendo funciones en el mantenimiento del metabolismo corporal; por ejemplo, en el intestino está involucrado en la absorción de nutrientes y almacenamiento de energía (21), en la protección contra patógenos (22) y en la diferenciación de tejidos (23); también estimula

y modula su desarrollo y el del sistema inmune asociado (24-27).

Indígenas suramericanos: etnicidad y estilo de vida

Suramérica fue, probablemente, el último continente en ser ocupado durante la gran expansión pleistocénica del *Homo sapiens* (28,29). Aunque existen diversas hipótesis la proveniencia de los humanos en dicho continente, las evidencias paleo-arqueológicas sugieren su ingreso de Norte a Suramérica, vía el Istmo de Panamá, con una antigüedad de menos de 14 000 años (30). Esto es 295 000 años desde el registro más antiguo de los humanos en África (31).

Un aspecto importante de esto es que se ha evidenciado una baja variabilidad genética en las etnias asentadas en Suramérica antes de la colonización hispánica (32-34). Esto pudiera ser explicado por la hipótesis de Hey (35), quien plantea que la primera población que migró hacia este continente desde Eurasia era tan baja que representaba el 1 % de la población asiática.

Los indígenas o amerindios suramericanos permanecieron aislados de otras etnias humanas durante unos 14 000-24 000 años (30,36) hasta la llegada de los europeos en 1492, hace tan solo quinientos años (37). Doscientos años después, los europeos trajeron grupos africanos (38), lo cual involucró una importante mezcla de grupos étnicos (38), traduciéndose como un aporte significativo de diversidad genética a las nuevas generaciones (39,40). Como consecuencia, se han mezclado con otras poblaciones y han sufrido transformaciones en sus estilos de vida tradicionales hacia unos más urbanos, ya sea por haber migrado a ciudades o porque han experimentado la entrada de población occidentalizada a sus comunidades como, por ejemplo, grupos religiosos, políticos, médicos, de investigación o de otro tipo en un proceso de integración a los bienes y servicios locales. No obstante, aunque hoy en día América es un continente con pueblos mestizos, aún persisten pequeños grupos de pueblos indígenas que se han mantenido aislados en selvas, sierras y planicies. Estas poblaciones en conjunto pueden brindar una oportunidad para dilucidar dos elementos importantes: 1) ¿cómo era la microbiota de nuestros ancestros americanos?;

2) ¿cómo ha impactado el estilo de vida urbano/occidentalizado su composición microbiana?

La microbiota de los indígenas

El ambiente anatómico y fisiológico de cada sitio corporal en el humano genera un nicho particular que favorece el establecimiento de determinadas taxa bacterianas que interactúan entre ellas y su medio (41). Un gran reto para el estudio de la microbiota de los indígenas y poder identificar los factores que estructuran su composición es poder independizar el componente genético (etnicidad) del cultural (estilo de vida), a fin de conocer el impacto que tiene cada factor por separado.

Microbiota intestinal

La estructura de la microbiota intestinal se ha asociado al estilo de vida de las poblaciones (20,42-44), incluyendo el tipo de dieta (20,42-48), a la exposición a mascotas o al ganado (20) y al uso de la medicina moderna (49,50).

La diversidad de la microbiota intestinal en indígenas venezolanos se describió en el primer estudio comparativo a través de culturas y continentes (20). En dicho estudio indígenas venezolanos de la etnia Guahibo que viven en comunidades rurales fueron contrastados con poblaciones africanas rurales y sujetos estadounidenses de ciudad; ello mostró una menor diversidad bacteriana intestinal en estilos de vida más urbanos/occidentalizados (20). Otros estudios de comunidades rurales tradicionales han demostrado la misma tendencia, por ejemplo, en poblaciones Hazda en Tanzania (44) y en comunidades de Burkina Faso (47) (Schnorr y col., 2014). Más adelante, un estudio realizado en una población yanomami venezolana interna en la selva, con estilos de vida totalmente tradicionales y que no había sido contactada sino hasta el momento del muestreo, reportó una muy alta diversidad microbiana intestinal, incluso mayor que cualquier otra población humana en el mundo reportada hasta el momento (51). Dentro de los factores más importantes que podrían estar definiendo estas altas diversidades se encuentra la dieta (20,42-48,52). Las dietas de poblaciones

rurales difieren significativamente de las urbanas; estas últimas se caracterizan por un mayor consumo de grasas y cereales, como el arroz o el trigo, más azúcar y alimentos procesados (53). La población indígena amazónica tradicional recolecta, caza, pesca y practica la agricultura (54) a partir de *conucos* (áreas de suelo que se preparan para practicar agricultura de subsistencia). La dieta varía según el pueblo indígena (55); por ejemplo, los yanomamis, ubicados al sur del estado Amazonas, se alimentan principalmente de plátano y pescado (56); otros, como los Piapocos, Piaros y Guahibos, ubicados al norte, se alimentan principalmente de yuca (tubérculo fibroso) con la que hacen *casabe* (tortas grandes y tostadas de harina fina de yuca) y *mañoco* (harina tostada de yuca); también consumen carne de cacería y diferentes tipos de frutos de palma, maíz y artrópodo (57). Sin embargo, en general, todas se basan en el consumo de productos naturales altos en fibras y no refinados.

La diferencia más notable en la microbiota intestinal es la dominancia de *Prevotella* en poblaciones rurales con dietas altas en carbohidratos y fibra, y de *Bacteroides* en poblaciones urbanas con dietas altas en grasas (58). Esto es consistente con que los indígenas venezolanos presenten una microbiota dominante en *Prevotella* (51) mientras la población no indígena de ciudad en *Bacteroides* (20). Otro estudio propone que dado que el género *Bifidobacterium* está en mayor proporción en dietas altas en fibra (59) puede tratarse como un marcador de la microbiota de poblaciones rurales. Estos patrones también fueron reportados en un estudio con grupos equivalentes en los que se comparaba a niños de localidades rurales de Burkina Faso, en África, con niños urbanos de Florencia, Italia (47).

Un estudio reciente de Obrego-Tito y col. (43) comparó la microbiota fecal de poblaciones urbanas/occidentalizadas de Norman, Oklahoma, EE.UU, con rurales de Perú; dentro de estas últimas separó a los matses, poblaciones que subsisten de la agricultura tradicional en las tierras altas Andinas, y a los tunapucos, que son cazadores y recolectores del Amazonas peruano. Encontraron diversidades similares en estas dos poblaciones rurales, y su composición difirió significativamente de la población urbana. También, al igual que en otros estudios (44), observaron que el filo

Spirochaetes se halla en alta abundancia solo en poblaciones rurales, incluyendo diferentes géneros de *Treponema* no patogénicos, los cuales parecen ser característicos de la microbiota intestinal de estas poblaciones. No obstante, una de estas treponemas, filogenéticamente similar a *Treponema succinifaciens*, está enriquecida en la población de agricultores más que en la de cazadores y recolectores, lo que sugiere cambios incluso dentro de poblaciones con estilos de vida rurales.

Los parásitos intestinales son otro factor que interviene en la estructuración de la microbiota intestinal (60). En general, las parasitosis intestinales están muy presentes en poblaciones rurales y se han vinculado al estado socioeconómico de estas. Es así como en las poblaciones indígenas venezolanas se observan altas prevalencias (61,62) e incluso altos niveles de poli parasitismo, por ejemplo, en los yukpas del estado Zulia (61). En población yanomami venezolana de la región de Ocamo, Alto Orinoco, prevalecieron *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y anquilostomas. Las infecciones helmínticas se han asociado a la anemia (63), diarrea (64), retraso en el crecimiento (65) e incluso a una mayor susceptibilidad a la malaria (66,67). Se ha observado que parásitos intestinales no helmínticos como *Giardia duodenalis*, en población preescolar de indígenas waraos, agudiza las reacciones alérgicas y la dermatitis atópica (68).

La hipótesis de la higiene, sin embargo, ha expuesto un lado menos negativo sobre la exposición a parásitos intestinales. Se conoce que los helmintos intestinales interactúan con el sistema inmune del hospedador y tienen un efecto en la disminución de ciertas respuestas inmunes (60,69). El síndrome de colon irritable es frecuente en nuestras sociedades modernas, y curiosamente este padecimiento se ha asociado con la ausencia de helmintos en edades tempranas (70). Los altos grados de parasitosis intestinales también han sido correlacionados con una disminución en enfermedades autoinmunes como asma (71) y esclerosis múltiple, así como con la reducción de otras infecciones como la de *Giardia lamblia* (72). En general, se ha observado que la disminución en infecciones bacterianas, virales y helmínticas en niños de países industrializados se traduce en una

estimulación insuficiente del sistema inmune, lo cual trae consigo una predisposición a alergias.

Por otra parte, se ha observado que la presencia de parásitos eucariotas intestinales modifica las relaciones ecológicas y las características fisiológicas de su entorno. Por ejemplo, la *Entamoeba histolytica* incrementa su capacidad de invasión cuando las cepas patógenas de *Escherichia coli* y *Shigella dysenteriae* están presentes (73). Interacciones como estas convierten a la microbiota intestinal en un sistema complejo cuya dinámica se debe estudiar en detalle con el fin de poder tomar una decisión acertada en el control de parásitos intestinales en estas poblaciones, evitando así desbalancear un sistema aún desconocido, y quizás aumentar la susceptibilidad a otras infecciones. Aunque se conoce que la composición de la microbiota intestinal puede ser modificada por la presencia de helmintos (60), aún se desconoce cómo cambia la microbiota cuando se desparasita a una persona con estos eucariotas intestinales.

Microbiota de piel

Las mayores diferencias de la microbiota de la piel entre sujetos se han observado entre poblaciones que pasan la mayor parte del tiempo en ambientes cerrados (dentro de casas) y al aire libre (74).

Blaser y col. (75) determinaron la microbiota de la piel del brazo de 72 indígenas principalmente guahibos de Platanilla, una comunidad rural del norte del Estado Amazonas, reportando diversidades mayores con respecto a poblaciones urbanas estadounidenses. Esta población mostró dos patrones de composición. Un primer grupo exhibió dominancia de *Staphylococcus*, una bacteria típica de piel pero también presente en baja abundancia en el suelo (76); mientras que el segundo mostró altas diversidades con ausencia de dominancia de algún taxon particular. Esta diferencia no estuvo correlacionada con la edad, el género o el índice de masa corporal. En dicho estudio también se caracterizaron muestras de población de Nueva York y Colorado, EE.UU., y se encontró un nivel de diversidad similar al del primer grupo de guahibos, pero con un perfil dominado por *Propionibacterium*, una bacteria que se ha asociado al acné (77). Consistente con

este estudio, Clemente y col. (51) determinaron una mayor diversidad en la comunidad aislada de yanomamis (N=28) (enriquecida con taxa ambientales) que en población urbana estadounidense, no solo desde el punto de vista taxonómico sino también funcional. Estos últimos presentaron proporciones relativas altas de *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseriaceae*, y *Propionibacterium*. Estas desigualdades se le pueden atribuir a las diferencias en los estilos de vida y de exposición ambiental. Los indígenas presentan un contacto más directo y frecuente con el suelo (ausencia de calzado), las plantas, los animales, el agua del río, de la lluvia, etc. y con la piel de sus allegados, en particular las madres mantienen un contacto permanente con sus bebés el primer año de vida. Estas diferencias hacen que los indígenas muestren una diversidad más cercana a la del ambiente exterior (con extrema diversidad como lo es el suelo) que la de sujetos urbanos con hábitos de limpieza más frecuentes y agresivos, y que habitan en interiores cerrados y pulcros.

Microbiota oral

La microbiota oral indígena fue inicialmente descrita por Contreras y col. (78), quienes caracterizaron muestras de mucosa oral de 6 indígenas guahibos de Platanillal. Reportaron dominancia de *Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Prevotella* y *Micrococcineae*. El estudio realizó una comparación con literatura de microbiotas orales de poblaciones urbanas de múltiples etnias no amerindias y determinaron que aunque ambas son similares a nivel de filo las amerindias presentan una menor riqueza a nivel de género (51 vs. 177). Observaron también que comparten el 62 % de las familias y el 23 % de los géneros bacterianos con estas poblaciones no amerindias. Otras bacterias como la Gp1 de suelo (*Acidobacteriaceae*), *Xylanibacter* (*Prevotellaceae*), *Phocoenobacter* (*Pasteurellaceae*) y otros OTUs no identificados no habían sido reportados anteriormente en la cavidad oral. Recientemente, Clemente y col. (51) determinaron que el microbioma oral de los indígenas muestra el mismo nivel de diversidad que el de la población estadounidense. No obstante, su composición es diferente, y en los yanomamis dominan los géneros *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Gemella* mientras

que la baja diversidad en sujetos de EE.UU está dominada por *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseriaceae*, y *Propionibacterium*. Ambas poblaciones presentaron dominancia de *Streptococcus* (51). Se han reportado diferencias del microbioma oral de estas poblaciones tan contrastantes en aspectos como la higiene oral, la dieta y el consumo de cigarrillo en otros estudios (79).

Microbiota vaginal

A diferencia de la microbiota intestinal, oral y de piel, la microbiota vaginal aumenta su diversidad ante perturbaciones. Los estudios de la microbiota vaginal en la población indígena de América son escasos. En Venezuela, en un estudio caracterizan a 7 mujeres venezolanas, 2 indígenas y 5 mestizas, que dan a luz en el hospital de Puerto Ayacucho (19). Los resultados muestran que ambas mujeres indígenas presentan una microbiota vaginal diversa, con proporciones relativas bajas de *Lactobacillus* sp. (2 y 19 %), una con dominancia de *Prevotella* y la otra enriquecida con la familia *Fusobacteriaceae* y *Sneathia*. En contraste, aunque en una sola muestra de mestiza se encontró alta diversidad (enriquecida con *Atopobium* y *Prevotella*), las cuatro restantes mostraron dominancia de *Lactobacillus* sp.

Un estudio reciente, realizado por nuestro grupo de investigación (manuscrito enviado a revisión), caracterizó la microbiota vaginal (cervical e introital, entrada del canal vaginal) de 68 indígenas Piaroas del estado Amazonas, Venezuela, en un gradiente de estilo de vida urbanizada y 27 mestizas urbanas de Puerto Ayacucho. Los análisis de agrupamientos jerárquicos generó 4 perfiles de microbiota cervical, uno dominado por *L. iners* otro por *Gardnerella vaginalis* y dos perfiles de polibacterias enriquecidos uno por bacteria-1 asociada a vaginosis bacteriana (BVAB1, por sus siglas en inglés) y otro por *Sneathia sanguinegens*. Adicionalmente, observó una tendencia no significativa de aumentar la diversidad bacteriana cervicovaginal a mayor nivel de urbanización de las Piaroas. Curiosamente, el perfil de las Piaroas urbanas resultó muy similar al de las mestizas, es decir, con mayores proporciones de taxa anaeróbicas asociadas con vaginosis bacteriana. En este trabajo, a diferencia de otros (74), no se

reportan diferencias de microbiota por etnicidad (piaroas vs mestizas), probablemente por la cercanía genética de estas población. De hecho, un estudio autosomal de ADN indica que los mestizos de Venezuela tienen una contribución de 67 %, europeo, 23 % indígena y 16 % africano (75).

Diferencias de la microbiota vaginal entre etnicidades genéticamente más lejanas se ha reportado en varios estudios (74,76-79). Así, perfiles vaginales con alta diversidad diversos (o no dominados por *Lactobacillus*) son más comunes en las mujeres negras e hispanas que en las caucásicas (74,76-78), surinameses del sur de Asia, turcas o marroquíes (79). Las mujeres africanas de Surinam y Ghana muestran un perfil bacteriano enriquecido con *G. vaginalis*, mientras que las mujeres holandesas un perfil con dominancia de *L. crispatus* (79).

Además de la etnicidad, los hábitos de una mujer puede alterar la composición bacteriana vaginal (80). El uso de duchas vaginales y antibióticos (81-84), el tabaquismo (74,85), la dieta alta en grasas (86,87), y la alta frecuencia de las relaciones sexuales vaginales), se ha informado que afectan la estabilidad del entorno de la mucosa vaginal y aumentar la diversidad bacteriana. Por el contrario, el uso de anticonceptivos hormonales (74,88) parece aumentar la dominancia de *Lactobacillus*, probablemente debido al efecto de estrógeno (89). Un medicamento ampliamente usado en las poblaciones indígenas venezolanas es el metronidazol, para el control de protozoos intestinales. Se ha demostrado que el uso de metronidazol en mujeres vaginosis bacteriana (BV, por sus siglas en inglés), sintomáticas aumenta considerablemente la dominancia de *L. iners* (83,90) por lo que el empleo de este y otros medicamentos puede estar interviniendo en el modelaje de la microbiota de estas mujeres.

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) también se ha asociado a un aumento en la diversidad de la microbiota vaginal (91,92), no obstante en mujeres Piaroas (manuscrito enviado a revisión), igual que en Puertorriqueñas (93), no se detectó esta asociación, probablemente por la presencia de perfiles dominantes en *L. iners*, relacionados en previos estudios a VPH (94).

La prevalencia de VPH en la población

Amazonense, incluyendo indígenas Piaroas y mestizas, es sumamente alta (75 %, diagnosticado con Lipa25, método altamente sensible) (95). Es interesante observar que la diversidad de tipos de VPH, en Piaroas poco urbanizadas es menor que en Piaroas urbanizadas y mestizas de Puerto Ayacucho. La baja diversidad en Piaroas poco urbanizadas se puede deber al relativo nivel de aislamiento del pool global viral, así como también por la baja diversidad genética de estas pequeñas comunidades (<100 personas) (95). Curiosamente, sin importar el grado de urbanización, las Piaroas presentan altas prevalencias de mono infección de VPH de alto riesgo en comparación con las mestizas, probablemente debido a las diferencias genéticas y de comportamiento sexual (95).

Cambios de estilo de vida de las poblaciones indígenas

Muchas poblaciones indígenas en Venezuela aún emplean medicina tradicional (hierbas o rituales chamánicos) para tratar sus enfermedades. No obstante, ciertas comunidades pueden ser asistidas por ambulatorios o misioneros (96). Durante las últimas tres décadas, los programas de salud venezolanos han suministrado, cada vez con mayor frecuencia medicamentos occidentales, tales como antihistamínicos, analgésicos, antimaláricos, vacunas y antibióticos comerciales (97). Por ejemplo, comunidades de yanomamis reciben el antihelmíntico ivermectina hasta cuatro veces al año para tratar la oncocercosis, una filariasis endémica presente en la zona fronteriza con Brasil. En el estudio de Gómez y col. (2000) se determinó que dos semanas después del tratamiento con ivermectina hubo una disminución significativa en la prevalencia y carga parasitaria de *A. lumbricoides* y *Trichiura trichiura*, no así para los anquilostomídeos. Sin embargo, notaron que dos meses pos-tratamiento, solo *T. trichiura* incrementó su prevalencia a niveles de pre-tratamiento, no obstante la carga parasitaria se mantuvo reducida. Esto sugiere que esta droga interviene en la ecología de otras comunidades microbianas además de en las filarias (98). El uso de otras drogas, en particular de antibióticos, tiene un efecto no solo en el patógeno que se quiere combatir sino también en el resto de la

flora corporal, lo cual puede tener implicaciones en la salud. Experimentos en ratones han demostrado que el uso de antibióticos a edades tempranas provoca una alteración dramática en la composición de la microbiota e incrementos en los niveles de adiposidad (99). Igualmente, en humanos se ha observado estar asociado a la obesidad (100), hecho que podría estar apoyando la evidencia del aumento de la obesidad con la transculturización en las comunidades indígenas (101). Sin embargo, el impacto de este tipo de tratamientos en el equilibrio de la microbiota de estas poblaciones aún se desconoce.

En otras comunidades indígenas venezolanas en poblaciones no aisladas, como los barí, del estado Zulia, la domesticación de animales se ha relacionado a un cambio en el patrón de parasitosis intestinales. Por una parte se ha detectado una disminución del número de especies parasitarias, y por la otra la aparición de la infección de *Cryptosporidium parvum* y *Balantidium coli* (102), patógenos transmitidos por el agua (típicos de zonas urbanas) y por el contacto con cerdos (típico de zonas rurales) respectivamente.

La introducción de costumbres urbanas ha generado en la población indígena un cambio en la dieta con un incremento en el consumo de comida procesada (azúcar, sal, harina refinada, etc.) y menos cantidades de fibras, junto con un aumento del sedentarismo y, como consecuencia, el incremento del índice de masa corporal. Hidalgo y col. (2014) evaluaron el efecto del estatus nutricional de tres comunidades indígenas en un gradiente de transculturización, y detectaron un fuerte aumento de sobrepeso y obesidad en poblaciones más occidentalizadas, así como malnutrición en los niños (101). La coexistencia de obesidad y bajo peso en una población es un indicador típico de la incorporación de malos hábitos urbanos en su estilo de vida tradicional. Este proceso también se conoce como transición nutricional, vinculado a cambios demográficos, económicos y epidemiológicos (53).

La dieta y el estilo de vida de la población urbana se ha asociado al aumento de la vulnerabilidad a desarrollar enfermedades crónicas como la obesidad, diabetes *mellitus*, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, derrames y ciertos tipos de cáncer (103).

Igualmente la adopción de prácticas excesivas de higiene, típicas de poblaciones urbanas, se ha relacionado con el síndrome de colon irritable (70). Estos cambios en dietas y prácticas y su asociación con efectos en la salud puede, en parte, ser producido por cambios en la composición de la microbiota (101,104).

CONCLUSIONES

La diferencia en la diversidad bacteriana en indígenas y otras poblaciones rurales es aún una incógnita. Comparativamente la reducción en la diversidad en microbiota intestinal, oral y de piel que se observa en poblaciones urbanas podría atribuirse a la pérdida sustancial de riqueza bacteriana o más bien a un problema de alta dominancia de pocas taxa. Se sospecha que el uso de antibióticos, típico de las sociedades occidentalizadas, ha sido uno de los factores que ha alterado la microbiota (50,52). Es probable que haya habido extinciones, desaparición de algunos taxa bacterianos, como se ha sugerido en el trabajo de los yanomamis (51).

El estudio de la microbiota de las poblaciones rurales indígenas nos permite entender cómo era la relación milenaria del ser humano con el medio que lo rodeaba antes de que las sociedades adoptaran prácticas que lo alteraran de maneras más drásticas. La microbiota de los que aún habitan en localidades remotas se ha estructurado por su estilo de vida: tienen contacto más frecuente con el suelo, sus dietas son altas en fibras y consumen productos no refinados, su medicina está basada en el chamanismo y en el uso de plantas medicinales, el consumo de medicamentos occidentales es muy reducido o hasta inexistente, al igual que el uso de productos de aseo personal.

Las diferencias en microbioma encontradas entre indígenas y no indígenas parecen estar vinculadas a sus estilos de vida más que al componente genético; sin embargo, aún se requieren estudios que lo comprueben. La alta diversidad bacteriana reportada en los indígenas sugiere que ha habido una reducción de la diversidad en la microbiota corporal con respecto a las sociedades modernas. La ecología entiende que las comunidades con alta diversidad son más propensas a presentar

grupos de organismos que puedan responder a un mayor rango de perturbaciones (105). En este contexto, la reducción en la diversidad microbiana en población urbana podría estar haciéndola vulnerable al desarrollo de enfermedades e infecciones. Por su parte, el hallazgo del aumento de la diversidad de genotipos de HPV, cuyo contagio es principalmente sexual, en indígenas urbanizados también demuestra su integración más profunda a sociedades con un mayor pool de cepas, para las que probablemente no presentan inmunidad. Definir los microbiomas de acuerdo con los estilos de vida y con las características genéticas constituye un paso fundamental para entender la complejidad de las interacciones bacterianas, virales y de otros componentes de la microbiota humana con el hombre y el ambiente y, por ende, los aspectos relacionados con la salud de las poblaciones humanas en general.

REFERENCIAS

- Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*. 2009;19(12):2317-2323.
- Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:35.
- Rostami Nejad M, Ishaq S, Al Dulaimi D, Zali MR, Rostami K. The role of infectious mediators and gut microbiome in the pathogenesis of celiac disease. *Arch Iran Med*. 2015;18(4):244-249.
- Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyotylainen T, Hamalainen AM, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260-273.
- Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(2):594-599.
- Lizot J. Salud Indígena en Venezuela, Fist part. Caracas: Dirección de Salud Indígena; 2007:269-32.
- Pace NR. A Molecular View of Microbial Diversity and the Biosphere. *Science*. 1997;276(5313):734-740.
- Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJA, Holmes SP. DADA2: High resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nature methods*. 2016 05/23;13(7):581-583.
- Tringe SG, von Mering C, Kobayashi A, Salamov AA, Chen K, Chang HW, et al. Comparative metagenomics of microbial communities. *Science*. 2005;308(5721):554-557.
- Eisen JA. Environmental shotgun sequencing: Its potential and challenges for studying the hidden world of microbes. *PLoS Biology*. 2007;5(3):e82-e.
- Cavalier-Smith T. The phagotrophic origin of eukaryotes and phylogenetic classification of Protozoa. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002;52(2):297-354.
- Moran N, Munson MA, Baumann P, Ishikawa H. A molecular clock in endosymbiotic bacteria is calibrated using the insect hosts. *J Biol Sci*. 1993;253(1337):167-171.
- Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol*. 1967;14(3):225-IN6.
- Margulis L. Origin of eukaryotic cells. New Haven, CT: Yale University Press; 1970.
- Malloch DW, Pirozynski KA, Raven PH. Ecological and evolutionary significance of mycorrhizal symbioses in vascular plants (A Review). *Proc Natl Acad Sci*. 1979;77(4):2113-2118.
- Pirozynski KA, Malloch DW. The origin of land plants: A matter of mycotrophism. *Bio Systems*. 1975;6(3):153-164.
- Gilbert SF. Ecological developmental biology: developmental biology meets the real world. *Dev Biol*. 2001;233(1):1-12.
- McFall-Ngai M. Unseen forces: The influence of bacteria on animal development. *Dev Biol*. 2002;242(1):1-14.
- 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(26):11971-11975.
- Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222-.
- Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):58-65.
- Buffie CG, Pamer EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(11):790-801.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11:227-238.
- Ivanov, II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4(4):337-349.

25. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330(6012):1768-1773.
26. Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, Knight R, Gordon JI. Worlds within worlds: Evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev Microbiol*. 2008;6(10):776-788.
27. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837-848.
28. Henn BM, Cavalli-Sforza LL, Feldman MW. The great human expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(44):17758-17764.
29. Lahaye C, Hernandez M, Boëda E, Felice GD, Guidon N, Hoeltz S, et al. Human occupation in South America by 20,000 BC: the Toca da Tira Peia site, Piauí, Brazil. *J Archaeological Science*. 2013;40(6):2840-2847.
30. Bortolini MC, Salzano FM, Thomas MG, Stuart S, Nasanen SP, Bau CH, et al. Y-chromosome evidence for differing ancient demographic histories in the Americas. *Am J Hum Genet*. 2003;73(3):524-539.
31. Hublin J-J, Ben-Ncer A, Bailey SE, Freidline SE, Neubauer S, Skinner MM, et al. New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of *Homo sapiens*. *Nature*. 2017;546(7657):289.
32. Amos W, Hoffman JI. Evidence that two main bottleneck events shaped modern human genetic diversity. *PLoS Biol*. 2010;277(1678):131-137.
33. Reich D, Patterson N, Campbell D, Tandon A, Mazieres S, Ray N, et al. Reconstructing Native American population history. *Nature*. 2012;488(7411):370-374.
34. Wang S, Lewis CM, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N, Bedoya G, et al. Genetic variation and population structure in native Americans. *PLoS Genet*. 2007;3(11):e185.
35. Hey J. From Few to Many: New world founded by surprisingly small population. *PLoS Biology*. 2005;3(6):e227-e.
36. Bourgeon L, Burke A, Higham T. Earliest Human Presence in North America Dated to the Last Glacial Maximum: New Radiocarbon Dates from Bluefish Caves, Canada. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169486.
37. Cáceres R. Rutas de la esclavitud en África y América Latina. Costa Rica: Editorial Universidad de Costa Rica; 2001:487.
38. Momer M. Race mixture in the history of Latin America. Boston: Little, Brown; 1967.
39. Guerra DCd, Pérez CF, Izaguirre MH, Barahona EA, Larralde AR, Lugo MVD. Gender differences in ancestral contribution and admixture in Venezuelan populations. *Hum Biol*. 2011;83(3):345-361.
40. Rubi-Castellanos R, Martínez-Cortés G, Muñoz-Valle JF, González-Martín A, Cerda-Flores RM, Anaya-Palafox M, et al. Pre-Hispanic Mesoamerican demography approximates the present-day ancestry of mestizos throughout the territory of Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 2009;139(3):284-294.
41. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJM, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*. 2012;336(6086):1255-1262.
42. Gomez A, Petzelkova KJ, Burns MB, Yeoman CJ, Amato KR, Vlckova K, et al. Gut microbiome of coexisting BaAka Pygmies and Bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. *Cell reports*. 2016;14(9):2142-2153.
43. Obregon-Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, Sankaranarayanan K, Clemente JC, Ursell LK, et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nat Commun*. 2015;6:6505-.
44. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G, et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*. 2014;5:3654-.
45. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, et al. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans-. *Am J Clin Nutrition*. 2013;98(1):111-120.
46. O'keefe SJ, Chung D, Mahmoud N, Sepulveda AR, Manafe M, Arch J, et al. Why do African Americans get more colon cancer than Native Africans? *J Nutrition*. 2007;137(1):175S-182S.
47. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691-14696.
48. Morton ER, Lynch J, Froment A, Lafosse S, Heyer E, Przeworski M, et al. Variation in rural African gut microbiota is strongly correlated with colonization by *Entamoeba* and subsistence. *PLoS genetics*. 2015;11(11):e1005658.
49. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 2010;7(5):335-336.
50. Blaser M. Antibiotic overuse: Stop the killing of beneficial bacteria. *Nature*. 2011;476(7361):393-394.
51. Clemente J, Pehrsson E, Blaser M, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*. 2015; In press.
52. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-180.
53. Popkin BM. Urbanization, lifestyle changes and the nutrition transition. *World Dev*. 1999;27(11):1905-1916.

54. Shelton D, Vaz A, Huertas Castillo B, Camacho Nassar C, Bello LJ, Paola C, et al. Indigenous peoples in voluntary isolation and initial contact: IWGIA-IPES; 2013:264-.
55. Dufour DL. Diet and nutritional status of Ameridians: A review of the literature. *Cad Saúde Pública*. 1991;7(4):481-502.
56. Lizot J. Population, resources and warfare among the Yanomami. *Man*. 1977;12(3/4):497-517.
57. Vélez F, Baumgartner J. Estudio General, clínico y nutricional en tribus indígenas del Territorio Federal Amazonas de Venezuela. *Arch Venez Nutricion*. 1962;12(2):143-225.
58. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-y, Sue A, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 2012;334(6052):105-108.
59. Shinohara K, Ohashi Y, Kawasumi K, Terada A, Fujisawa T. Effect of apple intake on fecal microbiota and metabolites in humans. *Anaerobe*. 2010;16(5):510-515.
60. Mishra PK, Palma M, Bleich D, Loke P, Gause WC. Systemic impact of intestinal helminth infections. *Mucosal Immunol*. 2014;7(4):753-762.
61. Díaz A, Chourio G, Barrios C, Díaz D, Finol R. Enteroparasitosis en comunidades de la Etnia Yukpa del Estado Zulia. *Kasmera*. 1994;(22):1-4.
62. Yarzabal A, Botto C, Petralanda I, Aristimuño L, Yarzabal L. Parasitosis intestinales en la población Yanomami de la Sierra Parima. *Filariasis humanas en el Territorio Federal Amazonas, Venezuela. Publ Cient PROICET Amazonas*. 1983;2:141-148.
63. Brito LL, Barreto ML, Silva RDCR, Assis AMO, Reis MG, Parraga IM, et al. Moderate-and low-intensity co-infections by intestinal helminths and *Schistosoma mansoni*, dietary iron intake, and anemia in Brazilian children. *Am J Tropic Med Hyg*. 2006;75(5):939-944.
64. Gross R, Schell B, Molina MCB, Leão MAC, Strack U. The impact of improvement of water supply and sanitation facilities on diarrhea and intestinal parasites: A Brazilian experience with children in two low-income urban communities. *Rev Saúde Pública*. 1989;23:214-220.
65. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutrition*. 1994;124(5):645-654.
66. Nacher M. Malaria vaccine trials in a wormy world. *Trends in Parasitol*. 2001;17(12):563-565.
67. Mwangi TW, Bethony J, Brooker S. Malaria and helminth interactions in humans: An epidemiological viewpoint. *Ann Tropic Med Parasitol*. 2006;100(7):551-570.
68. Hagel I, Puccio F, Lopez E, Lugo D, Cabrera M, Di Prisco MC. Intestinal parasitic infections and atopic dermatitis among Venezuelan Warao Amerindian pre-school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(3):276-282.
69. Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):128-133.
70. Elliott DE, Urban Jf JR, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *The FASEB journal : Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2000;14(12):1848-1855.
71. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: A nested case-control study. *Lancet*. 2001;358(9292):1493-1499.
72. Blackwell AD, Martin M, Kaplan H, Gurven M. Antagonism between two intestinal parasites in humans: The importance of co-infection for infection risk and recovery dynamics. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2013;280(1769):20131671.
73. Galvan-Moroyoqui JM, Del Carmen Dominguez-Robles M, Franco E, Meza I. The interplay between *Entamoeba* and enteropathogenic bacteria modulates epithelial cell damage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(7):e266-e.
74. Hospodsky D, Pickering AJ, Julian TR, Miller D, Gorthala S, Boehm AB, et al. Hand bacterial communities vary across two different human populations. *Microbiology*. 2014;160(6):1144-1152.
75. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Estrada I, et al. Distinct cutaneous bacterial assemblages in a sampling of South American Amerindians and US residents. *The ISME J*. 2013;7(1):85.
76. Zarronaindia I, Owens SM, Weisenhorn P, West K, Hampton-Marcell J, Lax S, et al. The soil microbiome influences grapevine-associated microbiota. *MBio*. 2015;6(2):e02527-14.
77. Bojar RA, Holland KT. Acne and *Propionibacterium* acnes. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):375-379.
78. Contreras M, Costello EK, Hidalgo G, Magris M, Knight R, Dominguez-Bello MG. The bacterial microbiota in the oral mucosa of rural Amerindians. *Microbiology*. 2010;156(Pt 11):3282-3287.
79. Kilian M, Chapple I, Hannig M, Marsh P, Meuric V, Pedersen A, et al. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *Br Dental J*. 2016;221(10):657.
80. Cherpes TL, Hillier SL, Meyn LA, Busch JL, Krohn MA. A delicate balance: risk factors for acquisition of bacterial vaginosis include sexual activity, absence of

- hydrogen peroxide-producing lactobacilli, black race, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):78-83.
81. Godinho NMdO. O impacto das migrações na constituição genética de populações latino-americanas. 2008.
 82. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. 2010.
 83. Fettweis JM, Serrano MG, Sheth NU, Mayer CM, Glascock AL, Brooks JP, et al. Species-level classification of the vaginal microbiome. *BMC Genomics.* 2012;13(Suppl 8):S17-S.
 84. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *Isme J.* 2007;1(2):121-133.
 85. Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries HJ, Bruisten SM, et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PloS one.* 2017;12(7):e0181135.
 86. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: What do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016;4(1):58.
 87. Brotman RM, Ghanem KG, Klebanoff MA, Taha TE, Scharfstein DO, Zenilman JM. The effect of vaginal douching cessation on bacterial vaginosis: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):628.e1-. e7.
 88. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-1733.
 89. Ferris MJ, Norori J, Zozaya-Hinchliffe M, Martin DH. Cultivation-independent analysis of changes in bacterial vaginosis flora following metronidazole treatment. *Journal of clinical microbiology.* 2007;45(3):1016-1018.
 90. Jakobsson T, Forsum U. *Lactobacillus iners*: A marker of changes in the vaginal flora? *J Clin Microbiol.* 2007;45(9):3145-.
 91. Brotman RM, He X, Gajer P, Fadrosch D, Sharma E, Mongodin EF, et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: A pilot study. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):471.
 92. Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Yu K-f, Goldenberg RL, et al. Dietary intake of selected nutrients affects bacterial vaginosis in women. *J Nutrition.* 2007;137(9):2128-2133.
 93. Klebanoff MA, Turner AN. Bacterial vaginosis and season, a proxy for vitamin D status. *Sex Transm Dis.* 2014;41(5):295.
 94. Achilles SL, Hillier SL. The complexity of contraceptives: Understanding their impact on genital immune cells and vaginal microbiota. *AIDS (London, England).* 2013;27(0 1):S5.
 95. Lewis FM, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal microbiome and its relationship to behavior, sexual health, and sexually transmitted diseases. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):643-654.
 96. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS one.* 2010;5(3):e9836.
 97. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PloS one.* 2013;8(5):e63514.
 98. Dareng EO, Ma B, Famooto AO, Akarolo-Anthony SN, Offiong RA, Olaniyan O, et al. Prevalent high-risk HPV infection and vaginal microbiota in Nigerian women. *Epidemiol Infect.* 2016;144(1):123-137.
 99. Godoy-Vitorino F, Romaguera J, Zhao C, Vargas-Robles D, Ortiz-Morales G, Vazquez-Sanchez F, et al. Cervicovaginal fungi and bacteria associated with cervical intraepithelial neoplasia and high-risk Human Papillomavirus infections in a hispanic population. *Front Microbiol.* 2018;9:2533.
 100. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervicovaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Scientific Reports.* 2017;7(1):10200.
 101. Vargas-Robles D, Magris M, Morales N, de Koning MNC, Rodríguez I, Nieves T, et al. High infection by only oncogenic Human Papillomavirus in Amerindians. *mSphere.* 2018; In press.
 102. Lizot J. Salud Indígena en Venezuela, Fist part. Caracas: Dirección de Salud Indígena; 2007:232-269.
 103. Freire G, Tillett A. Salud indígena en Venezuela. First volume. Caracas: Dirección de Salud Indígena; 2007:381.
 104. Gómez J, Magris M, Marín A, Frontado H, Rangel T, Botto C. Estudio del efecto de ivermectina en helmintos intestinales en comunidades yanomamis del Alto Orinoco Estado Amazonas Venezuela. *Rev Soc Venez Microbiol.* 2000;20(2):131-134.
 105. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012;488(7413):621.
 106. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nature Rev Endocrinol.* 2015;11(3):182.

107. Hidalgo G, Marini E, Sanchez W, Contreras M, Estrada I, Comandini O, et al. The nutrition transition in the Venezuelan Amazonia: increased overweight and obesity with transculturation. *Am J Hum Biol.* 2014;26(5):710-712.
108. Chacin-Bonilla L, Sanchez-Chavez Y. Intestinal parasitic infections, with a special emphasis on cryptosporidiosis, in Amerindians from western Venezuela. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62(3):347-352.
109. Swinburn B, Amine E, Baba N, Belhadj M, Deurenbery-Yap M, Djazayeri A, et al. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases : Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva, Switzerland; 2002.
110. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics.* 2012;13(April).
111. Hooper DU, Chapin Iii FS, Ewel JJ, Hector A, Inchausti P, Lavorel S, et al. Effects of biodiversity on ecosystem functioning: A consensus of current knowledge. *Ecological monographs.* 2005;75(1):3-35.