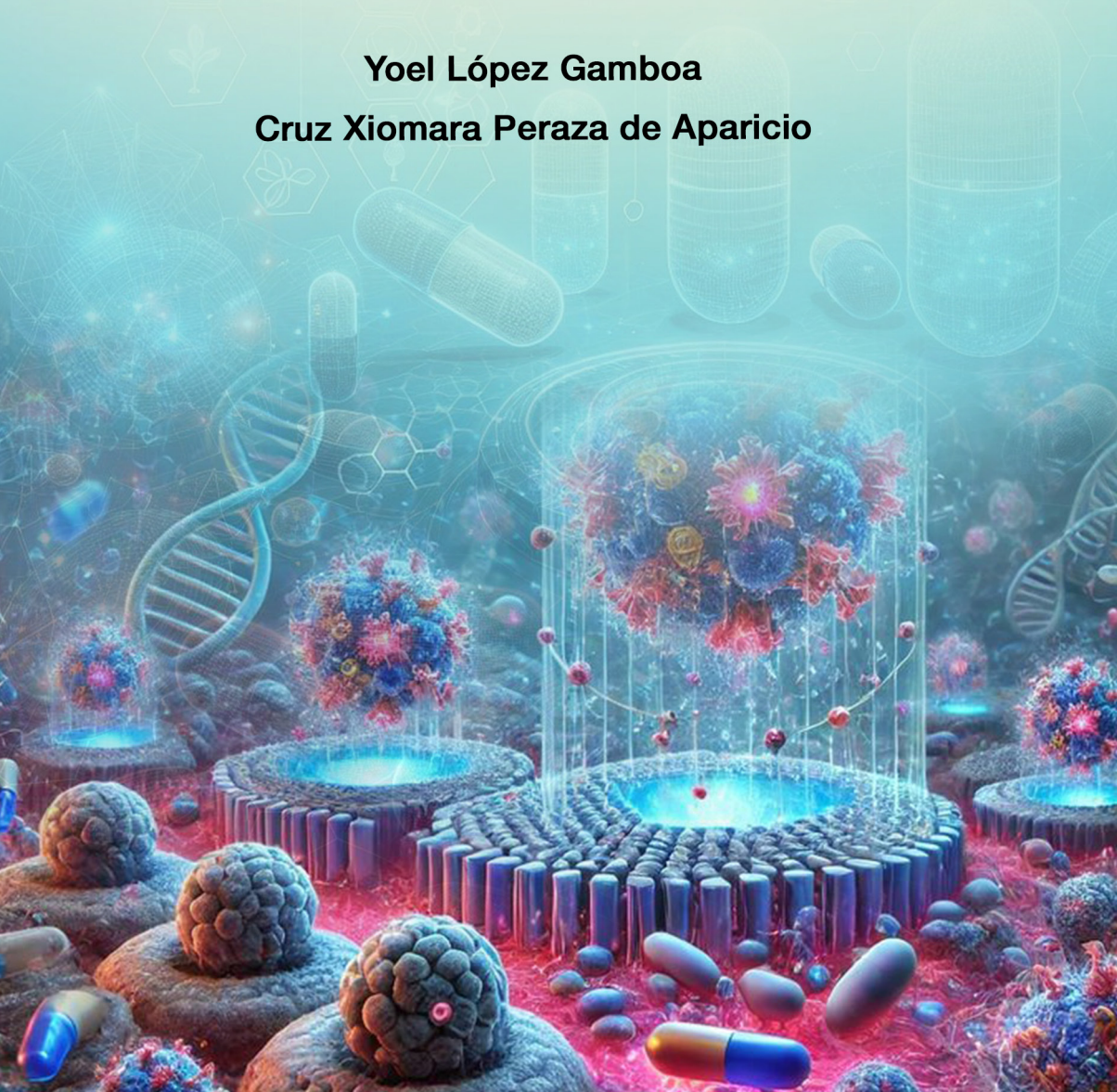


PROBIÓTICOS y microbiota humana:

Fundamentos científicos
y aplicaciones clínicas

Yoel López Gamboa

Cruz Xiomara Peraza de Aparicio



PROBIÓTICOS y microbiota humana:

Fundamentos científicos
y aplicaciones clínicas

Yoel López Gamboa
Cruz Xiomara Peraza de Aparicio

Dirección Editorial: PhD. Jorge Luis León-González
Diseño de portada y edición: DI. Yunisley Bruno-Díaz

ISBN: 978-1-968794-43-9

DOI: <https://doi.org/10.64092/ZVPB8361>

© Universidad Metropolitana, 2026. All rights reserved.

La evaluación científica y metodológica de la obra se realizó a partir del método de Revisión por Pares Abierta (Open Peer Review).

Este libro es una publicación de acceso abierto con los principios de Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite el uso, intercambio, adaptación, distribución y transmisión en cualquier medio o formato, siempre que dé el crédito apropiado al autor, origen y fuente del material gráfico. Si el uso del material gráfico excede el uso permitido por la normativa legal deberá tener permiso directamente del titular de los derechos de autor.



SOPHIA EDITIONS

8404 N Rome Ave, Tampa,
Florida, USA

Email: contact@sophiaeditions.com

Phone: +1 (813) 699-2557

<https://sophiaeditions.com/>

DEDICATORIA

A quienes buscan comprender la vida más allá de lo visible,
a los curiosos que saben que en lo pequeño habita lo esencial.

A los profesionales de la salud, investigadores y estudiantes de las carreras de Enfermería y Laboratorio Clínico que trabajan cada día por descifrar los misterios del cuerpo humano, y a quienes creen en una medicina más integradora, consciente y humana.

Este trabajo está dedicado también a la silenciosa pero poderosa microbiota, compañera invisible que sostiene nuestra salud, recordándonos que no estamos solos, ni siquiera dentro de nosotros mismos.

COMITÉ

EDITORIAL

PhD. Adalia Liset Rojas-Valladares, Universidad Metropolitana, Ecuador

PhD. Adrian Abreus-González, Universidad de Cienfuegos, Cuba

PhD. Adrian Ludet Arévalo-Salazar, Western University, Canadá

PhD. Alejandro Rafael Socorro-Castro, Universidad Metropolitana, Ecuador

PhD. Alina Rodríguez-Morales, Universidad de Guayaquil, Ecuador

PhD. Farshid Hadi, Islamic Azad University, Irán

PhD. Héctor Tecumshé-Mojica-Zárate, Centro Regional Universitario Oriente-Universidad Autónoma Chapingo, México

PhD. Esther Vega-Gea, Universidad de Córdoba, España

PhD. Hugo Freddy Torres-Maya, Universidad de Cienfuegos, Cuba

PhD. Juan G. Rivera-Ortiz, Ana G. Mendez University, USA

Dr. C. Ngo Hong Diep, Thudaumot University, Vietnam

PhD. Lázaro Salomón Dibut-Toledo, Universidad del Golfo de California, México

PhD. Luis Lizasoain-Hernández, Universidad del País Vasco, España

PhD. José Gervasio Partida-Seda, Centro Regional Universitario Oriente-Universidad Autónoma Chapingo, México

PhD. Luisa Morales-Maure, Universidad de Panamá, Panamá

PhD. Marily Rafaela Fuentes-Águila, Universidad Metropolitana, Ecuador

PhD. Maritza Librada Cáceres-Mesa, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

PhD. Marta Linares-Manrique, Universidad de Granada, España

Dr. C. Seyyed Nasser Mousavi, Islamic Azad University, Irán

PhD. Mikhail Benet-Rodríguez, Fundación Universitaria Cafam, Colombia

PhD. Julio Cabero-Almenara, Universidad de Sevilla, España

PhD. Raúl Rodríguez-Muñoz, Universidad de Cienfuegos, Cuba

PhD. Rolando Medina-Peña, Universidad Metropolitana, Ecuador

PhD. Samuel Sánchez-Gálvez, Universidad de Guayaquil, Ecuador

PhD. Yadir Torres Hernández, Universidad de Sevilla, España

Prefacio	i
Introducción	iv

Capítulo 1. Grupos funcionales de probióticos

1.1. Microbiota inmunomoduladoras	1
1.2. Microbiota protectora: Mecanismos de exclusión competitiva y producción de sustancias antimicrobianas	5
1.3. Microbiota muconutritiva: Fermentación de polisacáridos complejos y producción de ácidos grasos de cadena corta	10
1.4. Microbiota sacarolítica: Degradación de carbohidratos y su impacto en el metabolismo energético	14
1.5. Microbiota neuroactiva: El eje intestino-cerebro y la producción de neurotransmisores	19
1.6. Microbiota proteolítica: Balance entre función fisiológica y potencial patogénico	26
1.7. Componentes no bacterianos de la microbiota: Hongos, levaduras y bacteriófagos	32

Capítulo 2. Aplicaciones clínicas y terapéuticas de los probióticos

2.1. Probióticos en trastornos gastrointestinales: Síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y disbiosis	37
2.2. Probióticos en salud mental: Evidencia actual sobre ansiedad, depresión y función cognitiva	50
2.3. Aplicaciones en pediatría: Dermatitis atópica, cólicos infantiles y desarrollo del sistema inmune	54
2.4. Probióticos en enfermedades metabólicas: Obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico	59
2.5. Probióticos en infecciones vaginales	65
2.6. Eje intestino piel: Probióticos más usados	68
2.7. Probióticos para enfermedades de la boca	72
2.8. Probióticos usados en enfermedades respiratorias	77
2.9. Valoración de la variabilidad individual: Factores del huésped que modifican la respuesta a probióticos	80
2.10. Seguridad y contraindicaciones: Poblaciones vulnerables y efectos adversos potenciales	84

Capítulo 3. Fronteras del conocimiento y áreas de incertidumbre

3.1. Mecanismos moleculares aún no elucidados: Interacciones probiótico-huésped a nivel genómico y epigenético	89
3.2. Probióticos de nueva generación: <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> y otras especies emergentes	95

CONTENIDO

3.3. Viroma intestinal: El papel poco comprendido de los virus en la homeostasis microbiana	99
3.4. Cronobiología del microbiota: Ritmos circadianos y su influencia en la efectividad probiótica	102
3.5. Transmisión vertical y horizontal: Mecanismos de colonización temprana que requieren esclarecimiento	106
3.6. Resistencia antimicrobiana en probióticos: Riesgos potenciales de transferencia horizontal de genes	108
3.7. Probióticos y medicina de precisión: Biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica	112
Capítulo 4. Perspectivas futuras	
4.1. Tecnologías emergentes en investigación de microbiota: Inteligencia artificial, big data y modelado computacional	116
4.2. Implicaciones éticas y regulatorias: Desafíos en la estandarización y aprobación de terapias probióticas	124
Referencias	130

PREFACIO

En las últimas décadas, la ciencia ha sido testigo de una transformación paradigmática en la comprensión del cuerpo humano. Aquello que durante siglos fue concebido como un organismo autónomo y delimitado, hoy se revela como un entramado dinámico de interacciones simbióticas entre células humanas y comunidades microbianas que habitan en íntima coexistencia. En este escenario, la microbiota humana emerge no solo como un componente accesorio, sino como un sistema funcional esencial, capaz de modular procesos fisiológicos fundamentales y de influir de manera decisiva en la salud y la enfermedad.

Este libro, *Probióticos y microbiota humana: Fundamentos científicos y aplicaciones clínicas*, se inscribe en el corazón de esta revolución conceptual. No se trata únicamente de una obra de síntesis académica, sino de un esfuerzo riguroso por articular el conocimiento científico más actual con una visión integradora que permita comprender la complejidad del ecosistema microbiano humano y su potencial terapéutico. A través de sus páginas, el lector es invitado a transitar desde los fundamentos biológicos de la microbiota hasta las aplicaciones clínicas más relevantes, sin perder de vista los desafíos, las incertidumbres y las fronteras aún por explorar.

El primer gran acierto de esta obra radica en su organización conceptual, que parte de una clasificación funcional de los microorganismos, superando enfoques taxonómicos tradicionales para centrarse en lo que verdaderamente importa: lo que hacen. Así, los distintos grupos funcionales de probióticos son presentados no como entidades aisladas, sino como actores de una red compleja de interacciones metabólicas, inmunológicas y neurobiológicas. Esta perspectiva permite comprender cómo la microbiota participa activamente en procesos tan diversos como la regulación del sistema inmune, la producción de metabolitos clave, la comunicación bidireccional

entre el intestino y el cerebro, y el mantenimiento del equilibrio energético del organismo.

Particular relevancia adquiere la inclusión de componentes no bacterianos de la microbiota, tradicionalmente relegados en la investigación biomédica. La consideración de hongos, levaduras y virus como elementos constitutivos del ecosistema intestinal representa un avance significativo hacia una comprensión más holística. Este enfoque reconoce que la salud no depende de la acción aislada de un grupo microbiano, sino del equilibrio dinámico entre múltiples formas de vida que coexisten y coevolucionan con el hospedero.

En el ámbito clínico, la obra ofrece un recorrido exhaustivo por las aplicaciones terapéuticas de los probióticos, abordando con rigor y claridad su impacto en diversas áreas de la medicina. Desde los trastornos gastrointestinales hasta las enfermedades metabólicas, pasando por la salud mental, la dermatología y las infecciones, el texto pone de manifiesto el potencial de estas intervenciones para transformar los enfoques tradicionales de tratamiento. No obstante, lejos de adoptar una postura triunfalista, el libro mantiene un equilibrio crítico al reconocer la variabilidad individual, los posibles efectos adversos y las limitaciones de la evidencia actual.

Uno de los aportes más valiosos de esta obra es su capacidad para situar al lector en las fronteras del conocimiento. En un campo en constante evolución, donde las respuestas generan nuevas preguntas, resulta imprescindible identificar las áreas de incertidumbre. La exploración de mecanismos moleculares aún no completamente dilucidados, el estudio del viroma intestinal, la influencia de los ritmos circadianos y la emergencia de probióticos de nueva generación evidencian la profundidad y actualidad del análisis presentado. Asimismo, la discusión sobre la resistencia antimicrobiana y la transferencia horizontal de genes introduce una dimensión crítica que no puede ser ignorada en el desarrollo de terapias basadas en microorganismos vivos.

El libro también proyecta una mirada hacia el futuro, destacando el papel de tecnologías emergentes como la inteligencia artificial, el análisis de grandes volúmenes de datos y el modelado computacional en la investigación de la microbiota.

Estas herramientas prometen no solo acelerar el descubrimiento científico, sino también abrir la puerta a una medicina de precisión en la que las intervenciones probióticas puedan ser diseñadas en función de las características individuales de cada paciente. Sin embargo, este avance tecnológico plantea, a su vez, importantes desafíos éticos y regulatorios que requieren una reflexión profunda y responsable.

Más allá de su contenido científico, esta obra destaca por su capacidad de integrar conocimiento, crítica y proyección en un discurso coherente y accesible. Está dirigida tanto a investigadores y profesionales de la salud como a estudiantes y lectores interesados en comprender uno de los campos más fascinantes y prometedores de la biomedicina contemporánea. Su lectura no solo informa, sino que invita a repensar conceptos fundamentales sobre la vida, la salud y la relación del ser humano con su entorno microscópico.

En un mundo donde las enfermedades crónicas, los desequilibrios metabólicos y los trastornos inmunológicos representan desafíos crecientes, comprender el papel de la microbiota y el potencial de los probióticos no es una opción, sino una necesidad. Este libro constituye, en ese sentido, una contribución significativa al conocimiento científico y una herramienta valiosa para quienes buscan no solo entender, sino también transformar la práctica clínica desde una perspectiva integradora.

Así, el lector tiene en sus manos una obra que no solo describe un campo del saber, sino que participa activamente en su construcción. Un texto que reconoce la complejidad de la vida en todas sus escalas y que propone, desde el rigor científico, una nueva forma de concebir la salud: como el resultado de un equilibrio dinámico entre múltiples sistemas interdependientes.

Los Autores

INTRODUCCIÓN



La microbiota humana representa el grupo de microorganismos que habita de forma natural los diferentes órganos y sistemas de órganos del ser humano. Este conjunto de microorganismos incluye virus, hongos, protozoos y arqueas que establecen relaciones bidireccional con el hospedero. Las bacterias constituyen el grupo mejor caracterizado y más abundante dentro de esta diversa comunidad microbiana. El concepto de microbiota ha sustituido el término flora intestinal que se utilizaba con anterioridad para denominar al conjunto de microorganismos que colonizaba el intestino.

La cantidad de microorganismos que habita el organismo humano varía en dependencia del órgano específico que colonicen. El sistema gastrointestinal contiene la mayor cantidad de microorganismos con cifras que supera las 10¹⁴ células bacterianas. Esta cantidad supera aproximadamente 10 veces el número total de células humana que conforman el organismo (Álvarez et al., 2021; Garza-Velasco et al., 2021; Sender et al., 2016). A la microbiota intestinal se les atribuyen propiedades metabólicas, inmunológicas y protectoras Para el organismo del hospedero.

La definición de microbioma se conceptualiza como la cantidad de microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un ambiente determinado. El desarrollo de las técnicas de secuenciación ha revolucionado el estudio de la microbiota humana en los últimos 20 años. En el año 2007 se inició el proyecto del microbioma humano por el instituto nacional de salud de los Estados Unidos, lo que originó el conocimiento esencial sobre la composición y función de los microorganismos en el organismo humano.

Este proyecto ha caracterizado la microbiota de múltiples sitios anatómicos en individuos sanos (Di Pierro, 2023; Fernández-Musoles et al., 2020; Huttenhower et al., 2012) . Los investigadores han identificado que la microbiota intestinal adulta contiene entre 500 y 1000 especies bacterianas diferentes. Los filos bacterianos predominantes en el intestino humano son Bacteroidetes y Firmicutes, que representan más del 90% de la comunidad microbiana. La composición de la microbiota

de cada individuo es única y está relacionada con variaciones particulares significativas, que dependen de factores dietéticos ambientales y genéticos.

El conocimiento de los efectos beneficiosos de los microorganismos que colonizan el organismo humano data del siglo XX. El investigador ruso Elie Metchnikoff, en el año 1907 planteó la tesis sobre los efectos de las bacterias lácticas en la longevidad humana. El científico observó que pobladores de las áreas rurales de Bulgaria que consumían frecuentemente leche fermentada presentaban una longevidad mayor que los que no lo consumían (Suez et al., 2019). Metchnikoff postuló que las bacterias lácticas tenían la capacidad de modificar la composición de la microbiota del intestino y de este modo disminuir la probabilidad de los efectos tóxicos de los metabolitos que se producían a este nivel. A partir de estas observaciones evolucionó el concepto de probiótico.

Fue así como en el año 1965 se postuló oficialmente el concepto de probióticos por Lilly y Stillwell para denominar a sustancias secretadas por un microorganismo que estimulaba el crecimiento de otro microorganismo (Jedwab et al., 2021). El concepto actual de probióticos fue establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) en el año 2001, misma que define a los probióticos como microorganismos vivos, que administrado en cantidades adecuadas confieren beneficios para la salud del hospedero (Hill et al., 2014; Salminen et al., 2021).

Los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, constituyen los probióticos mejor estudiados y más utilizados. Estos microorganismos ácidos-lácticos han demostrado diversos efectos beneficiosos sobre la salud humana a través de diferentes mecanismos de acción. Uno de los mecanismos de acción más conocido de los probióticos lo constituye la modulación de la composición de la microbiota intestinal y reforzar la barrera epitelial del intestino. También se conoce que los probióticos interactúan con el sistema inmunológico del hospedero

produciendo metabolitos bioactivos. La evidencia científica actual ha permitido demostrar la efectividad de los probióticos en diferentes condiciones clínicas tales como; síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea (Ruiz-Sánchez et al., 2024; Sergeev et al., 2020). La efectividad de los probióticos en diferentes procesos patológicos no puede generalizarse para todas las cepas de la misma especie, debido a que se ha demostrado que los efectos beneficiosos son muy específicos para cada cepa.

Las investigaciones referente a la microbiota humana ha evidenciado un crecimiento vertiginoso durante los últimos diez años. Los estudios metagenómicos han puesto de manifiesto la extraordinaria diversidad de las funciones de la microbiota en el intestino humano. La microbiota intestinal codifica aproximadamente 150 veces más genes que el genoma humano y contribuye decisivamente al metabolismo del hospedero. Estudios recientes han demostrado que la disbiosis intestinal (desequilibrio en la microbiota intestinal) tiene asociación con diferentes procesos patológicos dentro de los que se incluyen enfermedades cardiovasculares, trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades autoinmunes, Diabetes Mellitus tipo 2, Obesidad, entre otras (Carías Domínguez et al., 2025; Clemente et al., 2012 Lopes Aguiar et al., 2023).

La interacción bidireccional entre el sistema nervioso central y el intestino, denominado eje intestino cerebro ha evolucionado como un área de investigación prioritaria. La modulación de la microbiota intestinal a través del uso de prebióticos, probióticos y trasplante de microbiota fecal, constituye una estrategia terapéutica relevante para prevenir y tratar varias condiciones patológicas. El desarrollo de probióticos de nueva generación y la medicina personalizada basada en la microbiota constituyen áreas de investigación activa que ofrecen perspectivas innovadoras para la nutrición clínica del futuro.

El sistema gastrointestinal humano constituye la estructura ecológica más compleja y densamente poblada por microorganismos en el cuerpo humano. Dicho sistema se extiende

desde la boca hasta el recto y abarca como promedio nueve metros de longitud en un individuo adulto. La concentración microbiana se incrementa progresivamente a lo largo del tracto digestivo alcanzando su máxima concentración en el colon distal. Debido a la elevada acidez que presenta el estómago, dicha estructura contiene la menor concentración microbiana dentro del sistema digestivo.

El intestino delgado proximal contiene aproximadamente 10⁴ a 10⁷ unidades formadoras de colonias por gramo de contenido luminal. El colon alberga la mayor densidad de microorganismos con concentraciones que superan las 10¹¹ células bacterianas por gramo de contenido fecal (Moreno, 2023; Sender et al., 2016). Esta distribución anatómica de la microbiota refleja las variaciones en el pH, la disponibilidad de oxígeno, los nutrientes y el tiempo de tránsito intestinal que caracterizan cada segmento del tracto digestivo. La arquitectura anatómica del intestino facilita las interacciones complejas entre la microbiota y el hospedero a través de la capa de mucus y el epitelio intestinal.

La cavidad oral representa el segundo ecosistema microbiano más diverso del cuerpo humano después del tracto gastrointestinal. Se han identificado más de 700 especies bacterianas diferentes que colonizan la cavidad bucal. Estos microorganismos habitan superficies dentales, mucosa bucal, lengua, paladar y saliva en proporciones variables. Los principales microorganismos que habitan la cavidad oral incluyen Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Actinobacteria y Firmicutes. La microbiota oral desempeña un rol importante en la protección contra microorganismos patógenos a la vez que mantienen el equilibrio del ecosistema bucal (López-Cisneros et al., 2022; Willis & Gabaldón, 2020). La pérdida de equilibrio en la composición de la microbiota bucal sea socia con patologías periodontales, caries dental, entre otras. La saliva contiene componentes antimicrobianos a la vez que proporciona nutrientes para las bacterias que habitan en la cavidad oral. La microbiota de la boca influye en la salud sistémica a través de diferentes mecanismos

que incluyen la producción de metabolitos bioactivos que ingresan al sistema circulatorio y la translocación bacteriana.

El sistema circulatorio superior contiene una microbiota específica que difiere de manera significativa de la que habita en el sistema respiratorio inferior. Las fosas nasales y la nasofaringe son colonizadas fundamentalmente por especie de los géneros, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* y *Corynebacterium*, mientras que el sistema respiratorio inferior que incluye la tráquea los bronquios y los alveolos contienen una cantidad microbiana mucho menor de los microorganismos citados. El estudio de la secuenciación del ARN ribosomal 16S ha confirmado que los pulmones sanos no son estériles y están compuestos por una microbiota específica.

Los filos Bacteroidetes y Firmicutes dominan la microbiota pulmonar en individuos sanos (Dickson et al., 2016; Martino et al., 2022). La microbiota respiratoria desempeña funciones importantes en la maduración del sistema inmunológico local y en la protección contra infecciones respiratorias. Las alteraciones en la composición de la microbiota respiratoria se han asociado con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. El equilibrio entre la inmigración microbiana, la eliminación y las condiciones locales de crecimiento determina la composición de la microbiota respiratoria.

La piel humana representa una superficie anatómica extensa que cubre aproximadamente 1.8 metros cuadrados y alberga un ecosistema microbiano diverso y complejo. Diversas investigaciones han identificado más de 1000 especies bacterianas diferentes que colonizan la superficie cutánea. La microbiota cutánea presenta una distribución heterogénea que refleja las variaciones en las características fisiológicas de diferentes sitios anatómicos. Las regiones sebáceas, como la cara y la espalda, se caracterizan por la predominancia de especies lipofílicas del género *Cutibacterium*. Las áreas húmedas, como las axilas y los pliegues inguinales, albergan principalmente especies de los géneros *Staphylococcus* y *Corynebacterium*.

Las regiones secas, como los antebrazos, presentan la mayor diversidad microbiana con predominio de especies de los filos Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria y Bacteroidetes (Bacardi Sarmiento, 2022; Byrd et al., 2018; Paul et al., 2025). La microbiota cutánea contribuye a la función de barrera de la piel y protege contra la colonización por patógenos. Las glándulas sebáceas y sudoríparas secretan sustancias que modulan la composición de dicha microbiota. El desequilibrio de la microbiota de la piel se ha asociado con el padecimiento de psoriasis, acné, dermatitis atópica y otras patologías dermatológicas.

El sistema urogenital femenino está constituido por una microbiota específica que desempeña funciones protectoras decisivas para la salud reproductiva de la mujer. En la vagina de la mujer sana predominan los géneros *Lactobacillus*. Dichas bacterias son productoras de ácido láctico a través de la fermentación del glucógeno de las células epiteliales vaginales. La producción de ácido láctico mantiene un pH vaginal bajo que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente patógenos. Los investigadores han identificado diferentes tipos de comunidades microbianas vaginales denominados estados comunitarios que varían entre individuos y grupos étnicos (Liaquat et al., 2025; Ravel et al., 2011; Mendonça Ventura et al., 2024). La microbiota vaginal experimenta fluctuaciones durante el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia en respuesta a cambios hormonales. La disbiosis vaginal se caracteriza por una disminución de *Lactobacillus* e incremento considerable de bacterias anaerobias, mismas que se asocian con vaginosis bacteriana. La vaginosis bacteriana constituye la patología vaginal más frecuente en las mujeres en edad reproductiva y se asocia con mayor riesgo de infecciones de transmisión sexual y complicaciones a la hora del parto. La eubiosis vaginal constituye un elemento decisivo para la prevención de infecciones del sistema reproductivo femenino.

La microbiota de los ojos constituye un ecosistema microbiano de los menos estudiados actualmente, aunque muy significativo para la salud del hospedero. La superficie ocular que está

formada por la córnea y la conjuntiva se coloniza por una comunidad microbiana de baja concentración, pero muy diversa. Las bacterias más abundante en la microbiota ocular incluyen *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Corynebacterium*. El ambiente ocular es único y proporciona varias sustancias antimicrobianas tales como inmunoglobulina A secretora, lactoferrina y lisozima. Dichas sustancias modulan la composición de la microbiota ocular, a la vez que previenen de infecciones en este sitio (Doan et al., 2016; Hormigó Puertas et al., 2022).

La disbiosis ocular se asocia con diferentes patologías oftálmicas como blefaritis queratitis y conjuntivitis. La producción de lágrimas por las glándulas lagrimales y el parpadeo constante, constituyen mecanismos mecánicos de eliminación de microorganismos en la superficie ocular. El entendimiento de la ecología microbiana ocular constituye un factor importante para el desarrollo de terapias innovadoras en el campo de la oftalmología y la prevención de patologías oculares. Las investigaciones futuras sobre la microbiota ocular pueden revelar nuevos mecanismos de interacción entre los microorganismos y el sistema inmunológico ocular que contribuyan al desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas.

La taxonomía de los probióticos tiene su fundamento en criterios filogenéticos y fenotípicos que garantizan la identificación exacta de los microorganismos utilizados con fines terapéuticos. En los últimos veinte años la taxonomía microbiana ha evolucionado gracias a la incorporación de técnicas moleculares de secuenciación del ADN. El criterio de clasificación de probióticos se fundamenta en el planteamiento de Carl Linnaeus, quien estableció la nomenclatura siguiendo el género y la especie del microorganismo. El nombre completo de una especie probiótica incluye el género la especie y un código alfanumérico que identifica de manera precisa y única la cepa probiótica en cuestión (Hill et al., 2014; Lopes Aguiar et al., 2023).

Los géneros de probióticos más utilizado actualmente incluyen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*,

Saccharomyces y *Bacillus*. La clasificación taxonómica exacta de cada probiótico es indispensable debido a que los efectos beneficiosos son específicos de cada cepa y no pueden generalizarse entre diferentes cepas de la misma especie. En los últimos años se ha experimentado una reclasificación en la taxonomía del género *Lactobacillus* lo que ha introducido cambios significativos en la nomenclatura de diferentes especies probiótica que anteriormente formaban parte de este género.

Los cambios introducidos en la taxonomía del género *Lactobacillus* significa una de las modificaciones más importante en el campo de los probióticos durante los últimos años. Los investigadores realizaron análisis filogenómicos comparativos que demostraron la heterogeneidad del género *Lactobacillus* tradicional. Este análisis condujo a la división del género *Lactobacillus* en 25 géneros diferentes que reflejan mejor las relaciones evolutivas entre estas bacterias. Los nuevos géneros incluyen *Lacticaseibacillus*, *Lactiplantibacillus*, *Limosilactobacillus*, *Ligilactobacillus* y *Lentilactobacillus* entre otros (Zheng et al., 2020).

La reclasificación de las especies de *Lactobacillus casei* (*Lacticaseibacillus casei*) y *Lactobacillus plantarum* (*Lactiplantibacillus plantarum*) constituyen uno de los cambios más significativos en el campo de los probióticos, lo que ha generado modificaciones en el etiquetado y en las normas regulatorias. La industria de probióticos se ha visto en la necesidad de actualizar la denominación de los productos con la finalidad de introducir la nueva nomenclatura taxonómica. Los investigadores aconsejan que se establezca un periodo de transición durante el cual se acepten los nombres anteriores como los nuevos con el fin de evitar confusión en la literatura especializada.

La identificación a nivel molecular de cepas probióticas forma parte de un requisito elemental para garantizar la calidad de dichos productos. Las técnicas moleculares más utilizada para la identificación de probióticos incluyen la secuenciación del gen de ARN ribosomal 16 S, la electroforesis en gel de campo

pulsado, la secuenciación del genoma completo y la ampliación aleatoria de ADN polimórfico. La secuenciación del genoma completo permite la caracterización más específica de las cepas probióticas a la vez que garantiza la identificación de genes que codifican funciones beneficiosas.

Mientras que la secuenciación del gen de ARN ribosomal 16 S permite la caracterización a nivel de especie, pero no garantiza la diferenciación entre cepas estrechamente relacionadas (Dyshlyuk et al., 2024; Sisto & Lavermicocca, 2012). El almacenamiento de cepas en colecciones internacionales de cultivos microbianos constituye una práctica sugerida que facilita la verificación independiente de la entidad de la cepa. Los bancos fundamentales de cultivos de cepas incluyen la colección americana de cultivo, la colección de cultivo alemana y la colección nacional de cultivos industriales alimentarios y marinos. La inscripción de cepas probióticas en estas bases de datos garantiza la disponibilidad de material de referencia para futuras investigaciones a la vez que facilita la reproducibilidad de la investigación científica.

Los indicadores de calidad para evaluar los probióticos incluyen criterios microbiológicos, de funcionalidad y de seguridad que deben cumplirse durante todo el tiempo de vida útil del producto. La Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura han definido criterios para la evaluación de probióticos en alimentos. Dichos criterios especifican que la cepa probiótica debe identificarse mediante métodos genotípicos y fenotípicos validados. La concentración de microorganismos probióticos declarada en la etiqueta de estos productos debe mantenerse hasta el final de la vida útil.

Al final del período de vencimiento de un producto probiótico la concentración mínima efectiva debe ser al menos de 10^6 a 10^7 unidades formadoras de colonias por gramo o mililitro (Fenster et al. 2019). La industria probiótica debe garantizar la implementación de sistema de control de calidad que verifiquen la viabilidad, la pureza y la ausencia de contaminantes en cada

lote producido. Los estudios de estabilidad deben asegurar que los microorganismos probióticos mantienen su vida útil bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas. La verificación de los indicadores de seguridad de la cepa probiótica incluye la capacidad de producir toxinas, la identificación de resistencia microbiana y el potencial de virulencia.

La caracterización funcional de las cepas probióticas representa un componente esencial de los criterios de clasificación y selección de estos microorganismos. Las cepas probióticas deben demostrar propiedades beneficiosas específicas a través de estudios *in vitro*, en modelos animales y en ensayos clínicos en humanos. Los ensayos *in vitro* evalúan características como la resistencia al ácido gástrico, la tolerancia a las sales biliares, la capacidad de adhesión a células epiteliales intestinales y la actividad antimicrobiana contra patógenos. Los estudios preclínicos en modelos animales permiten evaluar la colonización intestinal, la modulación de la respuesta inmune y los efectos sobre marcadores de enfermedad. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados representan el estándar de oro para demostrar la eficacia de los probióticos en condiciones específicas (Suez et al., 2019).

La evidencia científica debe ser específica para cada cepa y no puede extrapolarse entre diferentes cepas de la misma especie o entre diferentes indicaciones clínicas. Los productos probióticos deben acompañarse de información clara sobre la identidad de la cepa, la dosis recomendada, las condiciones de almacenamiento y las indicaciones de uso respaldadas por evidencia científica. La regulación de los probióticos varía considerablemente entre diferentes países y regiones geográficas. En algunos países los probióticos se regulan como suplementos dietéticos mientras que en otros se clasifican como alimentos funcionales o incluso como medicamentos dependiendo de las declaraciones de propiedades saludables que se realicen.

La evaluación de la seguridad de las cepas probióticas constituye un requisito regulatorio fundamental antes de la comercialización de estos productos. La Agencia de Seguridad

Alimentaria Europea ha definido indicadores específicos para la evaluación de la seguridad de microorganismos utilizado en la cadena alimentaria. Dichos indicadores definen que las cepas deben caracterizarse completamente a nivel de género especie y cepa. Los microorganismos utilizados como probióticos no deben tener factores de virulencia, genes de resistencia a antibióticos transferibles e incapacidad de producir metabolitos tóxicos. La valoración de la seguridad debe incluir estudios de toxicidad aguda y su crónica en modelos animales siempre que sea posible.

Las bacterias para ser utilizadas como probióticos deben mostrar un historial de uso seguro en alimentos o al menos deben obtener el estatus de reconocido generalmente como seguro en Estados Unidos (Binda et al., 2020). La vigilancia post comercialización debe garantizar la identificación de eventos adversos que no se evidenciaron durante los estudios preclínicos. En individuos sanos, el uso histórico de probióticos ha demostrado que estos productos presentan un excelente perfil de seguridad. Independientemente de lo anterior se debe prestar especial atención al consumo de probióticos en pacientes críticamente enfermo, inmunodeprimidos o lo que utilizan catéteres venosos centrales, debido a la alta probabilidad de riesgo potencial de bacteriemia o fungemia.



01.

Grupos funcionales de probióticos

1.1. Microbiota inmunomoduladoras

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en la educación, el desarrollo y la regulación del sistema inmunológico del hospedero a lo largo de toda la vida. Los microorganismos comensales que habitan el tracto gastrointestinal interactúan constantemente con las células del sistema inmunológico innato y adaptativo. Estas interacciones bidireccionales ocurren principalmente a nivel del tejido linfoide asociado al intestino que representa aproximadamente el 70% del sistema inmunológico total del organismo. La microbiota intestinal influye en la diferenciación de células T reguladoras, células T helper 17, células dendríticas y células linfoides innatas.

Los metabolitos producidos por las bacterias intestinales actúan como moléculas señalizadoras que modulan la respuesta

inmunológica local y sistémica. Los ácidos grasos de cadena corta, producidos por la fermentación bacteriana de fibras dietéticas, representan los metabolitos inmunomoduladores más estudiados (Belkaid y Hand, 2014; Madison y Kiecolt-Glaser, 2021; Thiesen Cunha et al., 2024; Yi et al., 2025). La pérdida de equilibrio de la microbiota intestinal se asocia con enfermedades autoinmunes alérgicas e inflamatorias. La adquisición microbiana durante el período perinatal resulta de vital importancia para el establecimiento de un sistema inmunológico equilibrado.

Los principales metabolitos microbianos que modulan el sistema inmunológico lo constituyen los ácidos grasos de cadena corta, mismos que son producidos en el colon humano. El acetato, propionato y el butirato, constituyen los ácidos grasos de cadena corta más abundante en el intestino y se producen por la fermentación bacteriana de carbohidratos no digeribles. Los citados metabolitos ejercen diferentes efectos sobre múltiples componentes del sistema inmunológico a través de diversos mecanismos e independientemente de receptores acoplados a proteínas G. El efecto mayormente conocido es el del butirato, quien actúa como inhibidor de histona desacetilasas y regula la expresión génica en la célula del sistema inmune.

Este metabolito promueve la diferenciación de células T reguladoras productoras de interleucina-10 que suprimen respuestas inflamatorias excesivas (Cerero-Calvo et al., 2022; Parada Venegas, De La Fuente, et al., 2019; Saint-Martin et al., 2024). Los ácidos grasos de cadena corta también fortalecen la función de barrera epitelial intestinal al promover la expresión de proteínas de uniones estrechas y la producción de mucus. El propionato y el butirato modulan la función de células dendríticas y reducen la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6. La concentración intestinal de ácidos grasos de cadena corta depende directamente de la composición del microbiota y del consumo dietético de fibras fermentables (Maiuolo et al., 2024).

Los polisacáridos bacterianos representan otra clase importante de moléculas inmunomoduladoras que median las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunológico del hospedero. El polisacárido A de *Bacteroides fragilis* constituye el ejemplo mejor caracterizado de un polisacárido bacteriano con propiedades inmunomoduladoras potentes. Este polisacárido se presenta en la superficie de las células bacterianas y se procesa por células dendríticas que lo presentan a linfocitos T CD4+. El polisacárido A promueve la diferenciación de células T reguladoras que secretan interleucina-10 y suprimen respuestas inflamatorias mediadas por células T helper 17. Los estudios en modelos animales han demostrado que el polisacárido A protege contra el desarrollo de colitis experimental y modula la composición de la microbiota intestinal (Zhu et al., 2018). Los exopolisacáridos producidos por bacterias probióticas como cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* también exhiben actividades inmunomoduladoras significativas. Estos polisacáridos activan receptores de reconocimiento de patrones como los receptores tipo Toll que inician cascadas de señalización intracelular en células epiteliales y células presentadoras de antígenos. La estructura química específica de los polisacáridos bacterianos determina la naturaleza y la magnitud de la respuesta inmunológica que inducen.

Las bacterias que colonizan el intestino producen diversos componentes de pared celular que actúan sobre receptores del sistema inmunológico innato y regula la respuesta del hospedero. En este sentido es muy conocido el efecto del peptidoglicano que forma parte de la pared celular de las bacterias, mismo que es reconocido por receptores tipo NOD en células epiteliales y célula del sistema inmune. El peptidoglicano se transporta de manera activa a través del epitelio intestinal y se distribuye a todo el organismo. Estos fragmentos de peptidoglicano preparan el sistema inmunológico innato para responder eficientemente a infecciones bacterianas posteriores.



Los lipopolisacáridos de bacterias Gramnegativas comensales exhiben una estructura molecular ligeramente diferente de los lipopolisacáridos derivados de patógenos. Esta diferencia estructural resulta en una menor activación de receptores tipo Toll 4 y en una respuesta inflamatoria atenuada (Zheng et al., 2020). Los ácidos teicoicos de bacterias Grampositivas también contribuyen a la modulación de la respuesta inmunológica del hospedero. La exposición continua a bajas concentraciones de componentes de pared celular bacteriana durante la vida temprana es esencial para el desarrollo apropiado del sistema inmunológico. Los investigadores han propuesto que la reducción en la exposición microbiana en sociedades industrializadas contribuye al incremento en la prevalencia de enfermedades alérgicas y autoinmunes observado en las últimas décadas.

La microbiota intestinal regula las células dendríticas lo que representa un mecanismo crucial para la prevención de respuestas inflamatorias exageradas y la tolerancia del sistema inmunológico. Las células dendríticas se encuentran en la lámina intestinal y extienden dendritas a través del epitelio para identificar antígenos bacterianos en el lumen intestinal. Dichas células presentadoras de antígenos secuestran bacterias comensales vivas, las procesan y presentan antígenos bacterianos a linfocitos T en los ganglios linfáticos mesentéricos. Las células dendríticas intestinales expuestas a bacterias comensales adquieren un fenotipo tolerogénico caracterizado por la expresión de moléculas antiinflamatorias.

Estas células dendríticas promueven la diferenciación de células T reguladoras productoras de interleucina-10 y factor de crecimiento transformante beta (Belkaid y Harrison, 2017). Los metabolitos microbianos como el ácido retinoico, producido por ciertas especies bacterianas, potencian la capacidad de las células dendríticas para inducir células T reguladoras. La disbiosis intestinal estimula la aparición de células dendríticas con un fenotipo más proinflamatorio que favorece el desarrollo de enfermedades inflamatorias. La relación que se establece entre las células dendríticas y

la microbiota intestinal constituye un elemento decisivo para la homeostasis inmunológica en el intestino.

Se ha observado que los probióticos que experimentan propiedades moduladora del sistema inmunológico han demostrado propiedades beneficiosas en diferentes condiciones caracterizada por la pérdida del equilibrio en dicho sistema. Cepas específicas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* modulan la producción de citocinas por células mononucleares de sangre periférica y células epiteliales intestinales. El probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG induce la producción de interleucina-10 y reduce la expresión de citocinas proinflamatorias en modelos experimentales de inflamación intestinal. Los ensayos clínicos han evaluado la eficacia de probióticos inmunomoduladores en dermatitis atópica, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal y prevención de infecciones respiratorias (Sanders et al., 2019). Los mecanismos estimuladores del sistema inmunológico de los probióticos incluyen la producción de péptidos antimicrobianos, la modulación de células dendríticas, el fortalecimiento de la barrera epitelial, y la estimulación de células T reguladoras.

El uso de probióticos durante el embarazo y la lactancia ha evidenciado la reducción del riesgo de padecimiento de dermatitis atópica en lactantes. No obstante, los efectos inmunomoduladores son significativamente específicos de cada cepa y no se debe confundir la generalización entre diferentes especies o cepas probióticas. La investigación futura debe enfocarse en identificar biomarcadores que permitan predecir qué individuos se beneficiarán más de intervenciones probióticas específicas y en desarrollar formulaciones probióticas personalizadas basadas en el perfil inmunológico y microbiano individual (Sprockett et al., 2023).

1.2. Microbiota protectora: Mecanismos de exclusión competitiva y producción de sustancias antimicrobianas

La microbiota que habita en el sistema gastrointestinal proporciona una función protectora decisiva mediante el impedimento del crecimiento de microorganismos



patógenos en este sistema. Este proceso de protección se le conoce como resistencia a la colonización o efecto de barrera y destaca por ser una de las funciones más significativas de la microbiota comensal. Los mecanismos protectores conocidos incluyen la ocupación de nichos ecológicos, la producción de sustancias antimicrobianas, la competencia por nutrientes y la modulación de la respuesta inmunológica. La disbiosis intestinal producida por el uso de antibióticos de amplio espectro favorece la susceptibilidad a infecciones entéricas.

Las investigaciones realizadas en animales libres de gérmenes ha evidenciado que estos organismos presentan una mayor sensibilidad a la colonización por patógenos en comparación con animales convencionales (Buffie y Pamer, 2013; García Ríos et al., 2025). El restablecimiento de la microbiota intestinal restablece la resistencia a la colonización y protege contra infecciones subsiguiente. El entendimiento de los mecanismos de acción a nivel molecular de la función protectora de la microbiota guarda una relación significativa en el desarrollo de estrategias terapéuticas basada en la regulación de la microbiota intestinal.

La microbiota endógena establece mecanismos de acción que incluye la exclusión competitiva como herramienta fundamental para la protección de microorganismos patógenos. Dicho mecanismo se fundamenta en la competencia directa entre las bacterias comensales y patógenas por los limitados recursos del medio ambiente intestinal. De este modo la microbiota comensal agota los nutrientes esenciales y reduce la disponibilidad para potenciales patógenos que intentan establecerse en el intestino. La microbiota endógena también compite por los sitios de adhesión en el epitelio intestinal y en la capa de mucus que recubre la superficie luminal. La colonización del medio ambiente intestinal por las bacterias comensales dificulta la acción de patógeno a las células epiteliales. Los estudios han demostrado que ciertas especies de *Bacteroides* previenen la colonización por *Salmonella* entérica mediante la competencia por fructosa y otros azúcares derivados del mucus intestinal (Kamada et al., 2012).

La microbiota intestinal también consume oxígeno que se difunde desde el epitelio intestinal hacia el lumen y mantiene un ambiente predominantemente anaeróbico. Este ambiente anaeróbico favorece el crecimiento de bacterias comensales obligadamente anaerobias y limita la proliferación de patógenos facultativos como *Escherichia coli* y *Salmonella* que requieren oxígeno para su metabolismo energético óptimo. La competencia entre la microbiota comensal y la microbiota exógena es mucho más efectiva cuando la microbiota intestinal presenta una alta diversidad y abundancia de especies que ocupan el intestino

Las bacteriocinas producidas por la microbiota constituye uno de los mecanismos antimicrobianos más efectivo mediante el cual las bacterias comensales impiden el crecimiento de microorganismos patógenos y competidores. Las bacteriocinas son moléculas de naturaleza proteica con efectos antimicrobianos producidos en los ribosomas, mismos que presentan actividad bactericida o bacteriostática contra diferentes especies bacterianas. Las bacterias productoras de ácido láctico producen una gran diversidad de bacteriocinas que se clasifican en diferentes clases según su mecanismo de acción y estructura molecular.

El *Lactococcus lactis* produce una bacteriocina llamada nisina, misma que es una de las más estudiadas y su uso fundamental desde el punto de vista comercial se relaciona con la conservación de alimentos. La pediocina constituye otra bacteriocina de la clase IIa y se conoce que presenta actividad específica contra la *Listeria monocytogenes* y otras bacterias gran- positivas patógenas (Álvarez et al., 2021; Cotter et al., 2013) y participan en múltiples procesos fisiológicos (desarrollo somático, nutrición, inmunidad, etc.). Las bacteriocinas pueden actuar por diferentes mecanismos a nivel molecular dentro de los cuales se incluyen la inhibición de la síntesis de la pared celular, la formación de poros en la membrana celular bacteriana y la interferencia con procesos metabólicos esenciales. Las bacteriocinas producidas por las bacterias no actúan sobre las



mismas bacterias productoras, debido a que desarrollan mecanismos de inmunidad específico que lo impiden.

Otro mecanismo de protección antimicrobiano significativo de la microbiota intestinal lo constituyen la formación de ácidos orgánicos por bacterias fermentadoras. Las bacterias productoras de ácido láctico fermentan carbohidratos y producen ácido láctico como metabolito final mayoritario. El ácido láctico produce una acidificación del pH, disminuyendo las probabilidades de crecimiento de bacterias patógenas sensibles. La fermentación bacteriana de las fibras dietéticas provoca la formación de ácidos grasos de cadena corta, mismos que también muestran actividad antimicrobiana de la microbiota.

El ácido acético exhibe propiedades antimicrobianas directas contra diversos patógenos entéricos incluyendo especies de *Salmonella*, *Shigella* y *Escherichia coli* patógena (Álvarez et al., 2021; Fukuda et al., 2011). El mecanismo antimicrobiano de los ácidos orgánicos involucra la difusión de la forma no disociada del ácido a través de la membrana bacteriana. Una vez dentro de la célula bacteriana, el ácido se disocia en el citoplasma neutro y libera protones que acidifican el interior celular. Este incremento de la acidificación en el interior de la célula modifica el gradiente de pH transmembrana e interfiere con procesos metabólicos esenciales y generalmente causa la muerte celular. La sostenida producción de ácidos orgánicos por parte de la microbiota endógena, mantiene un pH luminal bajo que impide la colonización por patógenos neutrófilos y alcalófilos.

Otra molécula antimicrobiana de amplio espectro producida por la microbiota lo constituye el peróxido de hidrógeno. Diversas especies de *Lactobacillus* producen peróxido de hidrógeno a través de la acción de oxidasas flavoproteicas que reducen el oxígeno molecular. El peróxido de hidrógeno tiene efectos bactericida contra microorganismos que no tienen sistemas enzimáticos eficiente para su detoxificación. Dicho compuesto provoca la oxidación de grupos sulfihidrido de proteínas, produce daño en los ácidos nucleicos y

provoca peroxidación lipídica de la membrana celular. Las bacterias con enzimas catalasa negativas como los lactobacilos acumulan peróxido de hidrógeno a su alrededor y generan un ambiente hostil para los patógenos. La evidencia científica actual ha demostrado que sepas de *Lactobacillus* productoras de peróxido de hidrógeno impiden el crecimiento de *Gardnerella vaginalis*, el principal agente causante de la vaginosis bacteriana (Montoya Solano et al., 2024; O'Hanlon et al., 2013). El peróxido de hidrógeno producido por la microbiota vaginal constituye el mecanismo fundamental para impedir el crecimiento de bacterias anaerobias oportunistas. El efecto antimicrobiano del peróxido de hidrógeno se relaciona con la concentración de este y de la presencia o ausencia de enzimas capaces de neutralizarlo tales como peroxidasa y catalasa. El sinergismo producido por varios mecanismos de acción antimicrobiano potencia la capacidad protectora de la microbiota residente.

Un mecanismo indirecto, pero igualmente efectivo contra la producción de microorganismos patógenos lo constituye la modulación del ambiente químico intestinal por la microbiota endógena. Las bacterias que forman parte del microbiota intestinal metabolizan ácidos biliares primarios producido por el hígado y lo transforman en ácidos biliares secundarios mediante reacciones de deshidroxilación. El ácido litocólico y el ácido desoxicólico constituyen ácidos grasos biliares secundarios con potentes propiedades antimicrobianas contra diversos patógenos entéricos. Diversos estudios han evidenciado que la transformación de ácidos biliares primarios en secundario por bacterias de los géneros *Clostridium* y *Eubacterium* impiden el crecimiento de esporas de *Clostridioides difficile* (Cymbal et al., 2024; Sorg y Sonenshein, 2008).

La microbiota intestinal, además produce enzimas que metabolizan mucus y liberan azúcares que son utilizados como nutriente para bacterias comensales especializadas. La competencia por estos azúcares derivados del mucus entre la microbiota comensal y los exógenos, limita la disponibilidad de estos para el

desarrollo de microorganismos patógenos. Las bacterias endógenas consumen el oxígeno que se difunde desde el epitelio y mantienen un potencial redox bajo el lumen intestinal. El ambiente reductor que se genera estimula el crecimiento de microorganismos anaerobios comensales y dificulta el desarrollo de patógenos facultativos. La producción de óxido nítrico por ciertas bacterias comensales también contribuye a la actividad antimicrobiana colectiva de la microbiota. El óxido nítrico reacciona con especies reactivas de oxígeno y genera intermediarios con potente actividad.

1.3. Microbiota muconutritiva: Fermentación de polisacáridos complejos y producción de ácidos grasos de cadena corta

La microbiota intestinal desempeña una función metabólica esencial como órgano muconutritivo que fermenta polisacáridos complejos de origen dietético y endógeno que escapan a la digestión enzimática del hospedero. El genoma humano codifica aproximadamente 17 glucósido hidrolasas mientras que el microbioma intestinal colectivo codifica más de 60,000 enzimas diferentes especializadas en la degradación de carbohidratos complejos.

Esta enorme capacidad enzimática permite a la microbiota metabolizar una amplia variedad de polisacáridos que incluyen celulosa, hemicelulosa, pectina, inulina, almidón resistente y mucopolisacáridos. La fermentación bacteriana de estos sustratos genera ácidos grasos de cadena corta como productos finales predominantes que representan una fuente significativa de energía para el hospedero. Los ácidos grasos de cadena corta contribuyen aproximadamente entre el 5 y el 10% de los requerimientos energéticos totales diarios en humanos (Koh et al., 2016; Porco Giambra, 2025).

El acetato, el propionato y el butirato constituyen los ácidos grasos de cadena corta más abundantes y representan aproximadamente el 60%, el 20% y el 20% del total producidos respectivamente. La producción de este tipo se encuentra estrechamente relacionada a la composición de la microbiota, la disponibilidad de

sustrato fermentable y del tiempo de tránsito intestinal. La función muconutritiva de la microbiota se evidencia a través de una relación metabólica bidireccional entre los microorganismos residentes y el hospedero.

El metabolismo de polisacáridos vegetales complejos por parte de la microbiota intestinal involucra interacciones combinadas entre diferentes especies bacterianas. Las especies del género *Bacteroides* poseen sistemas multienzimáticos altamente sofisticados denominados loci de utilización de polisacáridos que codifican enzimas específicas para la degradación de polisacáridos particulares. Estos sistemas incluyen glicosido hidrolasas, polisacárido liasas, esterases y transportadores que permiten el reconocimiento, la captura, la degradación y la importación de polisacáridos complejos. El *Bacteroides thetaiotaomicron* expresa más de 260 glicosilhidrolasas diferentes que le confieren la capacidad de metabolizar una extraordinaria diversidad de carbohidratos dietéticos y del hospedero (Grondin et al., 2017; Roux et al., 2025).

Los *Bacteroides* metabolizan polisacáridos complejos en oligosacáridos y monosacáridos que luego se fermentan a ácidos grasos de cadena corta. Otros microorganismos intestinales como la *Roseburia*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* intervienen en la fermentación secundaria de los productos obtenidos a través de bacterias primarias degradadoras. Esta diferenciación en el metabolismo indica el alto nivel de especialización dentro del ecosistema microbiano intestinal. Las investigaciones en el área de la metagenómica han evidenciado que la capacidad metabólica de los polisacáridos varía considerablemente entre individuos y se asocia con patrones dietéticos habituales.

El ácido graso de cadena corta más importante para la salud intestinal es el butirato debido a sus múltiples efectos beneficiosos sobre los colonocitos. El ácido butírico representa la fuente energética más abundante para las células epiteliales del colon y suministra aproximadamente el 70% de sus requerimientos energéticos. El butirato se produce principalmente por





bacterias de los clados *Clostridium* IV y XIVa que incluyen especies de los géneros *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* y *Anaerostipes*. El *Faecalibacterium prausnitzii* representa una de las especies bacterianas más abundantes en el intestino humano sano y constituye un productor principal de butirato a partir de acetato y carbohidratos fermentables (Castañeda Guillot, 2021; Miquel et al., 2013).

El butirato ejerce efectos antiinflamatorios potentes mediante la inhibición de la vía del factor nuclear kappa B y la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias. Este metabolito también actúa como inhibidor de histona desacetilasas y modula la expresión génica en colonocitos. El butirato promueve la diferenciación celular, inhibe la proliferación de células transformadas e induce apoptosis en células cancerosas colónicas. Las bajas concentraciones de ácido butírico en el colon se han asociado con síndrome de intestino irritable, cáncer colorrectal y con enfermedad inflamatoria intestinal.

Otro ácido graso de cadena corta de vital importancia para la salud intestinal lo constituye el propionato, mismo que es producido por bacterias de los géneros *Bacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Dialister*, *Veillonella* y *Megasphaera*. El mencionado ácido graso se absorbe perfectamente en el colon y a través de la circulación portal ingresa al hígado. El propionato participa en la gluconeogénesis hepática y modula el metabolismo lipídico al inhibir la síntesis de colesterol. Los estudios en modelos animales han demostrado que el propionato mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la ganancia de peso corporal. Los estudios clínicos en humanos han evaluado el efecto del propionato sobre el control glucémico y el metabolismo energético (Chambers et al., 2015; Cheng et al., 2022).

El propionato activa receptores acoplados a proteínas G como GPR41 y GPR43 expresados en adipocitos, células enteroendocrinas y células inmunes. La activación de estos receptores estimula la secreción de péptidos anorexigénicos como el péptido similar al glucagón 1 y el péptido YY que promueven la saciedad. El propionato

también influye en el sistema nervioso central y modula el comportamiento alimentario a través del eje intestino-cerebro. El consumo de derivados de propionato ha evidenciado efectos significativo en la prevención de la ganancia de peso corporal a la vez que mejora el metabolismo.

El ácido acético constituye el ácido graso de cadena corta con mayor concentración en el colon y se produce por varias especies bacterianas que incluyen miembros de los filos Firmicutes y Bacteroidetes. El acetato se absorbe muy bien en el colon alcanzando concentraciones plasmáticas elevadas en la circulación periférica. El acetato se metaboliza en tejidos periféricos como músculo esquelético, tejido adiposo, corazón y cerebro donde sirve como sustrato para la síntesis de lípidos y colesterol. Los estudios con acetato marcado isotópicamente han demostrado que este metabolito contribuye a la síntesis de ácidos grasos de novo en el hígado y en el tejido adiposo.

El acetato también actúa como molécula señalizadora que modula la respuesta inmunológica y el metabolismo energético del hospedero (An et al., 2023; Koh et al., 2016). Este metabolito ha demostrado potentes efectos antimicrobianos a través del fortalecimiento de la barrera epitelial y la modulación de la respuesta inmune. El acetato que se produce en el colon ha demostrado tener efectos neuromoduladores que influyen en la ingesta de alimentos y el gasto energético, debido a que éste tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. La concentración adecuada de acetato en el intestino juega un papel significativo en el equilibrio metabólico sistémico.

Los fructooligosacáridos y la inulina forman parte de diversos polisacáridos fermentables que favorecen el crecimiento y la actividad metabólica de bacterias beneficiosas productora de ácidos grasos de cadena corta. La inulina particularmente es un polisacárido que se almacena en las células vegetales y está compuesta por cadenas de fructosa unidas por enlaces beta que son imposibles de degradar por las enzimas humanas. Los fructooligosacáridos representan cadenas más cortas de



fructosa que se obtienen por hidrólisis parcial de inulina. Las especies de *Bifidobacterium* utilizan preferentemente estos fructanos como sustratos fermentativos y aumentan significativamente su abundancia relativa tras la suplementación dietética. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados demostró que la suplementación con inulina incrementa las concentraciones fecales de bifidobacterias y de ácidos grasos de cadena corta (Lopes de Oliveira et al., 2023; Vandeputte et al., 2017).

Los estudios clínicos han evaluado los efectos de la suplementación con inulina sobre el tránsito intestinal, el control glucémico, el perfil lipídico y la saciedad. La fermentación de inulina produce predominantemente acetato y butirato que ejercen efectos beneficiosos sobre la salud metabólica e intestinal. Las dosis de inulina superiores a 10 gramos diarios pueden causar síntomas gastrointestinales como distensión abdominal y flatulencia en individuos sensibles debido a la producción aumentada de gases durante la fermentación. La individualización de las dosis de inulina según la tolerancia individual y la composición basal del microbiota puede optimizar los beneficios terapéuticos de estos compuestos prebióticos (Bizeau et al., 2022; Han et al., 2021).

1.4. Microbiota sacarolítica: Degradación de carbohidratos y su impacto en el metabolismo energético

La microbiota sacarolítica del intestino está formada por un grupo especializado de microorganismos que tienen la capacidad enzimática para metabolizar carbohidratos complejos que no pueden ser digerido por el sistema enzimático del hospedero. Este conjunto de microorganismos incluye principalmente especies de los géneros *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, y otras especies que disponen de enzimas carbohidratos tazas tales como *Lachnospiraceae*. El efecto sacarolítico de la microbiota intestinal permite la extracción de energía de sustrato que de otra forma serían eliminados sin aprovechamiento metabólico. Las fibras dietéticas, el almidón resistente, mucopolisacáridos endógenos

y oligosacáridos, constituyen los fundamentales carbohidratos no digeribles que son transformados por la microbiota sacarolítica.

El resultado principal que se obtiene tras la fermentación bacteriana de dichos carbohidratos permite la obtención de ácidos grasos de cadena corta que son utilizados por el hospedero como sustrato energético en diferentes tejidos. Las personas que consumen una dieta rica en fibra como resultado de la fermentación obtienen aproximadamente entre 200 a 300 kilocalorías (Aragón-Vela et al., 2021; Turnbaugh et al., 2006). La característica de la microbiota sacarolítica es particular en cada individuo y se relaciona con patrones dietéticos habituales. La flexibilidad metabólica de la microbiota sacarolítica le proporciona ventajas adicionales para la adaptación en la extracción de energía en los individuos con un consumo de carbohidratos dietéticos habitual.

La conceptualización de enterotipos metabólicos ha identificado que la microbiota intestinal humana se conforma por diferentes mecanismos funcionales que se diferencian por su capacidad de metabolización de carbohidratos. Los Bacteroides constituyen un estereotipo que se caracteriza por su elevada capacidad para metabolizar carbohidratos complejos y proteínas a través de un sistema enzimático diverso codificado en loci y de utilización de polisacáridos. La *Prevotella* conforma un enterotipo que preferentemente participa en la metabolización de carbohidratos simples y mucopolisacáridos y se encuentra de manera abundante en personas que consumen dietas ricas en carbohidratos complejos. El enterotipo *Ruminococcus* tiene una alta especialización en el metabolismo de mucina y se conoce que tiene una concentración elevada de enzimas que hidrolizan glicanos del hospedero.

Una investigación que incluyó personas sanas de diferentes países demostró que los enterotipos presentan diferencias significativas en la producción de ácidos grasos de cadena corta y marcadores metabólicos del hospedero (Arumugam et al., 2011). Los autores identificaron que las personas con enterotipo *Prevotella* tenían concentraciones plasmáticas más elevadas



de ácido graso de cadena corta en comparación con individuos del entero tipo Bacteroides. El conocimiento del enterotipo metabólico que tienen las personas puede ser tomado en consideración para la individualización de las recomendaciones dietéticas que permitan optimizar la función metabólica de la microbiota. La evidencia científica actual ilustra que los enterotipos permanecen relativamente estable en el tiempo, aunque pueden sufrir modificaciones debido a las intervenciones dietéticas sostenida.

Un ejemplo clásico de carbohidrato complejo cuya fermentación por parte de la microbiota sacarolítica produce efectos metabólicos beneficiosos para el hospedero lo constituye el almidón resistente. Dicho carbohidrato incluye fracciones de almidón que escapan a la digestión enzimática en el intestino delgado debido a su estructura física o química. Este sustrato alcanza el colon donde bacterias especializadas como *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium rectale* y *Bifidobacterium adolescentis* lo degradan mediante amilasas y pululaninas bacterianas. Un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Alfa et al. (2018) evaluó el efecto de la suplementación con 40 gramos diarios de almidón resistente tipo 2 durante cuatro semanas en 20 individuos con sobrepeso. Los investigadores observaron incrementos significativos en la abundancia relativa de *Ruminococcus bromii* y *Eubacterium rectale*, así como aumentos en las concentraciones fecales de butirato. El ensayo también demostró mejoras en la sensibilidad a la insulina medida mediante el índice HOMA-IR y reducciones en la glucemia postprandial.

Otros estudios (Bodinham et al., 2014; Li et al., 2025; Schaab y Gutiérrez, 2025) han reportado que la suplementación con almidón resistente mejoró la sensibilidad a la insulina en aproximadamente 50. El mecanismo identificado en la producción de los efectos metabólicos citados incluye la producción incrementada de ácidos grasos de cadena corta que a su vez estimulan la liberación de hormonas intestinales que intervienen en la regulación del metabolismo glúcido. La fermentación de almidón resistente interviene en la regulación de la

expresión de genes que participan en el metabolismo de lípido a nivel hepático y mejora el perfil plasmático de lípidos.

Otra clase de carbohidrato importante lo constituyen los arabinosilanos, polisacáridos de paredes celulares vegetales que son metabolizados por la microbiota sacarolítica de manera eficiente con resultados significativo sobre el metabolismo del hospedero. Los arabinosilanos están formados por cadena de xilosa con ramificaciones de arabinosa y se encuentran mayoritariamente en granos de cereales enteros. Las bacterias de los géneros *Roseburia*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* contienen enzimas arabinofuranosidasas, xilanasas, y esterases que hidrolizan los arabinosilanos en sus componentes monosacáridos.

Una investigación realizada por Neyrinck et al. (2011) con personas del sexo femenino con sobrepeso, identificó que la suplementación con arabinosilanos como prebiótico durante 6 semanas generó un incremento significativo en las cantidades de *Bifidobacterium* a la vez que los marcadores de inflamación sistémica disminuyeron, fundamentalmente la proteína C reactiva e Interleucina 6. Se identificaron además reducciones en la masa grasa corporal y del perfil glucémico.

El papel fundamental de la microbiota sacarolítica se encuentra relacionado con la eficiencia energética, fenómeno que se relaciona con las diferencias interindividuales en la susceptibilidad al padecimiento de obesidad. Los estudios pioneros de El-Sayed et al. (2021); y Turnbaugh et al. (2006) demostraron que ratones obesos genéticamente susceptibles albergan una microbiota con capacidad aumentada para extraer energía de la dieta en comparación con ratones delgados. Los investigadores observaron que la microbiota de ratones obesos presenta enriquecimiento de genes que codifican enzimas involucradas en la degradación de polisacáridos complejos.

El trasplante de microbiota de ratones obesos a ratones libres de gérmenes resulta en mayor ganancia de peso y adiposidad en comparación con el trasplante de





microbiota de ratones delgados. Una investigación llevada a cabo por Jumpertz et al. (2011) con la participación de 12 personas delgadas y nueve obesas evidenció la relación entre la composición de la microbiota y la efectividad en la extracción de energía de los alimentos. Los investigadores realizaron una cuantificación de las calorías no absorbidas en las heces fecales mediante el método de calorimetría por bomba, e identificaron que las personas obesas excretaban aproximadamente 20% menos calorías en comparación con los individuos delgados consumiendo dietas isocalóricas.

En la investigación se demostró además que existe una correlación significativa entre el incremento de Firmicutes y la eficiencia en la extracción de energía de los alimentos. Un ensayo clínico llevado a cabo por Reijnders et al. (2016), con la participación de 38 personas del sexo masculino con síndrome metabólico, evaluó el efecto del trasplante de microbiota fecal de personas donadoras delgadas. Se observaron mejoras parciales en la sensibilidad a la insulina con microbiota basal baja en diversidad bacteriana. Los resultados alcanzados permiten definir que la modulación de la microbiota sacarolítica a través de intervenciones dietéticas o trasplante fecal representa una estrategia terapéutica que permite el tratamiento o la prevención de trastornos metabólicos asociados con la obesidad.

La pectina forma parte de los polisacáridos complejos que su fermentación por bacterias a sacarolíticas facilita la obtención de metabolitos con efectos pleiotrópicos sobre el metabolismo energético del hospedero. Este polisacárido estructural de paredes celulares vegetales se compone de ácido galacturónico con cadenas laterales de ramnosa, arabinosa y galactosa. Las bacterias de los géneros *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Lachnospira* expresan pectinasas, pectato liasas y ramnogalacturonasas que degradan la pectina en sus componentes monoméricos.

Un estudio clínico realizado por Brouns et al. (2012) molecular weight (MW) en 43 adultos con sobrepeso evaluó el efecto de la suplementación con 15 gramos diarios de pectina durante cuatro semanas. Los investigadores

reportaron incrementos significativos en la saciedad postprandial y reducciones en la ingesta energética diaria de aproximadamente 300 kilocalorías. El estudio también documentó aumentos en las concentraciones plasmáticas del péptido similar al glucagón 1 y del péptido YY que median los efectos anorexigénicos.

1.5. Microbiota neuroactiva: El eje intestino-cerebro y la producción de neurotransmisores

A través del eje intestino cerebro se establece una comunicación bidireccional compleja que incluye señales neuronales, endocrinas, inmunológicas y metabólicas entre el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal (Figura 1.1). La microbiota intestinal forma parte de un componente esencial en este eje y regula activamente la función cerebral a través de disímiles mecanismos que incluyen la producción de neurotransmisores, las síntesis de metabolitos neuroactivos y la regulación de la respuesta inmunológica. Los microorganismos que colonizan el intestino sintetizan un grupo de neurotransmisores y neuromoduladores dentro de los que se incluyen el ácido gamma-aminobutírico, dopamina, norepinefrina, acetilcolina, serotonina y la histamina. Los mencionados compuestos neuroactivos influyen en la función del sistema nervioso entérico modulan la señalización vagal aferente y afectan el estado de ánimo, la cognición y el comportamiento del hospedero.

La disbiosis en la microbiota intestinal se asocia con trastorno del espectro autista la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y la depresión (Białecka-Dębek et al., 2021; Chakrabarti et al., 2022; Charitos et al., 2024; Cryan et al., 2019). Las investigaciones realizadas en animales con ausencia de microbiota han demostrado que presentan alteraciones significativas en el desarrollo cerebral la expresión de factores neurotróficos, el comportamiento y la neurogénesis. Un estudio clínico realizado por Bagga et al. (2018), con la participación de 45 personas sana identificó que la suplementación con el probiótico *Bifidobacterium longum* durante cuatro semanas produce efectos sobre





marcadores de la función cerebral. Los investigadores observaron reducciones significativas en los niveles de estrés percibido y mejoras en la memoria mediante resonancia magnética funcional. La comprensión actual del eje microbiota-intestino-cerebro está abriendo nuevas perspectivas terapéuticas para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos mediante la modulación dirigida del ecosistema microbiano intestinal.

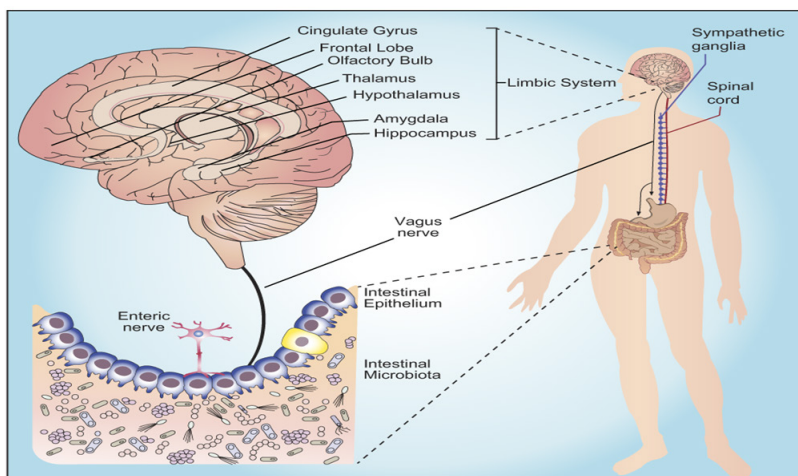


Figura 1.1. Eje Intestino-cerebro.

Fuente: Cryan et al. (2019).

La producción bacteriana de ácido gamma-aminobutírico representa uno de los mecanismos más estudiados mediante los cuales la microbiota intestinal puede influir en la función del sistema nervioso central. El ácido gamma-aminobutírico constituye el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de mamíferos y regula la excitabilidad neuronal, el estado de ánimo y la respuesta al estrés. Diversas especies bacterianas intestinales poseen la capacidad de sintetizar ácido gamma-aminobutírico a partir del ácido glutámico mediante la enzima glutamato descarboxilasa. Las especies productoras de ácido gamma-aminobutírico incluyen cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y algunas especies de *Bacteroides*.

Un estudio transversal realizado por Strandwitz et al. (2018) que incluyó 23 pacientes con depresión mayor y 23 controles sanos analizó la composición de la

microbiota fecal y las concentraciones de metabolitos neuroactivos. Los autores identificaron que los pacientes con depresión presentaban abundancias reducidas de bacterias productoras de ácido gamma-aminobutírico y concentraciones fecales disminuidas de este neurotransmisor.

La síntesis de serotonina por la microbiota intestinal y las células enteroendocrinas representa otro mecanismo crucial mediante el cual el ecosistema microbiano influye en la función neurológica y el comportamiento. Aproximadamente el 90% de la serotonina corporal total se produce en el tracto gastrointestinal por células enterocromafines que convierten el triptófano en serotonina mediante las enzimas triptófano hidroxilasa y descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. La microbiota intestinal tiene la capacidad de regular el triptófano y modular la expresión de enzimas involucradas en el metabolismo de serotonina. Los microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta, específicamente el butirato, estimulan la liberación de serotonina por células enterocromafines a través de mecanismos dependientes de receptores acoplados a proteínas G.

Una investigación realizada por Reigstad et al. (2015) en ratones de experimentación exento de gérmenes, identificó que la colonización microbiana incrementa significativamente las concentraciones de serotonina en el plasma y en el tejido colónico. Los autores del estudio identificaron que metabolitos microbianos específicos como los ácidos grasos de cadena corta y los ácidos biliares secundarios actúan como moléculas señalizadoras que estimulan la síntesis de serotonina. Un estudio clínico aleatorizado llevado a cabo por Kazemi et al. (2019) con la participación de 110 personas con trastorno depresivo mayor evaluó el efecto de la suplementación con probióticos de varias cepas durante 8 semanas. Los investigadores identificaron mejoras significativas en los síntomas depresivos mediante la escala de depresión de Beck y aumento considerable en la concentración de plasmática de triptófano. El estudio también documentó cambios en la composición de la microbiota intestinal con





incrementos en especies productoras de ácidos grasos de cadena corta. Aunque la serotonina periférica no cruza la barrera hematoencefálica, este neurotransmisor modula la función del sistema nervioso entérico, influye en la motilidad intestinal y puede señalizar al cerebro a través de vías neuronales y endocrinas.

La producción microbiana de metabolitos del triptófano (Figura 1.2) representa un mecanismo adicional mediante el cual la microbiota neuroactiva influye en la función del sistema nervioso central y en el comportamiento. El triptófano dietético puede metabolizarse a través de tres vías principales que incluyen la síntesis de serotonina, la vía de las quinureninas y el metabolismo directo por bacterias intestinales. La microbiota intestinal convierte el triptófano en diversos metabolitos bioactivos que incluyen indol, ácido indol-3-propiónico, ácido indol-3-acético, ácido indol-3-láctico e indol-3-aldehído. Estos metabolitos derivados del indol actúan como ligandos del receptor de hidrocarburos de arilo que regula la función de barrera intestinal, la respuesta inmunológica y la función neurológica (Gheorghe et al., 2019; Kazemi et al., 2019).

Una investigación realizada con la participación de 56 personas diagnosticada con enfermedad de Parkinson y 56 controles sanos analizó las concentraciones fecales y plasmática de metabolitos del triptófano. El hallazgo más importante en la citada investigación lo constituyó la baja concentración de metabolitos neuroprotectores del indol y las cantidades menores de bacterias productora de estos compuestos en los pacientes enfermos. Los metabolitos resultados del metabolismo del triptófano producido por la microbiota intestinal, tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y producir efectos directos sobre neuronas y células gliales. La modulación de las vías metabólicas del triptófano mediante intervenciones probióticas o dietéticas representa una estrategia terapéutica innovadora para trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos (Gheorghe et al., 2019).

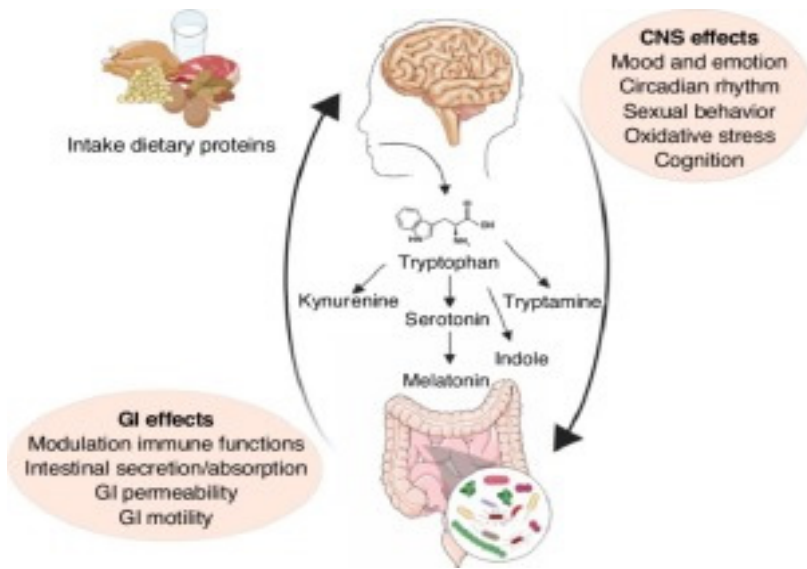


Figura 1.2. Metabolismo microbiano de triptófano.

Fuente: Gheorghe et al. (2019).

Los ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación bacteriana de fibras dietéticas constituyen moléculas señaladoras neuroactivas que modulan la función del eje intestino-cerebro mediante múltiples mecanismos. El butirato, el propionato y el acetato ejercen efectos sobre el sistema nervioso central a través de la activación de receptores acoplados a proteínas G expresados en neuronas, células gliales y células del endotelio de la barrera hematoencefálica.

Los mencionados ácidos grasos regulan la expresión genética mediante la inhibición de las enzimas histonas desatinadas que intervienen en las neurogénesis la plasticidad sináptica y la producción de factores neurotróficos. Un ensayo clínico aleatorizado conducido por Johnstone et al. (2021) con la participación de 64 personas adultas sanas evaluó el efecto de la suplementación con ésteres de propionato sobre la función cognitiva y la conectividad cerebral por un período de 12 semanas.

Los autores demostraron a través de la utilización de la resonancia magnética funcional que la suplementación con propionato mejoraba la conectividad funcional en



La producción bacteriana de dopamina y sus precursores representa otro mecanismo mediante el cual la microbiota neuroactiva puede influir en la función cerebral y el comportamiento motor. La dopamina constituye un neurotransmisor catecolaminérgico esencial para el control motor, la motivación, la recompensa y diversas funciones cognitivas. Diferentes tipos de bacterias intestinales tienen la capacidad de sintetizar dopamina a partir de L- DOPA por el efecto de la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. Las bacterias capaces de producir dopamina incluyen especies de *Bacillus*, *Serratia*, *Escherichia* y algunas cepas de *Lactobacillus*.

Una investigación conducida por Nishiwaki et al. (2020) con la participación de 223 personas con enfermedad de Parkinson analizó la composición de la microbiota intestinal y su rol con la progresión de la enfermedad. Los autores evidenciaron que los pacientes con síntomas motores más graves presentaban concentraciones menores de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y alteración en el metabolismo de catecolaminas.

Aunque la dopamina producida en el sistema digestivo no tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, dicho neurotransmisor sí tiene la capacidad de modular la función del sistema nervioso entérico y transmitir señales al cerebro a través del nervio vago. Los precursores de la dopamina producidos por la microbiota intestinal influyen de una manera significativa en la neurotransmisión dopaminérgica central. La modulación de la microbiota intestinal mediante probióticos específicos representa una estrategia terapéutica complementaria prometedora para trastornos que involucran disfunción dopaminérgica como la enfermedad de Parkinson y los trastornos del movimiento.



1.6. Microbiota proteolítica: Balance entre función fisiológica y potencial patogénico

La microbiota proteolítica intestinal comprende un conjunto de microorganismos especializados en la degradación de proteínas y aminoácidos que escapan a la digestión completa en el intestino delgado superior. Este grupo funcional incluye principalmente especies de los géneros *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* y diversos miembros de la familia *Enterobacteriaceae* que expresan proteasas, peptidasas y enzimas desaminasas. La fermentación generada por la microbiota proteolítica se lleva a cabo predominantemente en el colon distal donde el pH menos ácido y el lento tiempo de tránsito favorecen dichos procesos metabólicos. El resultado de la fermentación proteolítica incluye mayoritariamente ácidos grasos de cadena ramificada, fenoles, aminas biógenas, indoles, amoníaco, sulfuro de hidrógeno y otros compuestos nitrogenados.

La mayoría de los metabolitos obtenidos por la microbiota proteolítica desempeñan funciones fisiológicas significativas como la síntesis de aminoácidos bacterianos y la producción de precursores de neurotransmisores. Aunque se debe señalar que otros metabolitos proteolíticos experimentan propiedades genotóxicas, citotóxicas y proinflamatorias que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades intestinales y sistémicas (Beaumont et al., 2017).

La homeostasis entre la fermentación proteolítica y sacarolítica en el colon depende considerablemente de la disponibilidad de carbohidratos fermentables y proteínas en la dieta. Las dietas que se caracterizan por un alto consumo de proteínas de origen animal y bajo consumo de carbohidratos que aportan fibra, favorecen el desarrollo de bacterias proteolíticas y aumenta la concentración de metabolitos potencialmente deletéreos. La modulación del balance entre fermentación sacarolítica y proteolítica mediante intervenciones dietéticas representa una opción terapéutica importante para la prevención de enfermedades asociadas con disbiosis.



Los aminoácidos de cadena ramificada como la leucina, isoleucina y valina son los principales precursores de los ácidos grasos obtenidos por fermentación bacteriana. Los mencionados ácidos grasos incluyen isobutirato isovalerato y 2-metilbutirato, mismos que se obtienen mediante reacciones de desaminación y descarboxilación de los aminoácidos por parte de las bacterias proteolíticas. Los ácidos grasos de cadena ramificada juegan un papel metabólico significativo en la provisión de energía para los colonocitos, además de participar en la síntesis de lípidos de membrana bacteriana. Aunque se debe señalar que altas concentraciones de ácidos grasos de cadena ramificada se han asociado con efectos adversos sobre la salud metabólica del hospedero.

Una investigación realizada por Neis et al. (2015) con la participación de personas con diferentes niveles de tolerancia a la glucosa, analizó la relación entre metabolitos microbianos y marcadores de síndrome metabólico. Los autores observaron que las concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos de cadena ramificada se asociaban positivamente con resistencia a la insulina, grasa visceral y marcadores de inflamación sistémica.

En el estudio se identificó además que las personas con niveles elevados de ácido graso de cadena ramificada tenían mayor probabilidad de padecimiento de diabetes tipo 2 independientemente de los factores de riesgo tradicionalmente asociados. La explicación bioquímica ofrecida por los autores sobre el incremento en la probabilidad de padecimiento de diabetes tipo 2, estuvieron relacionados con activación de vías de señalización inflamatoria en células musculares y adipocitos, así como la interferencia con el metabolismo mitocondrial.

El sulfuro de hidrógeno que se produce por la fermentación de la microbiota proteolítica a partir de los aminoácidos azufrados constituye un aspecto significativo para la salud intestinal del hospedero. El sulfuro de hidrógeno se produce a partir de la reducción bacteriana del sulfato dietético y el metabolismo de los aminoácidos cisteína y metionina por bacterias





reductoras de sulfato, que incluyen especies de *Desulfovibrio*, *Desulfobacter* y *Desulfobulbus*. Este gas experimenta un patrón bifásico con efectos biológicos dependientes de la concentración. A concentraciones fisiológicas bajas el sulfuro de hidrógeno actúa como molécula señalizadora gasotransmisora que regula la función de barrera intestinal, modula la respuesta inmunológica y participa en procesos de reparación tisular. Sin embargo, las concentraciones elevadas de sulfuro de hidrógeno ejercen efectos citotóxicos sobre colonocitos mediante la inhibición de la beta-oxidación mitocondrial de butirato.

Un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Ribeiro Figliuolo et al. (2017) en pacientes con colitis ulcerosa demostró correlaciones positivas entre las abundancias de bacterias reductoras de sulfato y la severidad de la inflamación intestinal. Los autores identificaron que los pacientes con enfermedad activa presentaban concentraciones aumentadas de sulfuro de hidrógeno fecal, así como de especies de *Desulfovibrio*. Un estudio transversal conducido por Mottawea et al. (2016) que incluyó 65 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y 34 controles sanos analizó la composición de la microbiota y los perfiles metabolómicos fecales.

Los investigadores observaron que los pacientes que padecían enfermedad de Crohn presentaban mayor cantidad de bacterias reductoras de sulfatos y concentraciones elevadas de metabolitos azufrados tóxicos. La disminución en el consumo de proteínas ricas en azufre y la suplementación con fibra fermentable que modifican el metabolismo microbiano hacia la fermentación sacarolítica influyen en la producción de sulfuro de hidrógeno y atenúan la inflamación intestinal.

Los compuestos indólicos y fenólicos producto de la fermentación bacteriana de aminoácidos aromáticos representan otra clase de metabolitos proteolíticos con efectos biológicos complejos y frecuentemente contradictorios. El p-cresol que se genera a través de la fermentación de tirosina por bacterias del género *Clostridium*, experimenta propiedades citotóxicas y

proinflamatoria sobre las células del epitelio intestinal. El fenol se obtiene a partir de la fenilalanina a través de reacciones de desaminación y descarboxilación catalizada por bacterias proteolíticas.

Los compuestos indólicos incluyen indol, indol-3-acético, indol-3-propiónico e indol-3-aldehído que se producen a partir del metabolismo bacteriano de triptófano. Estos metabolitos exhiben un espectro diverso de actividades biológicas que dependen de su estructura química específica. Un estudio conducido por Venkatesh et al. (2014) en adultos evaluó el efecto de intervenciones dietéticas que modulan la producción de metabolitos del triptófano.

Los autores observaron que el incremento del consumo de fibra dietética reduce las concentraciones de p-cresol y aumenta las concentraciones de indol-3-propiónico con mejoras concomitantes en marcadores de inflamación sistémica (Figura 1.4). El balance entre la producción de metabolitos proteolíticos benéficos y deletéreos puede modularse mediante la manipulación de la disponibilidad de sustratos dietéticos.

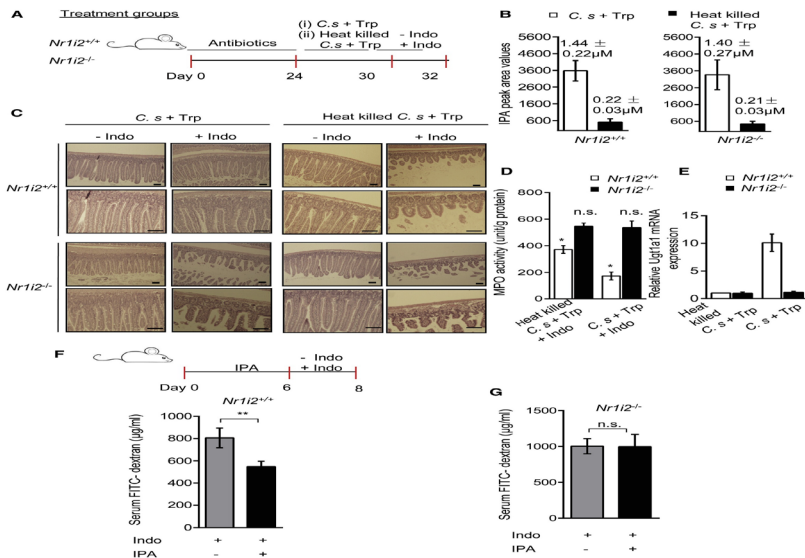


Figura 1.4. Relación entre el consumo de fibra y concentración de indol-3-propiónico.

Fuente: Venkatesh et al. (2014).





Las aminas biógenas constituyen productos de la descarboxilación bacteriana de aminoácidos que exhiben actividades biológicas potentes y pueden generar efectos adversos cuando se producen en concentraciones excesivas. Las principales aminas biógenas producidas por bacterias intestinales incluyen histamina, tiramina, triptamina, putrescina, cadaverina y espermidina. Las mencionadas moléculas se producen a través de la acción de enzimas descarboxilasa bacterianas específicas expresada por especies de *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Escherichia* y diversas especies de *Enterobacteriaceae*. Las aminas biógenas muestran funciones fisiológicas significativas como la regulación del pH intestinal, la síntesis de poliamidas y la regulación de la respuesta inmunológica.

Aunque se ha demostrado que las altas concentraciones de aminas biógenas pueden causar toxicidad sistémica especialmente en personas con actividad reducida de enzimas metabolizadoras como la diamina oxidasa. Las altas concentraciones de histamina se asocian con incremento de problemas de salud que incluyen hipotensión, taquicardia, urticaria, cefalea y trastornos gastrointestinales. Un estudio clínico realizado por Schnedl et al. (2019) con la participación de 133 personas con síntomas de intolerancia a la histamina evaluó la composición de la microbiota intestinal y su relación con las concentraciones de amina biógenas fecales. Los autores observaron que los pacientes sintomáticos tenían concentraciones mayores de bacterias productoras de histamina y cantidades elevadas de múltiples aminas biógenas.

Un ensayo clínico conducido por Maintz et al. (2006) que incluyó la participación de 360 personas con intolerancia a la histamina evaluó el efecto de la disminución en la dieta de proteínas fermentable y la suplementación con enzima diamina oxidasa durante 8 semanas. Los investigadores observaron reducciones significativas en la frecuencia y severidad de los síntomas, así como disminución en la concentración plasmática de histamina.

La putrescina y la cadaverina obtenidas a partir de ornitina y lisina respectivamente potencian los efectos

tóxicos de otras aminas biógenas mediante la inhibición de enzimas detoxificantes. La minimización del consumo de alimentos ricos en precursores de aminas biógenas y la promoción de una microbiota equilibrada mediante el consumo adecuado de fibras fermentables puede reducir la producción excesiva de estos compuestos y prevenir síntomas de intolerancia.

El amoníaco representa un producto ubicuo de la fermentación proteolítica que puede ejercer efectos neurotóxicos y hepatotóxicos cuando se acumula en concentraciones elevadas. Este compuesto nitrogenado se genera mediante reacciones de desaminación de aminoácidos catalizadas por diversas enzimas bacterianas que incluyen glutamato deshidrogenasa, asparaginasa y ureasa. El amoníaco producido en el colon se absorbe parcialmente y se transporta al hígado a través de la circulación portal donde se convierte en urea mediante el ciclo de la urea. En individuos sanos con función hepática normal el amoníaco se detoxifica eficientemente y las concentraciones sistémicas permanecen bajas. Sin embargo, en pacientes con cirrosis o enfermedad hepáticas crónica la capacidad de detoxificación del amoníaco se encuentra comprometida y puede desarrollarse hiperamonemia.

El amoníaco atraviesa la barrera hematoencefálica y ejerce efectos neurotóxicos que contribuyen al desarrollo de encefalopatía hepática. Un estudio transversal realizado por Bajaj et al. (2019) que incluyó 245 pacientes cirróticos evaluó las asociaciones entre la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo de encefalopatía hepática. Los autores observaron que los pacientes que desarrollaron encefalopatía presentaban cifras aumentadas de bacterias productoras de ureasa y concentraciones elevadas de amoníaco fecal. Un ensayo clínico aleatorizado conducido por Kaji et al. (2017) en 20 pacientes cirróticos con episodios previos de encefalopatía hepática evaluó el efecto de la administración de lactulosa y rifaximina para modular la microbiota proteolítica. Los autores demostraron que la terapia combinada reducía significativamente las concentraciones de amoníaco sanguíneo, disminuía las





cantidades de bacterias productoras de amoníaco y reducía la tasa de recurrencia de encefalopatía hepática durante doce meses de seguimiento. Las estrategias dietéticas que limitan moderadamente la ingesta proteica mientras mantienen aportes adecuados de aminoácidos esenciales y que incrementan el consumo de fibras fermentables pueden reducir la producción colónica de amoníaco y mejorar los resultados clínicos en pacientes con enfermedad hepática crónica.

1.7. Componentes no bacterianos de la microbiota: Hongos, levaduras y bacteriófagos

La microbiota humana está formada por una comunidad ecológica diversa y compleja que traspasa las bacterias e incluye componentes eucariotas y virales que desempeñan funciones significativas en la salud y en la enfermedad. La microbiota intestinal que además de las bacterias incluye hongos y levaduras, representa aproximadamente el 0,1% de la masa microbiana total, aunque muestra una diversidad taxonómica considerable y funciones metabólicas especializadas. El componente viral mayoritario en la microbiota intestinal humana lo constituyen los bacteriófagos y supera considerablemente a las bacterias en una proporción de aproximadamente 10 a 1 en la mayoría de los compartimentos corporales. El viroma intestinal también incluye virus eucariotas que infectan células del hospedero y hongos comensales.

La investigación sobre componentes no bacterianos de la microbiota ha experimentado un crecimiento exponencial durante la última década impulsado por avances en tecnologías de secuenciación metagenómica (Lim et al., 2015; Rautmann y de La Serre, 2021). Los estudios revelan que hongos, levaduras y bacteriófagos interactúan dinámicamente con bacterias comensales, con el sistema inmunológico del hospedero y entre ellos mismos. Estas interacciones modulan la composición del ecosistema microbiano e influyen en procesos fisiológicos que incluyen el metabolismo, la inmunidad y la susceptibilidad a enfermedades. La caracterización integral de la microbiota requiere considerar todos sus

componentes para comprender completamente su papel en la salud humana y desarrollar intervenciones terapéuticas efectivas basadas en la modulación del ecosistema microbiano completo.

La microbiota del intestino humano se caracteriza por una considerable diversidad de especies de hongo que pertenecen fundamentalmente a los filos Ascomycota y Basidiomycota. La mayor cantidad de géneros identificados en el sistema gastrointestinal humano incluyen *Cándida*, *Saccharomyces*, *Malassezia*, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Cladosporium*. El hongo comensal más estudiado en los seres humanos lo constituye la especie *Cándida albicans* misma que se ha identificado aproximadamente entre el 40 y el 60% de los individuos sanos (Martínez Peláez et al., 2023). Un estudio conducido por Auchtung et al. (2018) en personas sanas que consumieron *Saccharomyces boulardii* como probiótico demostró que la colonización intestinal por esta levadura persiste durante semanas después de la suspensión de la suplementación.

Los autores observaron que la persistencia de *S. boulardii* se asocia con configuraciones específicas de la microbiota bacteriana y con características individuales del hospedero. La microbiota intestinal muestra relaciones complejas con la microbiota bacteriana, que se caracterizan fundamentalmente por la competencia de nutrientes, la producción de metabolitos que impiden el crecimiento de hongos y regulación de la respuesta inmunológica del hospedero.

La relación que se establece entre las bacterias los bacteriófagos y el hospedero humano, representan un área de investigación interesante que ilustra niveles adicionales de complejidad en la ecología de la microbiota intestinal. Los bacteriófagos regulan la diversidad de la comunidad bacteriana a través de la muerte selectiva de cepas específicas y la transferencia horizontal de genes entre bacterias. Los fagos integrados en el genoma de las bacterias como profagos facilitan la diversidad genética bacteriana y codifican genes que aportan ventajas adaptativas a sus hospederos bacterianos.





Los genes de fagos codifican factores de virulencia, resistencia a antibióticos, sistemas toxina-antitoxina y funciones metabólicas relevantes. Una investigación experimental realizada por Hsu et al. (2019) en modelos murinos identificó que los bacteriófagos intestinales regulan la respuesta inmunológica del hospedero a través de mecanismos que incluyen la presentación de antígenos virales y la activación de receptores de reconocimiento de patrones. Los autores identificaron que la disminución intencionada del viroma intestinal se traduciría en alteraciones en el equilibrio inmunológico y en el incremento en la susceptibilidad a infecciones entéricas.

Los bacteriófagos tienen la capacidad de atravesar la barrera epitelial intestinal y alcanzar tejido sistémico de interactúan con células inmunológicas. Las partículas de fagos se asocian a patógenos que activan respuestas inmunológicas innatas que pueden ser beneficiosas o perjudiciales en dependencia del contexto. La terapia con fagos puede ser una opción terapéutica relevante que utiliza bacteriófagos específicos para provocar la muerte selectiva de determinadas bacterias patógenas del intestino sin afectar la microbiota beneficiosa.

Un estudio clínico aleatorizado realizado por Febvre et al. (2019) en pacientes infectados por *Clostridioides difficile* evaluó la eficacia y la seguridad de bacteriófagos anti-*Clostridium*. Los autores del estudio observaron que la administración oral de fagos resultaba efectiva contra cepas específicas de *Clostridium* sin la identificación de efectos adversos significativos y manteniendo íntegra la diversidad bacteriana total. Los bacteriófagos debido a su precisión taxonómica ofrecen ventajas significativas sobre los antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Los bacteriófagos influyen indirectamente en la microbiota mediante la modulación de poblaciones bacterianas que compiten o cooperan con hongos. Las alteraciones en cualquier componente de la microbiota pueden tener efectos en cascada sobre otros componentes del ecosistema microbiano (Figura 1.5). Un ensayo clínico aleatorizado realizado por Wheeler et al. (2016)

que evaluó el efecto del tratamiento con antifúngico en pacientes con enfermedad de Crohn demostró que la reducción de hongos intestinales se correlacionaba con cambios significativos en la composición bacteriana y en marcadores de inflamación intestinal. La comprensión integral de las interacciones entre componentes bacterianos y no bacterianos de la microbiota resulta esencial para el desarrollo de intervenciones terapéuticas efectivas que restauren el equilibrio del ecosistema microbiano intestinal en condiciones de disbiosis compleja.

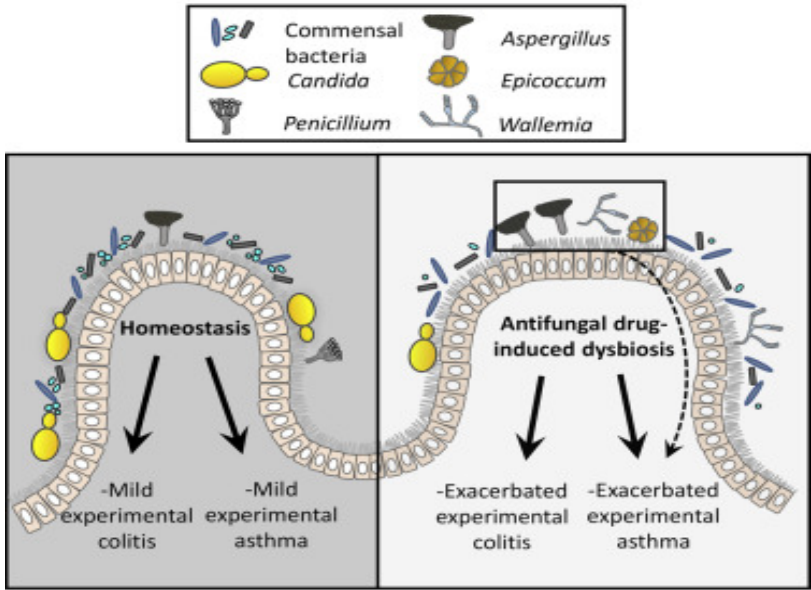


Figura 1.5. Ecosistema microbiano en el intestino.

Fuente: Wheeler et al. (2016).

El intestino humano emerge como un ecosistema altamente interconectado en el que múltiples formas de vida coexisten, compiten y cooperan en un delicado equilibrio dinámico. Lejos de constituir compartimentos aislados, sus componentes establecen redes de interacción que determinan no solo la estabilidad del sistema, sino también la capacidad del organismo para adaptarse a cambios internos y externos.

Esta perspectiva integral invita a superar visiones reduccionistas y a considerar la complejidad biológica como un elemento central para la comprensión de los procesos fisiológicos y patológicos. Reconocer esta



red de interdependencias abre nuevas posibilidades para el diseño de estrategias más precisas, orientadas no únicamente a eliminar agentes específicos, sino a restaurar la armonía del ecosistema en su totalidad.

Así, el estudio de estas dinámicas no solo amplía el conocimiento científico, sino que redefine la manera en que se conciben la salud y la enfermedad, situando al equilibrio ecológico interno como un eje fundamental en la medicina contemporánea.



02.

Aplicaciones clínicas y terapéuticas de los probióticos

2.1. Probióticos en trastornos gastrointestinales: Síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y disbiosis

Se ha evidenciado la eficacia clínica de los probióticos a través de diferentes mecanismos moleculares que incluyen modulación de la microbiota intestinal, fortalecimiento de la barrera intestinal y la regulación de la respuesta inmunológica (Tabla 2.1). Debido a la extensa evidencia científica que existe actualmente, el uso terapéutico de los probióticos se ha establecido como una estrategia efectiva para las diarreas asociadas a antibióticos. Los antibióticos de amplio espectro alteran profundamente la composición de la microbiota intestinal y reducen la resistencia a la colonización por patógenos oportunistas como *Clostridioides difficile*.



Un metaanálisis en red realizado por Esmaeilnezhad et al. (2025) que incluyó datos de 47 ensayos clínicos aleatorizados con 15260 participantes evaluó la eficacia de diferentes cepas probióticas en la prevención de diarrea asociada a antibióticos. Los autores del estudio observaron que *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus acidophilus* más *Lactocaseibacillus casei*, fueron lo más efectivo con disminución de riesgo relativo de 60 y 51% respectivamente. La investigación además demostró que el consumo temprano de probióticos concomitante con el tratamiento de antibiótico optimiza los resultados preventivos. Las guías terapéuticas de diferentes países aconsejan el consumo de probióticos específicos con evidencia demostrada para la prevención de diarreas asociadas al consumo y de antibióticos en poblaciones de riesgo. En las instituciones hospitalarias donde se ha implementado como parte del protocolo de tratamiento el consumo de probióticos, ha demostrado reducir significativamente la incidencia de diarrea nosocomial y las complicaciones asociadas con infecciones por *Clostridioides difficile*.

La diarrea infecciosa infantil responde positivamente al consumo de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii*, con una disminución en la duración del tiempo de la enfermedad en aproximadamente 24 horas (Goyal et al., 2021; Szajewska et al., 2016). El síndrome de intestino irritable representa otra indicación clínica bien establecida para el uso de probióticos, donde formulaciones multicepa han demostrado mejoría significativa en la puntuación de síntomas globales y en la calidad de vida de los pacientes (Ford et al., 2018).

La evidencia actual sugiere que los efectos terapéuticos de los probióticos son cepa-específicos y dosis-dependientes, lo que implica que no todas las formulaciones probióticas resultan igualmente eficaces para cada condición clínica. Los mecanismos de acción demostrado por el que los probióticos producen tales efectos se relacionan con la modulación de la microbiota intestinal la producción de metabolitos beneficiosos como ácidos grasos de cadena corta, la modulación de

la respuesta inmune local y sistémica y el fortalecimiento de la barrera intestinal (Hill et al., 2014).

Los efectos terapéuticos de los probióticos no sólo se han limitado al sistema gastrointestinal, sino que se ha demostrado su efectividad en otras condiciones metabólicas y cardiovasculares con resultados prometedores en estudios controlados. La diabetes mellitus tipo 2 ha sido objeto de múltiples investigaciones que demuestran que ciertas cepas probióticas pueden mejorar el control glucémico al reducir los niveles de hemoglobina glucosilada y la resistencia a la insulina (Castañeda Guillot, 2021; Koutnikova et al., 2019). Los probióticos ejercen estos efectos metabólicos mediante la modulación de la permeabilidad intestinal, la reducción de la endotoxemia metabólica, y la influencia sobre el metabolismo de los ácidos biliares que afectan la homeostasis de la glucosa (Młynarska et al., 2024; Sharma y Tripathi, 2019).

La dislipidemia también responde a intervenciones probióticas específicas, particularmente con cepas de *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus reuteri*, que han demostrado capacidad para reducir los niveles de colesterol total y colesterol LDL en rangos clínicamente relevantes (Iqbal et al., 2025; Wang et al., 2018). Los mecanismos propuestos incluyen la desconjugación de sales biliares, la asimilación directa de colesterol por las células bacterianas, y la producción de metabolitos que inhiben la síntesis hepática de colesterol. La hipertensión arterial constituye otra patología donde se ha demostrado la eficacia de los probióticos, diferentes investigaciones han observado una disminución ligera pero significativa de la presión arterial sistólica y diastólica tras el consumo regular de probióticos, sobre todo en personas diagnosticadas como hipertensa (Dong et al., 2013) nuestro objetivo fue examinar sistemáticamente el efecto de la leche fermentada probiótica sobre la BP mediante un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. PubMed, la biblioteca Cochrane y las bases de datos de ClinicalTrials.gov se buscaron hasta marzo de 2012 para identificar estudios elegibles. También se revisaron las listas de referencias de los artículos obtenidos. Se





utilizó un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios para calcular el efecto combinado del tratamiento. El metaanálisis de catorce ensayos controlados aleatorizados con placebo con 702 participantes mostró que la leche fermentada probiótica, en comparación con placebo, produjo una reducción significativa de 3,10 mmHg (IC 95 % - 4,64, - 1,56).

En el síndrome metabólico también se han identificado los efectos positivos de los probióticos sobre todo cuando se utilizan productos con diferentes cepas que interactúan sinérgicamente a través de diferentes rutas metabólicas. En personas obesas se han observado efectos positivos de los probióticos en la disminución del peso corporal, aunque los resultados son ligeros y se necesita la combinación con otras estrategias tales como hábitos de alimentación saludable y modificación en el estilo de vida (Crocì et al., 2021; Duan et al., 2021) including cardiovascular disease (CVD).

Se ha demostrado una elevada efectividad de los probióticos en el eje intestino- cerebro sobre todo para el tratamiento de trastorno neuro psiquiátricos y neurológicos. Los probióticos con efectos en el sistema nervioso se le denominan psicobióticos, mismos que han demostrado efectividad en el tratamiento de la depresión y la ansiedad en diferentes estudios clínicos, con efectos farmacológicos similares a los alcanzados con otras intervenciones farmacológicas tradicionales (Nikolova et al., 2021). Los mecanismos bioquímicos que inciden en los efectos de los probióticos en el sistema nervioso se relacionan con la producción de neurotransmisores como serotonina y ácido gamma-aminobutírico (GABA) la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la reducción de marcadores inflamatorios sistémicos que afectan la función cerebral (Lai y Xiong, 2025; Socata et al., 2021).

El estrés psicológico y sus manifestaciones fisiológicas han mostrado respuesta favorable a intervenciones con cepas específicas de *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*, que reducen los niveles de cortisol y mejoran las puntuaciones de estrés percibido (Nishida et al., 2019). Los trastornos del espectro autista

representan un área de investigación activa donde los probióticos han mostrado potencial para mejorar síntomas gastrointestinales comórbidos y, en algunos estudios, aspectos conductuales asociados con la condición (Ng et al., 2019). La enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos están siendo investigados como posibles beneficiarios de intervenciones probióticas, dada la creciente evidencia de la conexión entre disbiosis intestinal y neurodegeneración (Nohesara et al., 2024; Sun et al., 2018).

La función cognitiva en adultos mayores también ha mostrado beneficios potenciales con el consumo de probióticos específicos, aunque se requieren más estudios con muestras mayores y seguimientos prolongados para establecer recomendaciones clínicas definitivas (Asaoka et al., 2022; Jabbari Shiadeh et al., 2025). Los efectos neuroprotectores de los probióticos se relacionan con la producción de metabolitos neuroactivos, la modulación de la inflamación sistémica de bajo grado, y la mejora de la integridad de la barrera hematoencefálica (Wang et al., 2016).

Los efectos sobre el sistema inmunológico de los probióticos incluyen desde la prevención de infecciones hasta la regulación de respuestas inflamatorias y alérgica en diversos contextos patológicos. Se ha identificado que los probióticos estimulan la inmunidad innata y adaptativa sobre todo en infecciones respiratorias comunes, particularmente en la población pediátrica y en los adultos mayores provocando una reducción significativa en su incidencia y severidad (Szajewska et al., 2016; Yan et al., 2024). Los probióticos ejercen efectos inmunomoduladores mediante la activación de células dendríticas, el aumento de la producción de inmunoglobulina A secretora, y la modulación del balance entre respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias (Zheng et al., 2020). La dermatitis atópica en niños ha demostrado mejoría clínica con intervenciones probióticas iniciadas durante el embarazo y continuadas en el período postnatal, con reducciones en la severidad de los síntomas y en el uso de medicación tópica (Kaji et al., 2017; Schoultz et al., 2025).





Las patologías alérgicas tales como asma bronquial, rinitis, entre otras, han sido tratadas con probióticos donde se ha demostrado la modulación de la respuesta alérgica Th2 y la reducción de la sensibilidad a alérgenos ambientales. Investigaciones realizadas por Ashique et al. (2022); y Chi et al. (2021) han identificado que la aplicación clínica de los probióticos en las enterocolitis necrotizante en el recién nacido prematuro tiene un impacto positivo con reducción significativa de la mortalidad y morbilidad.

Otra área de investigación relevante donde se ha demostrado la efectividad de los probióticos lo constituyen las infecciones vaginales. Se evidenció que el uso de probióticos por vía vaginal y oral con cepas de *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus rhamnosus* restablece la microbiota urogenital (Szajewska et al., 2016) developed by the Working Group (WG). La candidiasis vulvovaginal recurrente es otra patología que responde favorablemente a la terapia probiótica concomitante con tratamientos que restauran el pH vaginal, sobre todo con el uso de *lactobacillus* protectores (Rosati et al., 2020).

El uso de los probióticos en oncología representa un área del conocimiento con evidencia científica incipiente y prometedora para la prevención y el manejo de complicaciones en el tratamiento de estas patologías. Uno de los efectos adversos más comunes en los pacientes que son sometidos a quimioterapia, está relacionado con trastornos gastrointestinales, mismos que pueden ser tratados y mejorados con el uso de probióticos específicos que protegen la mucosa intestinal y modulan la respuesta inflamatoria local (Banna et al., 2017; Sholl et al., 2022). La mucositis oral e intestinal, complicaciones debilitantes de los tratamientos oncológicos, han mostrado reducción en su severidad y duración con intervenciones probióticas que incluyen cepas de *Lactobacillus brevis* y *Streptococcus thermophilus*.

Los probióticos también han demostrado capacidad para modular la respuesta inmune antitumoral mediante la estimulación de células natural killer y la producción de citoquinas antitumorales, aunque estos hallazgos

proviene principalmente de modelos preclínicos (Corsello et al., 2020; Hsieh et al., 2015; Huang et al., 2024). Se han realizado varias investigaciones con evidencia científica suficiente que apuntan a que determinados probióticos pueden reducir la formación de compuestos genotóxicos en el colon y regular la expresión de genes relacionados con la carcinogénesis (Sanders et al., 2019). Se ha experimentado que los pacientes con cáncer sometidos a cirugía abdominal mayor se ven beneficiados con la administración perioperatoria de probióticos, mismos que reducen la incidencia de complicaciones infecciosas postoperatoria y mejora la recuperación de la función intestinal. La translocación bacteriana y la sepsis asociada, complicaciones graves en pacientes oncológicos inmunocomprometidos, pueden ser potencialmente prevenidas mediante el mantenimiento de una barrera intestinal íntegra favorecida por probióticos específicos (Clay et al., 2022; Wardill et al., 2019). La investigación futura debe enfocarse en identificar las cepas probióticas más efectivas para cada tipo de cáncer y modalidad de tratamiento, así como establecer protocolos de dosificación y duración óptimos para maximizar los beneficios clínicos en poblaciones oncológicas (Arnone et al., 2025; Liu et al., 2023).

Tabla 2.1. Situaciones habituales en que la suplementación probiótica ha mostrado su utilidad y principales cepas que han mostrado eficacia solas o en combinaciones.

Situaciones (trastornos o síntomas)	Cepas que han mostrado eficacia y/o especificidad, solas o en combinaciones
Prevención y tratamiento de diarrea por antibióticos. Su administración debe separarse convenientemente de la toma de antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Saccharomyces boulardii</i> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801 • <i>Lactobacillus reuteri</i>
Diarrea aguda de otros orígenes: gastroenteritis vírica, bacteriana, alimentaria	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 5573 • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801 (prevención de gastroenteritis agudas por rotavirus en niños) • <i>L. casei</i> DN-114 001; <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>)



Situaciones (trastornos o síntomas)	Cepas que han mostrado eficacia y/o especificidad, solas o en combinaciones
Diarrea del lactante: algunas de las cepas probadas en lactantes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus reuteri protectis</i> • <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938
Diarrea del viajero: algunas cepas que han mostrado especificidad	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201 • <i>Lactobacillus casei</i> LA 205 • <i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301
Diarrea por tratamientos oncológicos (radioterapia). Existe cierta evidencia para las cepas nombradas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus casei</i> • <i>L. plantarum</i> • <i>L. acidophilus</i> • <i>L. delbrueckii</i> • <i>Bifidobacterium longum</i> • <i>B. breve</i> • <i>B. infantis</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i>
Estreñimiento, molestias intestinales: disconfort, hinchazón y flatulencias	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 • <i>Bifidobacterium longum</i> spp. <i>longum</i> R0175 • <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 y BI-07 • <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 102 • <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM • <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC-37 • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG • <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 • <i>Lactococcus lactis</i> LA 103 • <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104
Síndrome del intestino irritable (SII)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 • <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 102 • <i>Lactococcus lactis</i> LA 103 • <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104
Intolerancias y alergias alimentarias y otras (pólenes, ácaros...)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201 • <i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301 • <i>Lactobacillus salivarius</i> LA 302 • <i>Bifidobacterium lactis</i> LA 303 • <i>Bifidobacterium lactis</i> LA 304
Tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i> como coadyuvante del tratamiento antibiótico	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301 • <i>Lactobacillus salivarius</i> LA 302 • <i>L. casei</i> DN-114 001 • <i>Bacillus clausii</i>

Situaciones (trastornos o síntomas)	Cepas que han mostrado eficacia y/o especificidad, solas o en combinaciones
Micosis vaginal o riesgo de ella por tratamiento antibiótico	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> • <i>Lactobacillus helveticus</i> LA 401 (también en candidiasis intestinal) • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> • <i>Lactobacillus reuteri</i> • <i>Lactobacillus fermentum</i> • <i>Lactobacillus gasseri</i> K5-13 • <i>Bifidobacterium longum</i>
Refuerzo inmunitario	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201 • <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 • <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT7315 y CECT7316

Fuente : Alonso Osorio (2023).

Uno de los trastornos digestivos que más prevalece en la población mundial y afecta significativamente la calidad de vida de las personas lo constituye el síndrome de intestino irritable (Alexandrescu et al., 2024). El tratamiento con probióticos ha evidenciado una alta eficacia terapéutica en esta condición a través de diferentes mecanismos de acción que incluyen la modulación de la microbiota intestinal el fortalecimiento de la barrera epitelial y la regulación del eje intestino cerebro. La cepa *Bifidobacterium infantis* 35624 ejerce sus efectos beneficiosos a través de la reducción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- α , y además normaliza la relación entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en pacientes con síndrome de intestino irritable (Martín et al., 2023).

Esta cepa específica actúa sobre los receptores tipo Toll en las células epiteliales intestinales y modifica la respuesta inmune local. El probiótico *B. infantis* 35624 Debe consumirse en dosis de 1×10^8 UFC Diariamente por un tiempo mínimo de cuatro semanas para observar beneficios clínicos significativos. Las investigaciones clínicas han evidenciado que esta cepa reduce la distensión y dolor abdominal y mejora los hábitos intestinales en aproximadamente el 60% de los pacientes tratados (Ford et al., 2018). Mientras que la





cepa *Lactobacillus plantarum* 299v forma parte de otras opciones terapéuticas que han sido reconocidas y que actúa a través de la producción de ácido láctico y la secreción de bacteriocinas que inhiben el crecimiento de patógenos en el intestino.

La enfermedad inflamatoria intestinal agrupa fundamentalmente la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn y ambas enfermedades se caracterizan por una inflamación crónica del sistema gastrointestinal. Los probióticos constituyen opciones terapéuticas para el tratamiento de estas patologías a través de la restauración del equilibrio microbiano y la modulación de respuestas del sistema inmunológico. Un ejemplo de lo anterior lo constituye la cepa *Escherichia coli* Nissle 1917, misma que ha demostrado una eficacia terapéutica similar a la mesalazina en el mantenimiento esto de la revisión de la colitis ulcerosa.

Este probiótico actúa mediante la producción de miocinas que inhiben la adherencia de bacterias patógenas a la mucosa intestinal y estimula la producción de defensinas por parte de las células de Paneth (Kruis et al., 2012; Martín et al., 2023). La *E. coli* Nissle 1917 fortalece las uniones estrechas entre células epiteliales mediante la regulación positiva de proteínas como la zonula occludens-1 y la ocludina. La dosis terapéutica recomendada es de 2.5×10^9 UFC dos veces al día para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada. La mezcla probiótica VSL#3, que ahora se comercializa como Visbiome, contiene ocho cepas bacterianas diferentes y ha mostrado resultados prometedores en la pouchitis y en algunas formas de colitis ulcerosa (Shen et al., 2018). Esta formulación incluye *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* y *Streptococcus thermophilus* en concentraciones totales de 450×10^9 UFC por sobre

Los mecanismos de acción de los probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal involucran la modulación de múltiples vías inmunológicas y metabólicas que resultan fundamentales para controlar la inflamación intestinal. Las cepas probióticas promueven

la diferenciación de células T reguladoras que secretan IL-10 y TGF- β , citocinas antiinflamatorias esenciales para mantener la homeostasis intestinal. Los probióticos incrementan la producción de ácidos grasos de cadena corta, particularmente butirato, que sirve como fuente de energía preferencial para los colonocitos y exhibe propiedades antiinflamatorias directas (Parada Venegas et al., 2019).

Se ha identificado que el butirato tiene la capacidad de inhibir la activación del factor nuclear kappa B en las células epiteliales y células del sistema inmunológico. Los probióticos mejoran la función de barrera intestinal mediante la estimulación de la secreción de mucina por las células caliciformes e incrementan la expresión de proteína de unión estrecha. Las bacterias probióticas tienen la capacidad de competir con bacterias patógenas por el sitio de acción en el epitelio intestinal y por nutrientes disponible en el lumen. El *Lactobacillus rhamnosus* GG produce la proteína p40 que tiene la capacidad de fosforilar el receptor del factor de crecimiento epidérmico y promover la supervivencia celular y la reparación del epitelio. La dosis recomendada de este probiótico varía entre 1×10^{10} y 2×10^{10} UFC diariamente, debiendo ser ajustada según la condición clínica del paciente (Martín et al., 2023).

La pérdida de equilibrio en la composición de la microbiota del intestino se traduce en alteraciones en su función que se asocia con múltiples trastornos del sistema gastrointestinal y sistémico. Los probióticos restablecen el estado de eubiosis a través del desplazamiento de microorganismos potencialmente patógenos y el enriquecimiento de especies beneficiosas. La cepa *Saccharomyces boulardii* CNCMI-745 es un probiótico de origen fúngico potencialmente efectivo en la corrección de disbiosis asociada con el uso de antibióticos y en la prevención de diarreas provocada por *Clostridioides difficile*.

El mecanismo de acción de este probiótico se encuentra relacionado con la secreción de proteasas que degradan las toxinas A Y B del *Clostridium* y mediante la producción de ácido graso de cadena corta que





reducen el pH intestinal (Chi et al., 2021). *S. boulardii* estimula la liberación de inmunoglobulina A secretora que neutraliza patógenos y toxinas en la luz intestinal. La dosis efectiva del probiótico es de 250 a 500 miligramos 2 veces al día lo que equivale aproximadamente a 5×10^9 UFC por dosis. El *Bifidobacterium lactis BB-12* favorece la restauración del equilibrio de la microbiota en el intestino mediante la fermentación de fibra dietética no digerible y la producción de metabolitos bioactivos. Esta cepa mejora la diversidad microbiana alfa y aumenta la abundancia relativa de bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium prausnitzii* (Rowland et al., 2018). La dosis efectiva de *B. lactis BB-12* se encuentra en el rango de 1×10^9 a 1×10^{10} UFC por día para observar cambios significativos en la composición microbiana.

Los enfoques terapéuticos con probióticos en trastornos gastrointestinales requieren consideraciones específicas sobre la selección de cepas, las dosis apropiadas y la duración del tratamiento, así como otras características (Tabla 2.2). El alto nivel de especificidad de cada cepa probiótica resulta trascendental porque diferentes cepas de la misma especie bacteriana pueden experimentar efectos clínicos diversos y mecanismos de acción diferentes.

El uso concomitante de varias cepas probióticas ofrece beneficios sinérgicos a través de la activación de vías complementarias de acción antiinflamatoria e inmune moduladoras. La evidencia científica actual indica que la respuesta a los probióticos depende de características individuales del paciente incluyendo la composición basal de su microbiota intestinal y su perfil genético (Foppa et al., 2024; Wilson et al., 2019).

La estabilidad de la cepa probiótica durante el proceso del tránsito gastrointestinal superior representa un factor decisivo para su eficacia terapéutica. Se ha identificado que las formulaciones con recubrimiento entérico o micro encapsuladas mejoran la supervivencia bacteriana frente al ácido gástrico y las sales biliares. La capacidad de colonización y la adherencia a la mucosa intestinal constituyen características esenciales para potenciar los efectos terapéuticos de los probióticos (Sanders et al., 2019). La monitorización de marcadores

inflamatorios como la calprotectina fecal permite evaluar objetivamente la respuesta al tratamiento probiótico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 2.2. Principales condiciones que deben cumplir los probióticos.

No	Principios
1	Origen conocido e inocuidad de las cepas (no tóxico, patógeno, alergénico o carcinógeno)
2	Estar taxonómicamente bien definidos (especificando especie, género y cepa)
3	Ser organismos vivos. Se estima que un producto probiótico debería contener >10 ⁶ -10 ⁸ UFC/g o >10 ⁸ -10 ¹⁰ UFC/dosis de células viables (>10 ⁶⁻⁸ UFC/mL)
4	Producir efectos beneficiosos
5	Capacidad de resistencia en el organismo y de adhesión a la mucosa intestinal, para ser capaces de proliferar en el intestino
6	Ser tolerados a nivel inmunológico
7	Ser genéticamente estables
8	Capacidad de inhibición de crecimiento y adhesión de otros microorganismos potencialmente patógenos
9	Seguridad para su uso en humanos. Ausencia de resistencia transmisible a antibióticos
10	Probado efecto beneficioso en dosis razonables. Estos beneficios deben demostrarse en población humana con una metodología científica adecuada
11	Probada compatibilidad de las cepas probióticas en los probióticos de combinación

*UFC: Unidades formadoras de colonia

Fuente: Alonso Osorio (2023).

2.2. Probióticos en salud mental: Evidencia actual sobre ansiedad, depresión y función cognitiva

La relación que se establece entre el intestino y el cerebro modulada por la microbiota intestinal representa una ruta de doble sentido de comunicación que conecta el sistema nervioso entérico con el sistema nervioso central y constituye un mecanismo fundamental para entender los efectos de los probióticos sobre la salud





mental (Gao et al., 2025). Los probióticos ejecutan efectos psicotrópicos mediante diversos mecanismos que incluyen la modulación de neurotransmisores, la reducción de la inflamación sistémica y la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se ha observado que la cepa de *Lactobacillus helveticus* R0052 tiene eficacia clínica en la disminución de los síntomas de ansiedad y depresión en diferentes estudios controlados con seres humanos.

Se conoce que esta cepa actúa a través de la producción de ácido gamma-aminobutírico (GABA) un neurotransmisor inhibitorio que tiene la capacidad de reducir la actividad neuronal excesiva asociada con estado de ansiedad (Nikolova et al., 2021). El *L. helveticus* R0052 actúa disminuyendo los niveles de cortisol circulante a través de la modulación de la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La dosis recomendada de esta cepa es de 3×10^9 UFC por día en combinación con *Bifidobacterium longum* R0175 para obtener efectos sinérgicos sobre la salud mental. Los estudios clínicos han demostrado que esta combinación probiótica reduce significativamente las puntuaciones en escalas validadas de ansiedad como la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria después de 30 días de tratamiento continuo (Martínez et al., 2021; Reis et al., 2018). La cepa de *B. longum* R0175 tiene efectos sinérgicos con *L. helveticus* a través de la producción de metabolitos neuroactivos y la disminución de marcadores inflamatorios periféricos

Los probióticos ejercen sus efectos sobre el trastorno del estado de ánimo y la función cognitiva a través de diferentes mecanismos neuroinmunológicos. Se ha observado que los probióticos tienen la capacidad de reducir la producción de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α que atraviesan la barrera hematoencefálica y afectan la función de los neurotransmisores en regiones cerebrales asociadas con la regulación emocional.

Se ha descubierto que la cepa de *Bifidobacterium longum* 1714 tiene efectos específicos sobre la función cognitiva y la respuesta al estrés en modelos preclínicos y estudios con seres humanos sanos. El citado probiótico

mejora el rendimiento en pruebas de memoria episódica y disminuye la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en respuesta a estresores psicosociales agudos (Allen et al., 2016).

El *B. longum* 1714 tiene la capacidad de modular la expresión de receptores de glutamato en el hipocampo y la corteza prefrontal regiones cerebrales decisivas para los procesos de memoria y toma de decisiones. La dosis efectiva de *B. longum* 1714 es de 1×10^9 UFC por día durante un período mínimo de cuatro semanas para observar mejoras significativas en la función cognitiva.

Los estudios de neuroimagen funcional han revelado que esta cepa reduce la actividad en regiones límbicas durante la exposición a estímulos emocionales negativos. La cepa *Lactobacillus plantarum* PS128 representa otro psicobiótico con evidencia clínica emergente en el tratamiento de síntomas depresivos y mejora del bienestar psicológico (Liu et al., 2016). Este probiótico actúa mediante la modulación de los niveles de dopamina y serotonina en el sistema nervioso central.

La producción y modulación de neurotransmisores por parte de las bacterias probióticas constituye uno de los mecanismos de acción más directos sobre la salud mental y el comportamiento. La cepa *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 ha demostrado capacidad para modular la expresión de receptores GABA en el cerebro y reducir comportamientos tipo-ansiedad en modelos experimentales.

Dicho probiótico modifica la expresión de subunidades del receptor GABA-A en la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal de manera particular para cada región cerebral (Butler et al., 2019). El *L. rhamnosus* JB-1 disminuye la concentración plasmática de corticosterona a través de la atenuación de la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en situaciones estresantes.

La dosis recomendada demostrada en los estudios con humanos fluctúa entre 1×10^9 y 1×10^{10} UFC. Las bacterias probióticas también influyen en la disponibilidad de triptófano, el precursor de la serotonina, mediante la modulación de la vía de la quinurenina. La





cepa *Bifidobacterium breve* A1 ha mostrado efectos beneficiosos sobre síntomas depresivos en adultos mayores mediante mecanismos que involucran la reducción de marcadores inflamatorios y la mejora de la función cognitiva (Gupta et al., 2023; Hwang et al., 2019). Esta cepa se administra en dosis de 2×10^{10} UFC por día para obtener efectos clínicamente relevantes sobre el estado de ánimo y la cognición.

El nervio vago representa la principal vía aferente mediante la cual las señales desde el intestino alcanzan el sistema nervioso central y median los efectos de los probióticos sobre la salud mental. Las bacterias probióticas activan terminales vagales en la mucosa intestinal mediante la liberación de metabolitos bioactivos y la estimulación de células enteroendocrinas. Se ha identificado que la cepa de *Lactobacillus casei* Shirota tienen efectos ansiolíticos y antidepresivos en estudio con poblaciones bajo estrés académico y laboral crónico.

Este probiótico tiene la capacidad de reducir los niveles de cortisol en la saliva y mejorar las puntuaciones en escala de ansiedad y estado de ánimo después de 8 semanas de consumo regular (Kato-Kataoka et al., 2016). También se identificó que el mencionado probiótico aumenta la producción de serotonina intestinal mediante la estimulación de células enterocromafines y mejora la motilidad intestinal. La dosis diaria recomendada es de 6.5×10^9 UFC en forma de bebida fermentada que mejora la viabilidad bacteriana hasta el momento del consumo. La evidencia clínica ha indicado que esta cepa mejora la calidad del sueño y disminuye la fatiga mental en individuos sometidos a estrés crónico. El *Bifidobacterium adolescentis* IM38 tiene propiedades antidepresivas ya que regula el sistema serotoninérgico y la reduce la neuroinflamación (Suez et al., 2019).

Los efectos de los probióticos sobre la función cognitiva se explican a través de mecanismos neuroprotectores que incluyen la reducción de del estrés oxidativo del cerebro y la regulación de factores neurotróficos. Se ha evidenciado que la cepa de *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 tiene la capacidad de mejorar la memoria de trabajo y reducir la fatiga mental en adultos sanos sometidos

a demandas intelectuales elevadas. El mencionado *probiótico* incrementa los niveles de factor neurotrófico del cerebro (BDNF), una proteína decisiva para la plasticidad sináptica y la neurogénesis en el hipocampo (Hwang et al., 2019).

El *L. paracasei* Lpc-37 tiene la capacidad de disminuir la concentración de lipopolisacáridos circulante a través del fortalecimiento de la barrera intestinal, y prevenir la neuroinflamación inducida por endotoxinas. La dosis diaria recomendada es de 1.7×10^{10} UFC durante un periodo mínimo de 12 semanas para observar mejoras significativas en el rendimiento cognitivo. Los estudios realizados con resonancia magnética funcional han evidenciado que los probióticos tienen la capacidad de modificar la conectividad funcional entre regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional y la cognición social.

La sinergia entre diferentes cepas probióticas ofrecen ventajas terapéuticas mediante la activación de rutas complementarias de neuroinmunomodulación (Smith et al., 2019; Yadav et al., 2025). Las personas con enfermedades psiquiátricas que han recibido tratamiento con probióticos como terapia adyuvante han mostrado mejores tasas de respuesta y menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales asociados con psicofármacos convencionales.

La evidencia científica actual sobre el estudio de los probióticos en la salud mental demuestra que estos microorganismos representan una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento de trastorno neuropsiquiátrico, aunque se requieren más investigaciones clínicas para asegurarlo. Los estudios más recientes demuestran que los probióticos producen efectos ligeros pero significativo sobre síntomas de ansiedad y depresión en comparación con placebos. La diversidad de cepas usadas, las dosis administradas y las poblaciones estudiadas, dificulta la generalización de resultados entre diferentes estudios clínicos. Se ha evidenciado que los efectos de los probióticos tienen mayor eficacia en personas con síntomas subclínicos o como terapia complementaria en pacientes que reciben





tratamiento farmacológico convencional (Nikolova et al., 2021). La composición de la microbiota basal intestinal, el perfil genético del huésped y la presencia de condiciones asociadas influyen en la respuesta individual a los probióticos.

Los estudios futuro en la psiquiatría nutricional deben centrarse en identificar biomarcadores predictivos de respuesta a los probióticos para desarrollar estrategias basada en la medicina de precisión. La seguridad de los probióticos en poblaciones psiquiátricas ha sido bien documentada con reportes mínimos de efectos adversos que generalmente se limitan a síntomas gastrointestinales leves y transitorios (Ng et al., 2018). La integración de los probióticos en protocolos de tratamiento multimodal que incluyan psicoterapia, farmacoterapia y modificaciones del estilo de vida representa el enfoque más promisorio para optimizar los resultados en salud mental.

2.3. Aplicaciones en pediatría: Dermatitis atópica, cólicos infantiles y desarrollo del sistema inmune

La dermatitis atópica constituye una de las patologías inflamatorias de la piel que más prevalece en la población pediátrica y afecta aproximadamente al 20% de los niños en países desarrollados. Los probióticos constituyen una herramienta terapéutica efectiva para la prevención y el tratamiento de la dermatitis atópica a través de mecanismos que involucran la modulación del sistema inmune y el fortalecimiento de la barrera cutánea.

El *Lactobacillus rhamnosus* GG es uno de los probióticos que mayor efectividad ha mostrado en los estudios de la dermatitis atópica pediátrica y ha evidenciado resultados alentadores en múltiples ensayos clínicos controlados. Este probiótico actúa mediante la modulación del balance entre las respuestas Th1 y Th2, lo que reduce la producción de IgE y citocinas proinflamatorias asociadas con la inflamación cutánea (Huang et al., 2017; Notarbartolo et al., 2023). El *L. rhamnosus* GG estimula la producción de células T reguladoras que secretan

IL-10 y TGF- β , citocinas antiinflamatorias esenciales para mantener la tolerancia inmunológica.

La dosis recomendada de *L. rhamnosus* GG para la prevención de dermatitis atópica en lactantes de alto riesgo es de 1×10^{10} UFC por día administrada a la madre durante el último trimestre del embarazo y continuada en el lactante durante los primeros seis meses de vida. Los estudios han demostrado que esta intervención reduce la incidencia de dermatitis atópica en aproximadamente 50% en niños con historia familiar de atopia (Boggio et al., 2025; Cabana et al., 2017). Los efectos sinérgicos demostrado entre *Lactobacillus paracasei* LP-33 y *L. rhamnosus* GG a través de la modulación de la microbiota de la piel y la reducción de la colonización por *Staphylococcus aureus*, mejora considerablemente los síntomas de la dermatitis atópica.

Los cólicos en la etapa infantil representan un problema de salud gastrointestinal caracterizado por episodios de llanto inconsolable que afectan hasta el 25% de los lactantes menores de cuatro meses. Los probióticos han emergido como una intervención terapéutica efectiva para reducir la duración y la intensidad del llanto en lactantes con cólicos mediante la modulación del microbiota intestinal y la reducción de la inflamación intestinal. La cepa *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 representa el probiótico con mayor evidencia científica para el tratamiento de cólicos infantiles en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna. El mecanismo de acción de este probiótico está relacionado con la producción del metabolito reuterina, un compuesto antimicrobiano que tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias productoras de gases en el intestino del niño (Le et al., 2025; Yu et al., 2023). El *L. reuteri* DSM 17938 reduce la permeabilidad de la barrera intestinal además de regular la producción de histamina mediante la modulación de la microbiota en el intestino.

Se recomienda el consumo diario de una dosis de 1×10^8 UFC suministrada en 5 gotas de solución oleaginosa directamente en la boca del niño o mezclada con leche materna. Las investigaciones clínicas han demostrado



que el *L. reuteri* DSM 17938 reduce el tiempo de llanto en aproximadamente 50 minutos por día después de una semana de tratamiento y en más de 80 minutos por día después de tres semanas (Yu et al., 2023). La cepa *Bifidobacterium lactis* BB-12 también ha mostrado efectos beneficiosos sobre los cólicos infantiles mediante mecanismos que involucran la fermentación de oligosacáridos de la leche materna y la producción de ácidos grasos de cadena corta. La dosis diaria de *B. lactis* BB-12 para disminuir los síntomas gastrointestinales en lactantes con cólicos es de 1×10^9 UFC.

El desarrollo del sistema inmunológico en la edad pediátrica temprana representa un periodo decisivo en el que las intervenciones con probióticos pueden ejercer efectos moduladores del sistema inmunológico de larga duración. Los probióticos suministrados en la primera etapa de la vida influyen considerablemente en la maduración del sistema inmunológico a través de la regulación de respuestas inmune equilibradas en el intestino y a nivel sistémico. La cepa *Bifidobacterium breve* M-16V ha demostrado capacidad para promover el desarrollo de un sistema inmune saludable en lactantes prematuros y de término.

Este probiótico favorece la colonización intestinal por bifidobacterias beneficiosas y previene la disbiosis intestinal asociada con el uso de antibióticos en el período neonatal (Alcon-Giner et al., 2020; Zhu et al., 2024). El *B. breve* M-16V estimula la maduración de células dendríticas intestinales que promueven la diferenciación de células T reguladoras en lugar de células T efectoras proinflamatorias. La dosis recomendada de *B. breve* M-16V en prematuros es de 3×10^9 UFC por día administrada desde el primer día de vida hasta el alta hospitalaria. Los estudios han demostrado que esta cepa reduce la incidencia de enterocolitis necrotizante en prematuros de muy bajo peso al nacer. La cepa *Lactobacillus acidophilus* NCFM promueve el desarrollo de la tolerancia oral mediante la inducción de células T reguladoras específicas para antígenos alimentarios (Zhang et al., 2025). La administración temprana de probióticos durante el período de ventana inmunológica

reduce el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas y autoinmunes en la niñez y adolescencia.

Los mecanismos mediante los cuales los probióticos influyen en el desarrollo del sistema inmune pediátrico involucran la educación de células inmunes y la prevención de respuestas inflamatorias exageradas. Las bacterias probióticas interactúan con células epiteliales intestinales y células inmunes de la lámina propia mediante receptores de reconocimiento de patrones como los receptores tipo toll. El probiótico *Bifidobacterium longum subsp. infantis EVC001* forma parte de los probióticos especializado en el tratamiento de lactantes, mismo que metaboliza de manera eficiente los oligosacáridos de la leche materna humana. El citado producto produce acetato y lactato que modifica el pH intestinal y previene la colonización de patógenos oportunistas (Henrick et al., 2021).

Además, se conoce que este probiótico tiene la capacidad de disminuir los niveles de endotoxinas fecales y citocinas proinflamatorias en los lactantes que se alimentan con leche materna. La dosis recomendada es de 8×10^9 UFC por día administrada desde los primeros días de vida durante el período de lactancia exclusiva. Los estudios han revelado que esta cepa mejora la utilización de nutrientes de la leche materna y promueve un crecimiento óptimo en lactantes. La cepa *Lactobacillus plantarum HEAL9* exhibe propiedades inmunomoduladoras que fortalecen las defensas innatas del tracto respiratorio superior en niños preescolares. La dosis efectiva de *L. plantarum HEAL9* es de 1×10^9 UFC por día durante los meses de mayor incidencia de infecciones respiratorias para reducir la frecuencia y severidad de estos episodios (Hwang et al., 2019).

La prevención de enfermedades alérgicas mediante la suplementación probiótica durante el embarazo y la lactancia representa una estrategia de intervención temprana con beneficios documentados a largo plazo. Los probióticos administrados a madres durante el período perinatal modifican la composición de la leche materna mediante el incremento de factores inmunológicos como IgA secretora y citocinas





antiinflamatorias. Se ha evidenciado que la sinergia entre *Lactobacillus rhamnosus GG* y *Bifidobacterium lactis Bb12* tiene efectos preventivos ante enfermedades alérgicas siempre que se administre a partir del tercer trimestre del embarazo hasta los 6 meses de vida del niño. El uso concomitante de los probióticos anteriormente mencionados reduce la incidencia acumulada de eczema atópico, rinitis alérgica y asma en niños que lo consumen hasta los 7 años de edad (Cabana et al., 2017; Chi et al., 2021; Rautava et al., 2012).

Los probióticos modifican la expresión de genes relacionados con la inflamación en células mononucleares de sangre del cordón umbilical. La dosis diaria recomendada de la combinación de *L. rhamnosus GG* y *B. lactis Bb12* es de 1×10^{10} UFC de cada una de las cepas durante el tratamiento. Las investigaciones en el área de la epigenética han evidenciado que el uso de probióticos durante la primera etapa de la vida modifican patrones de metilación del ADN en genes inmunorreguladores (Durack et al., 2018). El *Lactobacillus salivarius LS01* como resultado de su metabolismo produce bacteriocinas que inhiben el crecimiento de bacterias patógenas en la orofaringe de los lactantes. Para el suministro de probióticos en la edad pediátrica se debe tomar en consideración la edad del niño, el estado de salud y la presencia de factores de riesgo para desarrollar enfermedades inmunológicas.

Se han desarrollado diferentes investigaciones clínicas para demostrar la seguridad de los probióticos en la edad pediátrica, mismas que confirman un perfil de seguridad favorable (Alonso Medina Monroy et al., 2024; Cruchet et al., 2025). Las reacciones adversas asociadas al uso de probióticos en pediatría son generalmente leves y transitorios e incluyen síntomas gastrointestinales, tales como flatulencia y distensión abdominal. El probiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019* ha demostrado que es eficaz y seguro en niños para mejorar el tránsito intestinal y reducir síntomas de estreñimientos. Dicho probiótico incrementa la frecuencia de deposiciones y mejora la consistencia de

las heces fecales mediante la regulación de la motilidad intestinal (Cheng et al., 2021). *B. animalis subsp. lactis HN019* debe consumirse en una dosis de 1×10^9 UFC para los lactantes en fórmula infantil o alimentos complementarios.

Los lactantes inmunocompetente no deben consumir probióticos debido a que los estudios de farmacovigilancia no han identificado una seguridad razonable en este grupo etario. El riesgo de bacteriemia que se evidencia en niños inmunodeficientes severo, prematuridad extrema con compromiso intestinal y el uso de catéteres venosos centrales desaconsejan el uso de probióticos en dichas condiciones. Los criterios de selección de cepas probióticas para el uso en pediatría deben basarse en la evidencia científica sólida que demuestre la eficacia y la seguridad específica para la edad y la condición clínica del niño. Además se debe garantizar una educación sanitaria a los padres respecto al uso de probióticos basada en expectativas reales en función de los beneficios clínicos científicamente demostrada (Gutiérrez Escárte et al., 2021; Reis et al., 2018).

2.4. Probióticos en enfermedades metabólicas: Obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico

Los probióticos han evidenciado efectos positivos para la disminución del peso corporal a través de diferentes mecanismos que modifican la composición y la funcionalidad del de la microbiota intestinal. Un ejemplo de ello lo constituye la cepa de *Lactobacillus gasseri* BNR17 que ha demostrado efectividad en la disminución de la absorción de lípidos dietéticos y la regulación en la expresión de genes asociados con la lipogénesis en el tejido adiposo blanco (Bulut y Kabaran, 2025; Huang et al., 2025).

Además, al citado probiótico se le han atribuido propiedades estimuladoras de la producción de ácidos grasos de cadena corta, especialmente del butirato que estimula la oxidación de ácidos grasos en el hígado y mejora la sensibilidad a la leptina. *Lactobacillus*





plantarum HAC01 modula la barrera intestinal al aumentar la expresión de proteínas de uniones estrechas como ocludina y zonula occludens-1, lo que reduce la endotoxemia metabólica y la inflamación sistémica de bajo grado característica de la obesidad (Porco Giambra, 2025; Zhao et al., 2018).

Bifidobacterium breve B-3 disminuye la acumulación de grasa corporal mediante la activación de la proteína quinasa activada por AMP en el tejido adiposo, lo que promueve la lipólisis e inhibe la lipogénesis (Jedwab et al., 2022; Minami et al., 2015; Rangel-Torres et al., 2022). Los mecanismos adicionales incluyen la modulación del eje intestino-cerebro mediante la producción de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico que regula el apetito y la saciedad (Juge, 2022). La supresión de la inflamación mediada por el sistema inmunitario ocurre cuando cepas como *Lactobacillus rhamnosus* GG reducen la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6 en el tejido adiposo (Vanare et al., 2025). Estos mecanismos convergen para crear un entorno metabólico favorable que contrarresta los desbalances energéticos y hormonales asociados con la obesidad (Sergeev et al., 2020; Sun et al., 2022).

Las dosis efectivas de probióticos para el manejo de la obesidad varían según la cepa utilizada y los objetivos terapéuticos específicos. *Lactobacillus gasseri* BNR17 ha demostrado eficacia clínica en dosis de 1×10^{10} unidades formadoras de colonias por día durante 12 semanas, lo que resulta en reducciones significativas del índice de masa corporal y del perímetro de cintura en adultos con sobrepeso (Lee et al., 2022). La administración de *Bifidobacterium breve* B-3 en dosis de 5×10^{10} UFC por día durante 12 semanas reduce la masa grasa corporal y mejora los marcadores de inflamación sistémica en individuos obesos (Asaoka et al., 2022; Minami et al., 2015; Okburan et al., 2024). 130 pacientes de entre 65 y 88 años con sospecha de DCL recibieron una vez al día alguno probiótico (*B. breve* MCC1274, 2×10^{10} CFU).

Lactobacillus plantarum HAC01 requiere dosis de 2×10^9 UFC diarias durante al menos 8 semanas para producir

mejoras significativas en la composición corporal y la sensibilidad a la insulina (Lee et al., 2021; Zhao et al., 2018). La combinación de múltiples cepas probióticas puede potenciar los efectos terapéuticos, como se observa con la mezcla de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, y *Lactobacillus rhamnosus* en dosis totales de 1×10^{11} UFC diarias que reducen el peso corporal y mejoran el perfil lipídico (Geng et al., 2022; Peng et al., 2022). La duración del tratamiento es crucial, ya que los efectos metabólicos se estabilizan después de 12 a 24 semanas de suplementación continua.

Los efectos antidiabéticos de los probióticos se explican a través de mecanismos que mejoran el control glucémico y la sensibilidad a la insulina en persona con diabetes mellitus tipo 2. El *Lactobacillus acidophilus* NCFM regula el equilibrio de la glucosa al incrementar la secreción de péptido similar al glucagón tipo 1 desde las células L intestinales lo que favorece la respuesta insulina posprandial y reduce la hiperglucemia. El mencionado probiótico también reduce la actividad de enzimas digestivas como la alfa-amilasa y la alfa-glucosidasa lo que se traduce en un retardo de la absorción de carbohidratos y previene los picos glucémicos agudos (Khalili et al., 2019; Yuan et al., 2023). *Bifidobacterium lactis* HN019 reduce la resistencia a la insulina mediante la modulación de la inflamación crónica de bajo grado que caracteriza a la diabetes tipo 2, específicamente mediante la supresión de la vía de señalización del factor nuclear kappa B en células inmunitarias (Cheng et al., 2021; Peng et al., 2022).

Lactobacillus reuteri DSM 17938 mejora la función de las células beta pancreáticas al protegerlas del estrés oxidativo y la apoptosis inducida por hiperglucemia crónica (Yu et al., 2023). Los mecanismos adicionales incluyen la producción de metabolitos bioactivos como el butirato que mejora la barrera intestinal y reduce la translocación de lipopolisacáridos bacterianos que perpetúan la resistencia a la insulina (Gurung et al., 2020). *Akkermansia muciniphila* pasteurizada incrementa la producción de proteínas que regulan el metabolismo de la glucosa como la proteína de unión a elementos de





respuesta a carbohidratos, lo que optimiza la utilización periférica de glucosa (Amaral Montesino et al., 2021; Depommier et al., 2019). Estos múltiples mecanismos complementarios posicionan a los probióticos como adyuvantes terapéuticos prometedores en el manejo integral de la diabetes tipo 2 (Zhao et al., 2018).

Las dosis de probióticos con eficacia demostrada en el control de la diabetes tipo 2 han sido establecidas a través de ensayos clínicos controlados y metaanálisis recientes. *Lactobacillus acidophilus* en combinación con *Bifidobacterium lactis* administrados en dosis de 1×10^9 UFC de cada cepa por día durante 12 semanas reduce significativamente los niveles de hemoglobina glicosilada y la glucosa plasmática en ayunas en pacientes diabéticos (Peng et al., 2022; Safari-Alighiarloo et al., 2023). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en dosis de 1×10^8 UFC dos veces al día durante 8 semanas mejora el índice HOMA-IR y reduce los marcadores de estrés oxidativo en individuos con diabetes tipo 2 mal controlada (Yu et al., 2023).

La administración de *Akkermansia muciniphila* pasteurizada en dosis de 1×10^{10} bacterias diarias durante 3 meses mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la insulinemia en sujetos con sobrepeso y prediabetes (Amaral Montesino et al., 2021). Los preparados multicepa que combinan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus thermophilus* en dosis totales de 5×10^{10} UFC por día producen reducciones significativas en la glucosa posprandial y mejoran el perfil lipídico de pacientes diabéticos (Alcon-Giner et al., 2020; Ghailan et al., 2025; Peng et al., 2022). La suplementación con *Lactobacillus casei Shirota* en dosis de 3×10^8 UFC tres veces al día durante 12 semanas disminuye la resistencia a la insulina y mejora el control glucémico en pacientes con síndrome metabólico y diabetes inicial (Khalili et al., 2019).

La evidencia científica actual señala que dosis superiores a 1×10^9 UFC consumidas diariamente durante un período mínimo de 8 semanas son suficientes para obtener beneficios clínicamente relevantes en el manejo de la diabetes tipo 2 (Kocsis et al., 2020). Se ha identificado

que la individualidad en la respuesta sugiere que la caracterización de la microbiota basal puede optimizar la selección de cepas probióticas específica para cada persona (Gurung et al., 2020).

La obesidad abdominal, la dislipidemia, la hipertensión arterial y alteración en el metabolismo de la de la glucosa, conforman el síndrome metabólico, mismo que se ha identificado que puede ser modulado favorablemente mediante la administración de probióticos específicos. *Lactobacillus curvatus* HY7601 y *Lactobacillus plantarum* KY1032 administrados en combinación reducen la circunferencia de cintura, los triglicéridos séricos y la presión arterial sistólica en adultos con síndrome metabólico (Lee et al., 2021; Mo et al., 2022).

Estas cepas actúan mediante la inhibición de la lipasa pancreática y la reducción de la absorción de colesterol intestinal, lo que mejora el perfil lipídico aterogénico característico del síndrome metabólico. La *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 regula de manera positiva el metabolismo del colesterol al favorecer la conversión de colesterol a coprostanol en el intestino lo que trae como consecuencia una disminución en la concentración de colesterol LDL circulante (Collins et al., 2025). El uso concomitante de *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501 y *Lactobacillus paracasei* IMC 502 ha demostrado mejorar la función del endotelio vascular a través de la reducción del estrés oxidativo y el incremento de la biodisponibilidad de óxido nítrico, lo que contribuye a la normalización de la presión arterial (El-Saadony et al., 2021; Vanare et al., 2025).

Los probióticos también modulan el eje intestino-hígado al reducir la esteatosis hepática no alcohólica, condición frecuentemente asociada al síndrome metabólico, mediante la disminución de la lipogénesis hepática de novo y el aumento de la oxidación de ácidos grasos. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduce específicamente la grasa visceral y mejora los marcadores de resistencia a la insulina en sujetos con síndrome metabólico mediante la modulación de la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico en el tejido adiposo (Humayun Kober et al., 2024). La evidencia actual señala que





los probióticos representan una estrategia terapéutica adicional efectiva para tratar los diversos componentes del síndrome metabólico de manera integral (Companys et al., 2020).

El uso de probióticos para el tratamiento del síndrome metabólico debe contener dosis específicas y sinergia de cepas que permitan abordar los diversos componentes de esta condición clínica. El consumo de *Lactobacillus curvatus* HY7601 y *Lactobacillus plantarum* KY1032 en dosis de 5×10^9 UFC de cada una de las cepas de manera diaria durante 12 semanas consecutivas produce mejoras significativas en la circunferencia abdominal, la regulación de triglicéridos y la estabilización de los niveles de glucosa en ayunas en adultos con síndrome metabólico (Mo et al., 2022).

Bifidobacterium animalis subsp. lactis 420 administrado en dosis de 1×10^{10} UFC diarias durante 6 meses reduce el colesterol total y el colesterol LDL en pacientes con dislipidemia asociada al síndrome metabólico (Collins et al., 2025; Lee et al., 2022). La administración de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 en dosis de 1×10^9 UFC por día durante 12 semanas reduce específicamente la grasa visceral abdominal y mejora los parámetros del síndrome metabólico en adultos japoneses. Los preparados que combinan *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501 y *Lactobacillus paracasei* IMC 502 en dosis totales de 3×10^9 UFC diarias durante 12 semanas mejoran la presión arterial y los marcadores de inflamación sistémica en pacientes hipertensos con síndrome metabólico (Banna et al., 2017; El-Saadony et al., 2021).

Las formulaciones multicepa que incluyen *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus* en dosis totales de 4.5×10^{11} UFC por día durante 12 semanas producen mejoras integrales en todos los componentes del síndrome metabólico (Asaoka et al., 2022; Castañeda Guillot, 2021; Ghailan et al., 2025; Sun et al., 2025). Los estudios de cohorte indican que la continuidad del tratamiento más allá de 12 semanas mantiene y potencia los beneficios metabólicos

obtenidos (Companys et al., 2020). La personalización de las formulaciones probióticas basada en el fenotipo metabólico individual y la composición del microbiota intestinal puede optimizar los resultados terapéuticos en pacientes con síndrome metabólico.

2.5. Probióticos en infecciones vaginales

Las infecciones vaginales representan una de las causas más frecuentes de consulta ginecológica en mujeres en edad reproductiva a nivel mundial. La vaginosis bacteriana constituye la alteración más prevalente de la microbiota vaginal y afecta aproximadamente al 30% de las mujeres entre 14 y 49 años (Happel et al., 2020). Esta condición se caracteriza por un desequilibrio en la composición microbiana vaginal, donde la disminución de especies de *Lactobacillus* permite la proliferación de microorganismos anaerobios como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* y *Prevotella spp.*

Los lactobacilos vaginales ejercen funciones protectoras esenciales mediante la producción de ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas que mantienen el pH vaginal ácido y previenen la colonización patógena (Ceccarani et al., 2019). La alteración de este ecosistema no solo genera síntomas molestos como flujo anormal, prurito y disuria, sino que también incrementa la susceptibilidad a infecciones de transmisión sexual, enfermedad inflamatoria pélvica y complicaciones obstétricas (Onderdonk et al., 2016). El tradicional tratamiento con fármacos antimicrobianos como el metronidazol o clindamicina evidencia tasa de recurrencia mayor al 50% en los primeros 6 meses posteriores al tratamiento, lo que indica la necesidad de establecer estrategias terapéuticas adicionales (Kaji et al., 2017; Sun et al., 2023).

Los probióticos para uso vaginal surgen como una alternativa terapéutica complementaria para la restauración del equilibrio de la microbiota vaginal y prevenir las recurrencias de infecciones. Las cepas de *Lactobacillus crispatus* representan las especies más abundantes y funcionalmente relevantes en la microbiota vaginal sana de mujeres caucásicas y asiáticas





(Prodan-Barbulescu et al., 2024). Las cepas específicas *Lactobacillus crispatus* M247, BC1, y LbV 88 han demostrado capacidad superior para adherirse al epitelio vaginal y producir ácido láctico en concentraciones que inhiben el crecimiento de patógenos (Dellino et al., 2022). *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 constituyen las cepas probióticas más extensamente investigadas en salud vaginal, con evidencia sólida proveniente de múltiples ensayos clínicos aleatorizados (Xie et al., 2017).

Lactobacillus gasseri CP2305 ha mostrado efectividad en la prevención de recurrencias de vaginosis bacteriana cuando se administra por vía oral, lo que demuestra que los probióticos pueden colonizar la vagina mediante migración desde el tracto gastrointestinal (Liu et al., 2023; Sawada et al., 2022). *Lactobacillus plantarum* P17630 y *Lactobacillus fermentum* LF10 han evidenciado que presentan propiedades antimicrobianas significativas contra *Gardnerella vaginalis* y otras especies involucradas en el desequilibrio de la microbiota vaginal. La elección de cepas específicas constituye un elemento fundamental debido a que no todos los *Lactobacillus* poseen similares propiedades funcionales ni la misma capacidad de colonización en la vagina (Bertarello et al., 2024).

Los probióticos vaginales evidencian diferentes mecanismos de acción y operan de manera conjunta para restaurar y mantener el equilibrio microbiológico de la vagina. La producción de ácido láctico representa el mecanismo más importante mediante el cual los lactobacilos ejercen su efecto protector, ya que esta sustancia mantiene el pH vaginal entre 3.8 y 4.5, un rango que inhibe el crecimiento de patógenos (Chen et al., 2021). Los lactobacilos producen ácido láctico principalmente en su forma isomérica L(+), mientras que en estados de disbiosis predomina la forma D(-), lo que constituye un biomarcador diagnóstico útil (Ceccarani et al., 2019). La exclusión competitiva representa otro mecanismo fundamental, donde los lactobacilos probióticos compiten con los patógenos por

sitios de adhesión en el epitelio vaginal y por nutrientes disponibles en el ambiente vaginal.

La producción de peróxido de hidrógeno por cepas específicas de lactobacilos genera estrés oxidativo que daña las membranas celulares de microorganismos patógenos, aunque la relevancia clínica de este mecanismo ha sido cuestionada debido a las bajas concentraciones de oxígeno en el ambiente vaginal. Las bacteriocinas y otros péptidos con propiedades antimicrobianas secretada por lactobacilos ejercen actividad bactericida específica contra patógenos vaginales habituales. La regulación de la respuesta del sistema inmunológico local constituye un mecanismo adicional mediante el cual los probióticos estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias y modulan la actividad de células inmune en la mucosa vaginal (Ceccarani et al., 2019; Chen et al., 2021).

Tanto el régimen posológico como la vía de administración de los probióticos vaginales representan factores decisivos que determinan su efectividad terapéutica. La vía de administración intravaginal en forma de cápsulas o comprimidos con una concentración de 1×10^8 y 1×10^9 UFC en cada dosis ha evidenciado resultados significativo en investigaciones clínicas. El esquema de tratamiento más utilizado y validado consiste en la aplicación intravaginal de una cápsula o comprimido probiótico diariamente por un periodo de entre 7 a 10 días como tratamiento inicial, posteriormente en una fase de mantenimiento con dosis de 2 a 3 veces por semana durante 3 a 6 meses (Morsli et al., 2024).

La evidencia clínica respalda el uso de probióticos específicos como tratamiento coadyuvante y preventivo en infecciones vaginales recurrentes. Un metaanálisis reciente que incluyó 23 ensayos clínicos aleatorizados demostró que los probióticos combinados con antibióticos incrementan significativamente las tasas de curación de vaginosis bacteriana comparados con antibióticos solos, con un riesgo relativo de 1.14 (IC 95%: 1.05-1.24) (Gupta et al., 2024).





Las cepas *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus reuteri* RC-14 administradas por vía oral durante 60 días redujeron la recurrencia de vaginosis bacteriana en un 75% comparado con placebo en mujeres con historia de infecciones recurrentes. La administración intravaginal de *Lactobacillus crispatus* después del tratamiento antibiótico estándar disminuyó la recurrencia de vaginosis bacteriana de 45% a 20% en un seguimiento de 12 meses (Dellino et al., 2022; Gupta et al., 2024). Los probióticos también han mostrado efectividad en la prevención de candidiasis vulvovaginal recurrente, aunque la evidencia es más limitada que para vaginosis bacteriana.

El perfil de seguridad de los probióticos vaginales es excelente, con efectos adversos mínimos limitados principalmente a irritación local transitoria en menos del 5% de las usuarias. Las guías clínicas internacionales reconocen cada vez más el papel de los probióticos como estrategia complementaria en el manejo de infecciones vaginales, aunque enfatizan la necesidad de utilizar cepas específicas con evidencia científica documentada.

2.6. Eje intestino piel: Probióticos más usados

El eje intestino-piel constituye una vía de comunicación en ambas direcciones que conecta la microbiota intestinal con el equilibrio cutáneo a través de mecanismos inmunológicos metabólicos y neurológicos. La interacción sistémica que se produce entre el intestino y la piel influye de manera significativa en la aparición de diversas patologías dermatológicas inflamatorias y autoinmunes (Salem et al., 2018; Wang et al., 2024). La pérdida del equilibrio intestinal se asocia con una mayor permeabilidad de la barrera intestinal lo que favorece el paso de antígenos bacterianos, lipopolisacáridos y metabolitos proinflamatorios hacia la circulación sistémica (Sánchez-Pellicer et al., 2022).

Los mediadores inflamatorios producidos activan respuesta del sistema inmune a nivel sistémico que inciden directamente en la piel donde desencadenan o

exacerban patologías como dermatitis atópica psoriasis, acné y rosácea (Mahmud et al., 2022). La microbiota del intestino produce metabolitos bioactivos dentro de los que se encuentran ácidos grasos de cadena corta, triptófano y vitaminas que regulan la función de barrera cutánea y la respuesta inmune local.

El conocimiento profundo del eje intestino-piel ha favorecido el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en probióticos para el tratamiento de enfermedades dermatológicas desde una visión sistémica. Los probióticos por vía oral pueden actuar por diferentes mecanismos moleculares para influir directamente en la salud de la piel a través de diferentes mecanismos como la modulación de la microbiota intestinal, la reducción de la inflamación sistémica y la producción de metabolitos beneficiosos que llegan a la piel a través del sistema circulatorio (Xu et al., 2025).

Los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, constituyen los probióticos mejor estudiado para el uso a nivel dermatológico, aunque otras especies de *Streptococcus* también han mostrado efectos beneficiosos a nivel de la piel. El *Lactobacillus rhamnosus* GG constituye la cepa mejor estudiada en dermatología, especialmente para la prevención y tratamiento de dermatitis atópica en niños (Boggio Marzet et al., 2022). *Lactobacillus plantarum* HY7714 en diferentes investigaciones clínicas ha demostrado tener propiedades favorables en la mejora de la hidratación de la piel, la elasticidad y la reducción de arrugas (Lee et al., 2021), mientras que el *Lactobacillus paracasei* ST11 ha mostrado propiedades inmunomoduladoras que disminuyen la severidad de la dermatitis atópica a través de la supresión de citocinas Th2 y la regulación de IgE (Puisto et al., 2025).

A las cepas de *Bifidobacterium lactis* HN019 y *Bifidobacterium longum* BB536, se les atribuyen propiedades beneficiosas en la regulación de la barrera cutánea y la disminución de la pérdida transepidérmica de agua en persona con dermatitis atópica (Sánchez-Pellicer et al., 2022). La sinergia entre *Lactobacillus acidophilus* LA-5 y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 ha evidenciado efectos positivos en la



disminución de lesiones provocadas por el acné y la regulación de la inflamación de la piel (Cheng et al., 2021). *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 presenta propiedades antiinflamatorias sistémicas que benefician múltiples condiciones dermatológicas inflamatorias (Saviano et al., 2021).

Los mecanismos de acción mediante los cuales los probióticos orales influyen en la salud cutánea son múltiples e involucran efectos locales intestinales y sistémicos que repercuten en la homeostasis dérmica. La restauración de la barrera intestinal representa un mecanismo fundamental, donde los probióticos fortalecen las uniones estrechas entre enterocitos y reducen la permeabilidad intestinal patológica que caracteriza la disbiosis. Esta acción previene la translocación de antígeno bacteriano y endotoxina que generan inflamación sistémica y respuestas en la piel. La modulación del sistema inmunológico constituye un mecanismo de acción decisivo mediante el cual los probióticos regulan el balance entre células T reguladoras y efectoras, que disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-17 y TNF- α que afectan la piel de forma negativa.

La estimulación por parte de los probióticos de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β , fomenta la tolerancia del sistema inmune y reduce las respuestas alérgicas e inflamatorias de la piel (Sánchez-Pellicer et al., 2022; Toro et al., 2021). La producción de ácidos grasos de cadena corta, particularmente butirato, propionato y acetato, representa un mecanismo metabólico importante mediante el cual los probióticos ejercen efectos antiinflamatorios sistémicos y locales en la piel. Estos metabolitos inhiben histonas desacetilasas, modulan la diferenciación de células T y refuerzan la función de barrera tanto intestinal como cutánea. La reducción del estrés oxidativo sistémico mediante la producción de antioxidantes endógenos y la quelación de especies reactivas de oxígeno constituye un mecanismo adicional que protege las estructuras cutáneas del daño oxidativo (Boggio Marzet et al., 2022; Companys et al., 2020; Puisto et al., 2025).

Para el establecimiento de los regímenes posológicos de los probióticos para las enfermedades de la piel, se debe tomar en consideración las características específicas de cada cepa, además de la condición clínica del paciente y otros factores como la edad. La dosis efectiva normalmente establecida a través de diferentes estudios clínicos de la cepa de *Lactobacillus rhamnosus* GG para la dermatitis atópica en niños oscila entre 1×10^9 y 1×10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) cada 24 horas durante un periodo de 8 a 12 semanas (Vanare et al., 2025); mientras que en la edad adulta para afecciones dermatológicas se recomienda el uso del *Lactobacillus plantarum* HY7714, solo o en combinación de otros probióticos en dosis de 1×10^{10} y 5×10^{10} UFC diarias (Lee et al., 2021).

Diversas investigaciones clínicas han evidenciado que el uso de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium* spp. en dosis de 3×10^9 a 1×10^{10} UFC cada 24 horas por un período de entre 12 a 16 semanas, es efectivo para el tratamiento de lesiones inflamatorias provocadas por el acné vulgar. El tiempo de tratamiento de los probióticos resulta ser un factor decisivo en la efectividad clínica, donde los períodos comprendidos como mínimo entre 8 a 12 semanas son necesarios para observar cambios significativos en parámetros de la piel y marcadores inflamatorios (Sánchez-Pellicer et al., 2022). La administración continua versus intermitente de probióticos ha sido objeto de investigación, donde protocolos de mantenimiento con administración 3 a 5 veces por semana después de un período de inducción diaria han mostrado beneficios sostenidos en la prevención de recaídas.

La administración prenatal y posnatal de *Lactobacillus rhamnosus* GG reduce el riesgo de desarrollo de dermatitis atópica en niños de alto riesgo en un 50% durante los primeros dos años de vida. La cepas de *Lactobacillus plantarum* HY7714 usadas por un período de 12 semanas de suplementación ha evidenciado mejoría significativa en marcadores del envejecimiento cutáneo, incrementando la hidratación de la piel en un





21% y la elasticidad en 22% (Boggio Marzet et al., 2022; Lee et al., 2021).

Mientras que en pacientes con acné el uso concomitante con antibióticos por vía de administración tópica u oral evidenció mejoría significativa en la tasa de respuesta clínica y redujo los efectos adversos gastrointestinales de los antimicrobianos. Los probióticos también han demostrado beneficios en la reducción de eritema y síntomas de rosácea, aunque la evidencia es más limitada comparada con dermatitis atópica. El perfil de seguridad de los probióticos orales para indicaciones dermatológicas es excelente, con efectos adversos mínimos limitados principalmente a síntomas gastrointestinales leves y transitorios en menos del 5% de los pacientes. Las guías clínicas actuales reconocen el papel emergente de los probióticos como estrategia complementaria en dermatología, aunque enfatizan la necesidad de utilizar cepas específicas con evidencia científica robusta y evitar la extrapolación de resultados entre diferentes especies bacterianas (Boggio Marzet et al., 2022; Lee et al., 2021; Sánchez-Pellicer et al., 2022).

2.7. Probióticos para enfermedades de la boca

La boca humana constituye un ecosistema microbiano complejo y diverso formado por más de 700 bacterias que mantienen un equilibrio armónico con el huésped. La disbiosis bucal favorece el crecimiento de patógenos que se asocian con el padecimiento de un grupo de enfermedades dentro de la que destacan las caries dentales, la enfermedad periodontal y la halitosis. El uso de probióticos por vía oral constituye una estrategia terapéutica relevante que permite restaurar el equilibrio de la microbiota a través de la administración de microorganismos vivos beneficiosos. Los probióticos mejores estudiados para la restauración de la microbiota de la boca son *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius* y *Streptococcus salivarius* debido a su capacidad de colonización de las superficies de los dientes y las mucosas.

Los mecanismos de acción más conocidos por el que los citados probióticos ejercen sus efectos beneficiosos están relacionados con la producción de sustancias antimicrobianas y la modulación de la respuesta inmune local. La evidencia científica actual ha evidenciado que cepas de probióticos específicas de *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* tienen la capacidad de reducir significativamente los niveles de patógeno en la boca (Briceño et al., 2001; Gruner et al., 2016; Liu et al., 2023). La respuesta terapéutica efectiva de los probióticos sobre patologías bucales depende en gran medida de la selección cuidadosa de cepas con propiedades adhesivas adecuadas y la optimización de la dosis, de manera que garantice la colonización efectiva sin causar efectos adversos.

El *Lactobacillus reuteri* constituye uno de los probióticos mejor estudiado tanto para la prevención como para el tratamiento de enfermedades periodontales, debido en gran medida a sus propiedades moduladora del sistema inmunológico y antimicrobianas. Particularmente las cepas de *L. reuteri* DSM 17938 y ATCC PTA 5289 usados en dosis de 2×10^9 UFC cada 24 horas durante 12 a 14 semanas han evidenciado eficacia clínica en la disminución de parámetros periodontales inflamatorios.

Este probiótico produce reuterina, un compuesto antimicrobiano de amplio espectro que inhibe el crecimiento de patógenos periodontales sin afectar negativamente a las bacterias comensales beneficiosas de la cavidad oral. Los estudios clínicos han documentado que la administración de *L. reuteri* en pacientes con periodontitis crónica reduce significativamente la profundidad de sondaje periodontal, el sangrado al sondaje y los niveles de mediadores inflamatorios como la interleucina-1 β y la prostaglandina E2 (Luo et al., 2023; Peng et al., 2023) host epithelial cells, immune cells, cytokines, antibodies (Ab).

El mecanismo de acción de *L. reuteri* incluye la modulación de la respuesta inmune del huésped mediante la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias por parte de los monocitos y macrófagos.





Los ensayos clínicos controlados han reportado que la combinación de *L. reuteri* con el raspado y alisado radicular convencional produce mejoras superiores en los parámetros clínicos periodontales comparado con el tratamiento mecánico solo. Los estudios clínicos actuales indican que el *L. reuteri* además de tener efectos antimicrobianos directo también tiene efectos antiinflamatorios periodontales a través de mecanismos inmunomoduladores por diferentes mecanismos.

Se ha demostrado que el *Streptococcus salivarius* K12 tiene propiedades especiales para colonizar las superficies de la orofaringe y ejercer efectos antimicrobianos contra patógenos que afectan al sistema respiratorios y la boca. Se conoce que dicho probiótico tiene la capacidad de producir bacteriocinas llamadas salivaricinas A2 y B que inhiben de manera selectiva el crecimiento de estreptococos patógenos especialmente a *Streptococcus pyogenes* y otras especies relacionadas con sepsis de la garganta y halitosis. La dosis recomendada de *S. salivarius* K12 varía entre 1×10^9 y 2×10^9 UFC por día, administrada típicamente mediante tabletas de disolución lenta en la cavidad oral para maximizar el tiempo de contacto con las mucosas. Los ensayos clínicos han demostrado que la administración regular de *S. salivarius* K12 reduce significativamente la incidencia de faringitis estreptocócica recurrente y disminuye la colonización por patógenos respiratorios en niños y adultos (Kim y Yoo, 2023; Peng et al., 2024).

La eliminación competitiva de patógenos a través de la competencia por receptores ubicados en las células epiteliales donde ejercen su acción y la producción de sustancias antimicrobianas que generan un medio ambiente adverso para microorganismo patógenos constituye el mecanismo de acción principal de dicha cepa probiótica. La evidencia científica ha descubierto que el *S. salivarius* K12 se mantiene en la cavidad oral por un período largo de tiempo después de su administración lo que señala una capacidad elevada de colonización y estabilidad en el ecosistema oral, lo que sugiere que dicha cepa constituye una herramienta terapéutica para el tratamiento y prevención de sepsis

en el sistema respiratorio superior sin necesidad de usar medicamentos antimicrobianos.

Las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus salivarius* han demostrado eficacia significativa en la prevención de caries dental mediante la interferencia con la colonización y actividad cariogénica de *Streptococcus mutans*. *L. rhamnosus* GG, una de las cepas probióticas más estudiadas a nivel mundial, reduce los recuentos de *S. mutans* en saliva cuando se administra en dosis de 1×10^{10} UFC por día durante períodos mínimos de cuatro semanas.

El mecanismo anticariogénico de estas cepas incluye la competencia por nutrientes y sitios de adhesión en el biofilm dental, así como la producción de ácidos orgánicos que alteran el pH local de manera diferencial comparado con los ácidos producidos por bacterias cariogénicas. *L. salivarius* WB21 produce una bacteriocina específica que inhibe selectivamente el crecimiento de *S. mutans* sin afectar otras especies comensales de la microbiota oral, lo que representa una ventaja significativa sobre los antimicrobianos de amplio espectro (Lin et al., 2021; Mulla et al., 2021).

Los estudios clínicos en población pediátrica han documentado que el consumo regular de productos lácteos suplementados con estas cepas probióticas reduce la incidencia de nuevas lesiones cariosas y disminuye la progresión de caries en etapas tempranas. *L. rhamnosus* y *L. salivarius* tienen la capacidad de regular el metabolismo de carbohidratos en la superficie dental lo que permite mantener el equilibrio en el pH de manera que se mantiene menos ácido y protege el esmalte dental de la desmineralización. Ambos probióticos han mostrado suficiente evidencia científica que permite el uso de ellas como complemento a las medidas tradicionales de prevención de caries, especialmente en persona de alto riesgo cariogénico.

Los mecanismos por los cuales los probióticos orales ejercen sus efectos, se explican a través de interacciones entre el sistema inmunológico de las mucosas y la regulación de la respuesta inflamatoria local del huésped.





Se ha identificado particularmente que los probióticos que ejercen sus efectos en la boca estimulan la producción de inmunoglobulina A secretora en la saliva, misma que forma parte de la primera línea de defensa contra la unión de patógenos a las superficies dentales y de la mucosa. Otro mecanismo molecular atribuido a los probióticos orales está relacionado con la modulación de la expresión de receptores tipo Toll en las células epiteliales de la boca lo que se traduce en una respuesta inmune más equilibrada y menos proinflamatoria ante la presencia de patógenos. El peróxido de hidrógeno producido como resultado del metabolismo de ciertos *Lactobacillus*, genera un ambiente oxidativo que es extremadamente tóxico para bacterias anaerobias estrictas como *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia* implicadas en la enfermedad periodontal (Duarte de Mendonça et al., 2024; Unlu et al., 2025).

Además de los mecanismos de acción descrito anteriormente también se ha identificado que diferentes probióticos que tienen efectos favorables a nivel de la boca, producen otras bacteriocinas que inhiben la expresión de genes relacionados con la adhesión bacteriana y la producción de matriz extracelular. La capacidad de adherirse a la superficie dental de varias cepas probióticas permite la formación de estructuras microbianas beneficiosa que excluyen de manera física a los patógenos de nichos ecológicos importantes en la boca. Las investigaciones transcriptómicas han identificado que el consumo de probióticos orales regula la expresión de determinados genes en las células epiteliales gingivales, incluyeron genes asociados con la producción de péptidos antimicrobianos endógeno y factores de crecimiento que promueven la reparación tisular.

2.8. Probióticos usados en enfermedades respiratorias

Los probióticos han surgido como una estrategia terapéutica prometedora para la prevención y el tratamiento de infecciones respiratorias, fundamentándose en la compleja interacción entre el microbioma intestinal y el sistema inmune respiratorio.

Esta conexión se conoce como el eje intestino-pulmón y representa un mecanismo bidireccional mediante el cual los microorganismos intestinales modulan la respuesta inmune tanto local como sistémica. Los mecanismos de acción a nivel molecular por el cual los probióticos en el sistema respiratorio ejercen sus efectos positivos, están relacionados con la estimulación de la producción de inmunoglobulina A secretora, la activación de células dendríticas y macrófagos, además de la regulación del balance entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria.

Estos mecanismos particulares favorecen la modulación del sistema inmunológico tanto en el sistema respiratorio superior e inferior. *Lactobacillus rhamnosus* GG se distingue por ser una de las cepas mejor estudiada en el ámbito de las infecciones respiratorias debido a su capacidad suficientemente documentada para reducir la incidencia y duración de infecciones del sistema respiratorio superior. Los estudios clínicos demuestran que esta cepa administrada en dosis de 1×10^9 a 1×10^{10} UFC diarias reduce significativamente la frecuencia de episodios respiratorios en poblaciones pediátricas y adultas. Otro microorganismo relevante es *Bifidobacterium lactis* BB-12, el cual muestra eficacia comparable cuando se administra en concentraciones similares para fortalecer la inmunidad respiratoria (Luo et al., 2025; Zhao et al., 2022).

Los probióticos del género *Lactobacillus* han evidenciado efectos positivos específicos contra infecciones virales del sistema respiratorio a través de mecanismos que incluyen la producción de bacteriocinas antimicrobianas y la modulación de la respuesta antiviral del huésped. El *Lactobacillus plantarum* DR7 usado en dosis de 1×10^{10} UFC por 12 semanas consecutivas, ha evidenciado propiedades antivirales contra virus que afectan el sistema respiratorio frecuentemente, con estudios que reportan una disminución de hasta del 27% en la incidencia de infección en el sistema respiratorio superior. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1518 ha evidenciado efectos positivos para acortar la duración de episodios de





resfriado común y disminuir la severidad de los síntomas respiratorios en adultos sin otras comorbilidades.

El mecanismo de acción identificado para el *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1518 en el sistema respiratorio, se asocia con estimular la producción de interferón gamma y la activación de células natural killer, componentes decisivos para la inmunidad antiviral. La sinergia entre *Lactobacillus acidophilus* NCFM y *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* Bi-07 ha evidenciado efectos positivos para disminuir la incidencia de infecciones respiratorias adquirida en la comunidad, siempre y cuando se utilicen dosis de 2×10^9 UFC. En Investigaciones clínica se ha observado que dicha combinación reduce en un 34% la probabilidad de contraer infecciones del sistema respiratorio superior en comparación con placebo (Eguchi et al., 2019; Gutiérrez-Castrellón et al., 2022).

Los mecanismos de acción de los probióticos sobre el sistema respiratorio traspasan el ámbito intestinal e incluyen diversas vías de señalización sobre el sistema inmunológico. La administración oral de cepas probióticas específicas induce la migración de células inmunes desde las placas de Peyer intestinales hacia tejidos linfoides asociados a mucosas respiratorias. Este proceso facilita la generación de linfocitos T reguladores que modulan la respuesta inflamatoria excesiva característica de muchas infecciones respiratorias virales. *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 activa receptores tipo Toll en células dendríticas, lo cual desencadena la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β que protegen el epitelio respiratorio del daño inmunopatológico.

Las investigaciones realizadas in vitro e in vivo evidencian que esta cepa tiene la capacidad de aumentar la expresión de péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas en células epiteliales del sistema respiratorio. Los ácidos grasos de cadena corta, particularmente el butirato y el propionato, producidos por *Bifidobacterium breve*, Inciden decisivamente en la integridad de la barrera epitelial del intestino y del sistema respiratorio. Los mencionados ácidos grasos ejercen

efectos epigenéticos sobre células inmunes a través de la inhibición de enzimas histona desacetilasas, lo que modifica la expresión genética asociada a respuestas antiinflamatorias y antivirales (Gutiérrez-Castrellón et al., 2022).

El uso de formulaciones probióticas con cepas específicas que actúan sobre el sistema respiratorio justifica el consumo para la prevención de infecciones respiratorias en poblaciones vulnerables incluidos niños, ancianos y pacientes inmunocomprometidos. Se ha evidenciado reducción de los episodios respiratorios en personas que consumen formulaciones de probióticos que contienen cepas de lactobacilos y bifidobacterias, mientras que el consumo de probióticos con cepas única no ha mostrado mejora significativa. La dosis recomendada para observar beneficios clínicos es de 1×10^9 y 5×10^{10} UFC en 24 horas, durante un período de 12 semanas. *Lactobacillus casei* Shirota administrado en dosis de 4×10^{10} UFC diariamente durante 6 meses redujo la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ancianos institucionalizados. La suplementación con *Bifidobacterium longum* BB536 en dosis de 2×10^{10} UFC mostró efectos protectores contra infecciones por virus influenza al mejorar la respuesta de anticuerpos post-vacunación. Los estudios pediátricos indican que la administración de probióticos durante temporadas de alta incidencia viral reduce significativamente el ausentismo escolar atribuible a enfermedades respiratorias (Vieceli et al., 2023; Xie et al., 2023; Zhao et al., 2022).

El uso clínico de probióticos para el tratamiento de enfermedades crónicas del sistema respiratorio tales como el asma bronquial enfermedad pulmonar obstructiva crónica, representa una estrategia en investigación que evidencia resultados preliminares alentadores. Se ha identificado que los pacientes que padecen asma bronquial presentan desequilibrio en la microbiota intestinal caracterizada por una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, situación que se asocia con mayor inflamación sistémica y exacerbaciones respiratorias. El consumo





de *Lactobacillus gasseri* A5 en dosis de 2×10^9 UFC diariamente por un período de 8 semanas, mejoró significativamente el control del asma bronquial en niños evidenciado por una disminución de niveles séricos de IgE y o eosinófilos circulantes.

El *Bifidobacterium bifidum* G9-1 consumido en dosis de 1×10^{10} UFC cada 24 horas, evidenció efectos clínicamente positivos en la reducción de la hiperactividad bronquial en modelos experimentales de asma alérgica a través de la supresión de respuesta Th2 patológicas. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que recibieron suplementación con combinaciones probióticas que incluían *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium lactis* experimentaron reducción en la frecuencia de exacerbaciones agudas y mejor calidad de vida relacionada con síntomas respiratorios. La modulación del eje intestino-pulmón mediante probióticos específicos ofrece una estrategia complementaria no farmacológica para el manejo integral de enfermedades respiratorias tanto infecciosas como inflamatorias crónicas (Jiménez Ortega et al., 2021; Máiz Carro, 2023).

2.9. Valoración de la variabilidad individual: Factores del huésped que modifican la respuesta a probióticos

La respuesta terapéutica a la administración de probióticos presenta una heterogeneidad considerable entre individuos, la cual constituye un fenómeno bien documentado en la literatura científica contemporánea. Los factores del huésped desempeñan un papel determinante en la modulación de esta respuesta diferencial. La composición basal del microbiota intestinal representa uno de los principales determinantes de la eficacia probiótica. El perfil microbiano preexistente influye directamente en la capacidad de colonización y persistencia de las cepas administradas. La edad del individuo modifica sustancialmente la arquitectura del ecosistema intestinal y, por consiguiente, la receptividad hacia los microorganismos probióticos. El estado de salud o enfermedad del huésped condiciona la permeabilidad intestinal, la función inmunológica y la disponibilidad

de nichos ecológicos para la implantación bacteriana (Montoya Solano et al., 2024; Zmora et al., 2019).

Existen diferentes mecanismos moleculares por el cual el genotipo del huésped ejerce una influencia significativa sobre la respuesta a los probióticos. Los polimorfismos genéticos relacionados con la inmunidad innata transforman la capacidad de reconocimiento de patrones moleculares asociados a probióticos. La modificación de la señalización inmunológica provocada por componentes bacteriano probiótico se deben en lo fundamental a las variantes genéticas de receptores tipo Toll (TLR). La magnitud de la respuesta inmunológica de la suplementación con probióticos está determinada por los polimorfismos en los genes que codifican citocinas proinflamatoria y antiinflamatoria. La adherencia de las cepas probióticas en el epitelio intestinal se encuentra condicionada por la expresión diferencial de mucinas intestinales codificada genéticamente.

Las variaciones en los genes asociados con los procesos de síntesis y degradación de carbohidratos complejos determinan la disponibilidad de sustrato para el desarrollo de probióticos. La farmacogenómica aplicada a la nutrición individualizada reconoce estos factores genéticos como determinantes decisivo de la respuesta individual (Korpela et al., 2016; Martínez Peláez et al., 2023).

La forma en que se distribuye la microbiota intestinal basal constituye un factor predictor decisivo de la respuesta a la intervención probiótica. Las personas con mayor diversidad alfa en su microbiota intestinal muestran una menor probabilidad a la colonización por cepas probióticas exógena. La comunidad que conforma la microbiota basal genera resistencia a la colonización a través de diferentes mecanismos competitivos por nutrientes y por el sitio de adhesión. Otro mecanismo por el que la microbiota residente limita la implantación exógena de probióticos está relacionada con la producción de bacteriocinas y otros metabolitos con propiedades antimicrobianas. Los enterotipos residente condicionan diferencialmente la respuesta metabólica e inmunológica a cepas específicas. Los probióticos





administrados de manera exógena muestran efectos superiores cuando existe desequilibrio en la microbiota basal. El estado de eubiosis o disbiosis previa determina, por tanto, la ventana terapéutica y la probabilidad de éxito de la intervención probiótica (Rosales Contreras et al., 2025; Suez et al., 2019).

El estado inmunológico del huésped modula de manera sustancial la eficacia y los mecanismos de acción de los probióticos. Los individuos con función inmunológica competente responden a los probióticos mediante el fortalecimiento de la barrera intestinal y la modulación equilibrada de citocinas. Las personas con desequilibrio en su sistema inmunológico presentan alteración en la capacidad de procesamiento y respuesta a antígenos bacterianos probióticos. La inflamación basal que pueden presentar las personas influye en el perfil de citocinas producido como respuesta a la administración de microorganismos vivos.

Las células dendríticas del sistema gastrointestinal del huésped muestran variabilidad en la capacidad para procesar y presentar antígenos derivados del consumo de probióticos. El estado fisiológico de las uniones epiteliales condicionado por el sistema inmunológico afecta la translocación bacteriana y la activación inmunológica sistémica. El fenotipo inmunológico individual constituye, por tanto, un determinante crucial de la respuesta clínica a la suplementación probiótica (Maldonado-Gómez et al., 2016; Rosales Contreras et al., 2025).

La edad representa un factor del huésped con profunda influencia sobre la respuesta a los probióticos debido a los cambios ontogénicos en la fisiología intestinal. Los neonatos y lactantes presentan un microbioma en desarrollo con alta plasticidad y receptividad a la colonización por cepas probióticas. Las personas en edad pediátrica muestran una estabilidad microbiana superior con patrones de colonización más resistente a agentes externos. Sin embargo, los adultos jóvenes muestran una microbiota más madura y resistente a la colonización dependiente de la diversidad basal. En los adultos mayores la probabilidad de colonización

de probióticos suplementado es mayor debido a la reducción de la diversidad microbiana intestinal basal.

Existen varios factores relacionados con el envejecimiento que alteran la viabilidad y el tránsito de probióticos en el sistema digestivo, dentro de los cuales se destacan la producción de ácido gástrico, enzima digestiva y disminución de la motilidad intestinal. De igual manera el envejecimiento del sistema inmunológico que caracteriza a los adultos mayores modifica la naturaleza de las interacciones huésped-probiótico y la respuesta inmunológica final (Kristensen et al., 2016; Zavala Hoppe et al., 2025).

Tanto los hábitos de alimentación como el estado nutricional de las personas determinan la eficacia de las intervenciones probiótica. El consumo de carbohidratos fermentables o el consumo de prebióticos interviene decisivamente en el desarrollo y actividad metabólica de probióticos consumidos. Los individuos con dietas ricas en fibra dietética proporcionan un sustrato favorable para la proliferación y persistencia de cepas probióticas. Las deficiencias nutricionales específicas comprometen la función de barrera intestinal y la respuesta inmunológica a microorganismos benéficos. El consumo habitual de polifenoles y otros compuestos bioactivos de origen vegetal influye en la composición microbiana basal y la receptividad a probióticos. La ingesta de proteínas y lípidos dietéticos afecta la producción de metabolitos microbianos y el ambiente intestinal para la colonización probiótica. El patrón dietético global del individuo constituye, en consecuencia, un modificador ambiental fundamental de la respuesta a la suplementación con microorganismos vivos (Pelozo Batista et al., 2024).

El uso de medicamentos y las exposiciones farmacológicas previas del huésped representan determinantes significativos de la respuesta probiótica. Los fármacos con efectos antimicrobianos modifican de manera considerable la composición de la microbiota intestinal basal y crean oportunidades para la colonización por cepas probióticas. La modificación del pH gástrico generada por el consumo de medicamentos inhibidores de la bomba de protones afecta de manera





decisiva el tránsito de los probióticos a través del sistema gastrointestinal superior.

La interacción probiótico-epitelio se ve afectada por el consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos debido a la modificación que producen en la permeabilidad intestinal. Los inmunosupresores alteran la capacidad del huésped para responder inmunológicamente a la estimulación probiótica. Los medicamentos que afectan la motilidad intestinal modifican el tiempo de tránsito y las oportunidades de adhesión bacteriana. La historia farmacológica individual debe considerarse, por tanto, como un factor crítico en la predicción de resultados de intervenciones probióticas (Zhernakova et al., 2016).

2.10. Seguridad y contraindicaciones: Poblaciones vulnerables y efectos adversos potenciales

Un factor decisivo para el consumo de probióticos está relacionado con la seguridad sobre todo en personas vulnerables que presentan mayor probabilidad de padecer efectos adversos. Aunque de manera general los probióticos son considerados como seguros en persona sana, se debe tomar precaución en determinados grupos poblacionales que requieren evaluación rigurosa antes de la suplementación. Las personas inmunodeprimidas presentan un mayor riesgo ante el consumo de probióticos debido a su capacidad limitada para controlar microorganismos vivos.

Los prematuros y neonatos críticamente enfermos constituyen otra población vulnerable con reportes de bacteriemia y fungemia asociadas a probióticos. Los individuos con catéteres venosos centrales o dispositivos médicos invasivos presentan riesgo incrementado de colonización y translocación bacteriana. Las personas con barrera intestinal comprometida por enfermedad inflamatoria intestinal severa o daño estructural requieren precaución especial. Tomando en consideración los elementos anteriores, antes de iniciar el consumo de probióticos se requiere una valoración individualizada

por personal experto (Alonso Osorio, 2023; Patro-Gołąb et al., 2019).

Las personas con barrera intestinal comprometida por enfermedad inflamatoria intestinal severa o daño estructural requieren precaución especial. Tomando en consideración los elementos anteriores, antes de iniciar el consumo de probióticos se requiere una valoración individualizada por personal experto (Alonso Osorio, 2023; Patro-Gołąb et al., 2019).

Los niños prematuros, los neonatos y los críticamente enfermo, forman parte de una población particularmente vulnerable que deben ser evaluado de manera especial antes de suministrarle probióticos. Los niños prematuros con bajo peso al nacer experimentan inmadurez intestinal e inmunológica lo que incrementa la probabilidad de infecciones bacterianas tras el consumo de probióticos. Se han reportado casos de infecciones nosocomiales relacionada al consumo de probióticos en neonatos con enterocolitis necrotizante.

Situación similar se ha evidenciado a neonatos con catéteres vasculares centrales donde la probabilidad de colonización del dispositivo y bacteriemia son superiores. Los recién nacidos con malformaciones gastrointestinales o corta estancia intestinal presentan mayor vulnerabilidad a complicaciones infecciosas. La administración de probióticos en neonatos con compromiso hemodinámico o hipoperfusión intestinal puede precipitar bacteriemia o sepsis. Los estudios de seguridad en prematuros han identificado la necesidad de protocolos estrictos de selección de cepas y monitoreo clínico.

Durante la suplementación con probióticos de manera general los efectos adversos con mayor incidencia lo constituyen los gastrointestinales. El meteorismo la distensión abdominal y la flatulencia excesiva constituyen los reportes leves más reportados. De manera general estos efectos son transitorios y se eliminan con la discontinuación de la suplementación, o desaparecen días posteriores del tratamiento. Los efectos anteriores se le atribuyen a las fermentación bacteriana aumentada





de sustratos en el colon. Un efecto adverso menos reportado lo constituye los cambios en las deposiciones y la consistencia durante la primera semana de uso. El consumo de probióticos en altas dosis puede modificar o exacerbar síntomas en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. La individualización de la dosis garantiza la disminución de estos efectos adversos en el sistema gastrointestinal en la mayoría de los reportes conocidos (Rodríguez y Martín, 2021; Tapia Veloz et al., 2022).

Las infecciones a nivel sistémico provocadas por los probióticos, aunque son muy poco frecuentes representan complicaciones muy graves que usualmente requieren atención médica oportuna. El proceso séptico más conocido asociado a los probióticos lo constituye la bacteriemia causada por lactobacilos. También se han reportado casos de endocarditis generados por lactobacilos, fundamentalmente en paciente con valvulopatía cardíaca preexistentes. Se han documentado procesos sépticos provocados por *Saccharomyces boulardii* en paciente con catéteres venosos centrales y diferentes factores de riesgo. Para identificar como agente causal de una de una enfermedad séptica a los probióticos se requieren técnicas moleculares avanzadas. La inmunodeficiencia, el uso de dispositivos médicos invasivos y la disrupción de la barrera intestinal, constituyen los factores de riesgos más frecuentes para la infección sistémica asociada a probióticos. Aunque la infección sistémica provocada por probióticos es extremadamente rara, existe una elevada probabilidad en grupos vulnerables ya descritos con anterioridad (Tapia Veloz et al., 2022).

Los pacientes que requieren cuidados médicos intensivos deben ser evaluados cuidadosamente antes de la administración de probióticos. Se ha observado que pacientes con padecimientos de pancreatitis aguda o severa tienen mayor riesgo de mortalidad asociado a la administración de probióticos. La permeabilidad intestinal relacionada con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica favorece la translocación bacteriana. Los pacientes que reciben ventilación mecánica por un

largo periodo de tiempo con fallas multiorgánica tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas asociadas a probióticos.

Los probióticos se encuentran contraindicados en personas que padecen isquemia intestinal o tienen compromiso vascular mesentérico debido al riesgo incrementado de traslocación bacteriana y sepsis. De igual manera en la hipoperfusión esplácnica y durante el uso de fármacos vasopresores se encuentran contraindicada la suplementación probiótica. De manera general en personas que se encuentran críticamente enferma, de manera habitual no se recomienda el uso de probióticos (Mercado-Monroy et al., 2025)

Las reacciones adversas alérgicas y de hipersensibilidad constituyen efectos muy raro durante el uso de los probióticos, pero cuando ocurren tienen un significado clínico relevante. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad mediadas por inmunoglobulinas E a proteínas bacterianas contenidas en formulaciones probióticas. De igual manera se han identificado reacciones alérgicas en personas que han consumido probióticos que tienen como excipiente en la formulación proteínas lácteas. Aunque muy raras, se han observado reacciones adversas tales como urticaria angioedema y anafilaxia, asociada a probióticos muy específicos.

La presencia de contaminantes alérgenos en productos comerciales mal etiquetados representa un riesgo adicional para consumidores sensibles. Los individuos con historial de atopia o alergias alimentarias múltiples requieren selección cuidadosa de formulaciones probióticas libres de alérgenos. La industria probiótica debe implementar controles de calidad rigurosos y etiquetado preciso para prevenir exposiciones alérgicas no intencionales (De Oliveira et al., 2022).

Para la recomendación de la suplementación con probióticos se debe considerar el uso concomitante con medicamentos, debido a que se puede alterar la seguridad de estos. Al modificarse la microbiota intestinal por los probióticos pueden producirse transformaciones en el metabolismo y la biodisponibilidad de los



medicamentos. El uso sinérgico de probióticos con antibióticos disminuye considerablemente la viabilidad y eficacia de los probióticos consumidos. El consumo de medicamentos inmunosupresores y la quimioterapia usada en las enfermedades cancerosas alteran la función del huésped y la supervivencia de los microorganismos probióticos. Los fármacos que modifican el pH estomacal afectan considerablemente el efecto terapéutico y el tránsito de los probióticos a través del sistema digestivo. De igual manera la fermentación bacteriana interfiere con la absorción de medicamentos que requieren pH intestinal específico (Kullar et al., 2023).



03.

Fronteras del conocimiento y áreas de incertidumbre

3.1. Mecanismos moleculares aún no elucidados: Interacciones probiótico-huésped a nivel genómico y epigenético

La comprensión de los mecanismos moleculares precisos mediante los cuales los probióticos ejercen sus efectos beneficiosos permanece incompleta y constituye una frontera crítica del conocimiento científico actual. Los investigadores han identificado múltiples vías de señalización celular que los probióticos modulan, sin embargo, la especificidad de estas interacciones y su relevancia clínica requieren mayor esclarecimiento. La forma en que se comunican los microorganismos probióticos que colonizan el sistema digestivo y las células epiteliales intestinales no han sido muy bien definida debido a la complejidad identificada.



Se conoce que las sustancias bioactivas obtenidas como resultado del metabolismo de los probióticos tienen efectos sistémicos que traspasan el sistema gastrointestinal, pero los mecanismos exactos de distribución y de acción a nivel general en el organismo humano a un son objeto de investigación. La variabilidad individual como respuesta a cepas específicas de probióticos sugiere que existen factores del huésped aún no identificado que determinan la eficacia terapéutica. La relación que se establece entre los probióticos consumidos y la microbiota residente ocurre a través de mecanismos ecológicos complejos aún en fase de caracterización. El avance de tecnologías ómicas será decisivo para la valoración que se establece entre los probióticos el huésped y la microbiota (Suez et al., 2019).

La identificación de marcadores biológicos que puedan predecir la respuesta a determinados probióticos aún no se encuentra muy bien elucidados lo que puede limitar la medicina de precisión en esta área del conocimiento. Las investigaciones realizadas hasta la fecha no han identificado de manera exacta la respuesta individual a cada cepa probiótica antes de la intervención. El perfil basal de la microbiota intestinal podría ser un biomarcador predictivo, pero se requieren técnica de validación precisa para este procedimiento. Estudios preliminares han identificado marcadores inmunológicos séricos y fecales relacionado al consumo de probióticos, aunque su utilidad clínica aún no es limitada. La predisposición genética del huésped relacionada con el metabolismo y la función inmunológica, podrían predecir la receptividad a probióticos, aunque se necesitan estudios más rigurosos para confirmarlo. Se avizora que los estudios mediante la aplicación de la inteligencia artificial podrían ofrecer potencial para el desarrollo de modelos predictivos, sin embargo aún es muy temprano para predecirlo ya que se encuentran en fases incipientes (Zamora et al., 2018).

Hasta la fecha no se ha demostrado con estudios clínicos que los efectos de los probióticos van mucho más allá después de haber discontinuado su uso. La mayoría de las investigaciones realizadas sobre el uso de los probióticos han sido durante la fase de administración

activa sin seguimiento a largo plazo. Se ha observado que la colonización de los probióticos en el intestino se realiza por un período de tiempo limitado, debido a que se eliminan en días o semanas posteriores a la terminación del tratamiento, por lo que no se ha podido demostrar cambios duraderos en la composición o función de la microbiota residente por largo periodo de tiempo. Se ha planteado la hipótesis de que los efectos inmunológicos moduladores podrían persistir más allá de la presencia física de los probióticos, pero se requiere verificación experimental. La necesidad del consumo continuo de probióticos para mantener beneficios terapéuticos adicionales varía según la indicación clínica y permanece sin definición exacta (Maldonado-Gómez et al., 2016).

La regulación de probióticos a nivel internacional es inconsistente; en algunos países son regulados como alimentos, suplementos o medicamentos, dicha inconsistencia crea dudas sobre los indicadores de calidad, seguridad y eficacia. La heterogeneidad en la clasificación de los probióticos establece diferentes mecanismos regulatorios para su aprobación y comercialización. La diversidad en la armonización internacional en la clasificación, indicadores de calidad, evidencia científica y requisitos de etiquetado genera confusión entre los profesionales de la salud y los consumidores. Los indicadores para el control de la calidad; la identificación de cepas, pureza, viabilidad y ausencia de contaminantes metálicos y otros, varía sustancialmente en dependencia de la clasificación adoptada por cada país. Las diferencias que existen entre los efectos de salud atribuidos en el empaquetado y la evidencia científica disponible representan un problema significativo en diferentes mercados. Los mecanismos de vigilancia post-comercialización para efectos adversos asociados con probióticos son inadecuados en la mayoría de las jurisdicciones. El establecimiento de marcos regulatorios consistentes basados en ciencia sólida constituye una necesidad apremiante para proteger la salud pública y promover innovación responsable (Niño et al., 2024).





Las interacciones entre los probióticos y el huésped humano representan un campo de investigación que requiere mayor exploración en el ámbito genómico y epigenético. Los efectos de los probióticos van más allá de la colonización intestinal y la producción de metabolitos beneficiosos para el organismo humano. Se conoce que los citados microorganismos regulan la expresión genética del huésped a través de mecanismos moleculares extremadamente complejos que aún no se conocen con precisión.

La relación bidireccional que se establece entre los probióticos y las células epiteliales del intestino incluyen señales moleculares que activan o inhiben genes específicos del huésped. Los probióticos introducen modificaciones epigenéticas que incluyen cambio en la metilación del ADN, modificación de histonas y regulación por ARN no codificante. La evidencia científica actual ha demostrado que determinadas cepas probióticas alteran los patrones de metilación en genes relacionados con la respuesta inmune y el equilibrio intestinal (Bakheit et al., 2023). El desarrollo de tecnologías ómicas ha facilitado la comprensión de diferentes vías moleculares específicas que median entre las interacciones probióticos huésped (Cristofori et al., 2021).

Uno de los mecanismos por el que los probióticos ejercen sus efectos en el organismo humano guarda relación con modificaciones epigenéticas. Los metabolitos bioactivos producidos por los probióticos dentro de los cuales se encuentran los ácidos grasos de cadena corta actúan como inhibidores de las enzimas histonas desacetiladas. El principal metabolito obtenido por la fermentación bacteriana es el butirato, mismo que se conoce que modifica la estructura de la cromatina y altera el acceso de factores de transcripción a regiones codificadora de genes específicos. Cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* producen cambios en la acetilación de histonas H3 Y H4 en el epitelio intestinal.

Dichos cambios epigenéticos modifican la expresión de genes que participan en la integridad de la barrera intestinal, la respuesta inflamatoria y el metabolismo celular. El *Lactobacillus rhamnosus* GG produce

variaciones en los patrones de metilación del ADN en genes que participan en la inmunidad innata (Plaza-Díaz et al., 2019). Las modificaciones epigenéticas producidas por los probióticos pueden tener efectos a otras generaciones y contribuir a la programación metabólica de la descendencia. La identificación exacta del epigenoma intestinal podría constituir una vía de esclarecimiento para conocer biomarcadores específicos para cada cepa probiótica (Hou et al., 2022).

La relación que se establece entre los metabolitos probióticos y los receptores del huésped forman parte de un área de investigación que requiere mayor análisis desde el punto de vista molecular. Los metabolitos producidos por los probióticos activan receptores acoplados a diversas proteínas G como GPR43 y GPR109A que se expresan en células epiteliales y del sistema inmune. Dichos receptores inducen señales en el interior de la célula que activan cascada de quinasa y factores de transcripción como NF- κ B, STAT3 y otros factores estimulados por déficit de oxígeno. La estimulación de estos receptores por sustancias bioactivas generadas por los probióticos regula la expresión de genes relacionados con la inflamación, la permeabilidad intestinal y la producción de péptidos antimicrobianos. Algunos estudios han identificado que el propionato y el acetato producidos por los probióticos activan GPR43 e inhiben la expresión de citocinas proinflamatorias en macrófagos intestinales (Markowiak-Kopeć et al., 2020).

Las señales que involucran estos receptores regulan las vías metabólicas que afectan el balance energético celular y la autofagia. A través de estudios transcriptómicos se han identificado diferentes cepas probióticas que estimulan perfiles de expresión genética distintos en el huésped, lo que pudiera señalar determinada especificidad cepa-dependiente en las interacciones moleculares. El conocimiento de las características de las diferentes vías de señalización permitirá identificar dianas terapéuticas específicas para intervenciones probióticas personalizadas (Rodenas-Gavidia et al., 2023).





Los mecanismos de reconocimiento inmune innato representan un componente crítico en las interacciones probiótico-huésped que aún requiere mayor elucidación molecular. Las células epiteliales intestinales expresan receptores de reconocimiento de patrones como los receptores tipo Toll y los receptores tipo NOD que detectan componentes microbianos. Los probióticos interactúan con estos receptores a través de patrones moleculares asociados a microorganismos que incluyen peptidoglicanos, ácidos lipoteicoicos y ADN bacteriano.

Esta relación provoca respuestas transcripcionales que incluyen la activación de genes relacionados con la inmunidad innata y el equilibrio intestinal. Se ha observado que *Lactobacillus plantarum* regula la expresión de genes de defensinas y mucinas mediante la activación de receptores TLR2 y TLR4. Los probióticos producen respuestas transcripcionales según el estado del sistema inmunológico del huésped y el estado de integridad del intestino. Estudios de secuenciación de ARN han evidenciado que los probióticos inhiben la expresión de genes proinflamatorios a la vez que estimulan genes relacionados con la reparación tisular y la función de barrera (Rodenés-Gavidia et al., 2023; Yousefi et al., 2019).

El mecanismo epigenético emergente que se establece entre las interacciones probiótico-huésped está relacionado con la regulación de ARN no codificante. Los micro ARN son pequeñas moléculas de ARN que regulan la expresión genética después de la transcripción al unirse a regiones 3' no traducida de ARN mensajeros específicos. Se ha identificado que los probióticos regulan la expresión de micro ARN en células epiteliales del sistema gastrointestinal y células del sistema inmune que impacta múltiples procesos celulares. Se ha observado que *Bifidobacterium longum* modifica la expresión de miR-155, miR-146a y miR-21, microARN decisivos en la modulación de respuestas inflamatorias (Yang y Cong, 2021). Los cambios en el microARN producidos por los probióticos afectan la expresión de genes relacionados con la diferenciación celular la apoptosis y la señalización del sistema inmunológico. Se ha evidenciado que los

exosomas derivados de probiótico contienen microARN y ARN que no codificantes largos y que pueden transferirse a células del huésped y modificar su función. La identificación y caracterización del ARN que no codifica como mediador de las interacciones entre el huésped y los probióticos pudieran constituir nueva perspectiva terapéutica en medicina de precisión. Los análisis de secuenciación de ARN pequeño en tejidos intestinales tras la administración de probióticos han revelado firmas específicas de microARN que correlacionan con efectos beneficiosos clínicos (Moselhy et al., 2024).

3.2. Probióticos de nueva generación: *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* y otras especies emergentes

Existe una nueva generación de probióticos que prometen realizar un cambio de paradigma en la comprensión de las bacterias beneficiosas que colonizan el sistema gastrointestinal humano. Esta nueva generación de bacterias tiene diferencias de los probióticos convencionales como los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en su metabolismo, en su mecanismo de acción y en su ecología. *Akkermansia muciniphila* representa aproximadamente del 3 al 5% de la composición de la microbiota intestinal en individuos sanos, y se conoce que es una bacteria anaerobia estricta y que degrada la mucina intestinal.

Esta especie bacteriana se ha asociado con efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa, la función de barrera intestinal y la modulación inmunológica. Los investigadores han demostrado que *A. muciniphila* mejora la integridad de la barrera intestinal al aumentar la producción de mucina y fortalecer las uniones estrechas entre células epiteliales (Amaral Montesino et al., 2021; Depommier et al., 2019). El consumo de *A. muciniphila* ha evidenciado efectos metabólicos positivo en estudios clínicos con pacientes con síndrome metabólico, los resultados son similares tanto con suministro vivo o pasteurizado. La identificación de estas especies como probióticos de nueva generación ha modificado las estrategias terapéuticas en nutrición





y gastroenterología. Aunque hasta la fecha no se han definido con exactitud los mecanismos moleculares de estas bacterias, constituyen un cambio prometedor en futuras aplicaciones clínicas.

Faecalibacterium prausnitzii forma parte de los probióticos de nueva generación que aportan propiedades antiinflamatorias significativa y con prevalencia notable en el intestino humano. Esta bacteria anaerobia representa entre el 5-15% del microbiota fecal en individuos sanos y se considera un marcador de salud intestinal. *F. prausnitzii* produce butirato como principal metabolito, el cual sirve como fuente energética primaria para los colonocitos y regula la inflamación intestinal. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal muestran niveles reducidos de *F. prausnitzii* en comparación con personas sanas. Se ha identificado que *F. prausnitzii* produce proteínas con propiedades antiinflamatorias que inhiben la actividad de NF- κ B en células epiteliales del intestino (Martín et al., 2023). La citada bacteria además regula la diferenciación de células T reguladoras y estimula la producción de interleuqina-10, una citosina antiinflamatoria por excelencia. Investigaciones preclínicas han evidenciado que el consumo de *F. prausnitzii* disminuye la severidad de la colitis en modelos animales de experimentación. El desarrollo de formulaciones con estabilidad fisicoquímica y microbiológica con esta cepa constituye un desafío técnico para su aplicación clínica posterior.

Las especies de *Bacteroides* forman parte de un grupo de probióticos de nueva generación con la capacidad de modular el sistema inmunológico y funciones metabólicas especializadas. *Bacteroides fragilis* produce polisacáridos A, una molécula bioactiva que estimula la diferenciación de células T reguladoras e inhibe respuestas inflamatorias. Esta especie bacteriana coloniza el colon humano de manera estable y establece interacciones complejas con el sistema inmune de mucosas. Los investigadores han demostrado que *B. fragilis* corrige desequilibrios en la relación entre células Th17 y células T reguladoras en modelos de enfermedades autoinmunes

(Patrick, 2022). *Bacteroides thetaiotaomicron* es otra especie que degrada polisacáridos complejos de la dieta y produce ácidos grasos de cadena corta beneficiosos. Dicha bacteria regula la expresión de genes del huésped relacionado con la absorción de nutrientes y el metabolismo de lípidos. Investigaciones en el ámbito de la transcriptómica han evidenciado que *B. thetaiotaomicron* modula la expresión de genes que participan en la regeneración del epitelio intestinal y el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (Johnson et al., 2020; Piña Delgado et al., 2025) 5-12% del total de bacteriemias y su mortalidad es alta, oscilando entre un 25- 44%. El objetivo de este trabajo es conocer nuestros datos para compararlos con los existentes y demostrar la importancia de realizar la búsqueda activa de estos microorganismos en las muestras de hemocultivos.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se revisaron en un periodo de 8 años (2014-2022). Las especies de *Bacteroides* tiene la capacidad de degradar fibras procedentes de la dieta y transformarla en sustrato potenciales para intervenciones nutricionales personalizadas. El uso de estas especies como probióticos de nueva generación requiere evaluaciones rigurosas de seguridad debido a su potencial patogénico oportunista.

Christensenella minuta representa una especie probiótica emergente asociada con fenotipos metabólicos favorables y composición corporal saludable en humanos. Esta bacteria anaerobia pertenece a la familia *Christensenellaceae* y muestra heredabilidad significativa en estudios con gemelos. Se ha observado que el incremento de *C. minuta* guarda asociación inversa con el índice de masa corporal y marcadores de obesidad en diferentes poblaciones. La evidencia científica actual demuestra que el consumo de *C. minuta* disminuye la ganancia de peso a la vez que mejora el perfil metabólico en ratones alimentados con dietas altas en grasa (Ignatyeva et al., 2024).

Esta bacteria productora de ácidos grasos de cadena corta regula la composición de la microbiota intestinal al





estimular el crecimiento de otras especies beneficiosas. *C. minuta* establece una relación con la microbiota intestinal basal que promueve un ambiente metabólico que previene la acumulación excesiva de tejido adiposo. Con la aplicación de técnicas metagenómicas se ha observado que genes específicos de *C. minuta* se encuentran relacionados con el metabolismo de carbohidratos complejos y la producción de moléculas bioactivas. Para definir que el uso como probiótico de *C. minuta* tiene efectos positivos para prevenir la obesidad se requieren de más investigaciones clínicas que permitan establecer dosis efectiva y protocolos de actuación seguros (Mazier et al., 2021).

Las especies del género *Prevotella* constituyen probióticos emergentes con roles específicos en el metabolismo de polisacáridos vegetales y la producción de metabolitos beneficiosos. *Prevotella copri* es una especie prevalente en poblaciones con dietas ricas en fibra y se asocia con mejor respuesta glucémica posprandial. Esta bacteria degrada polisacáridos complejos de plantas y genera succinato y acetato como productos metabólicos principales. Los investigadores han identificado que individuos con alta abundancia de *P. copri* muestran mejoras en el control glucémico cuando consumen dietas ricas en fibra (Yeoh et al., 2022). *Prevotella histicola* es otra especie emergente con propiedades inmunomoduladoras que suprimen respuestas autoinmunes en modelos experimentales de artritis. La mencionada bacteria produce metabolitos que estimulan la expresión de células T reguladoras y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias.

Existen estudios que han evaluado las propiedades estimuladoras del sistema inmunológico de *P. histicola* en personas afectadas por artritis reumatoide con resultados relevantes (Balakrishnan et al., 2024; Zhang et al., 2025). El enterotipo *Prevotella* se relaciona con hábitos dietéticos específicos y respuestas metabólicas diferenciadas. Los desafíos técnicos para el cultivo y formulación de estas bacterias anaerobias estrictas representan barreras importantes para su desarrollo comercial como probióticos.

3.3. Viroma intestinal: El papel poco comprendido de los virus en la homeostasis microbiana

El viroma intestinal está conformado por el total de virus que habitan el sistema gastrointestinal humano. El ecosistema conformado por los virus forma parte de la microbiota intestinal que ha sido subestimado por la investigación científica. Los virus que colonizan el sistema intestinal están formados principalmente por bacteriófagos que infectan bacterias, así como otros virus eucariotas que tienen la capacidad de afectar células del hospedero humano. La característica del viroma intestinal es altamente específica e individualizada y experimenta variaciones significativas entre personas sanas.

Se ha identificado que el viroma intestinal humano está formado aproximadamente por 1015 partículas virales; cantidad que supera numéricamente a las células humanas y bacteriana que conviven en el mismo ambiente. La utilización de técnicas de secuenciación metagenómica ha permitido observar miles de especies virales que anteriormente eran desconocidas en el intestino (Chisaguano Masaquiza et al., 2025; Liang et al., 2020). La identificación exacta y la caracterización del virus intestinal constituye un desafío considerable debido al déficit de genes marcadores equivalente al ARNr 16S bacteriano.

Dentro de los componentes del viroma intestinal los bacteriófagos son los más abundantes. Estos virus desarrollan una actividad directa sobre la estructura y función de la comunidad de bacterias en el intestino. Los bacteriófagos pueden provocar la ruptura de la célula hospedera o actuar mediante ciclos lisogénicos que unen el material genético viral en el genoma bacteriano. La sinergia entre las bacterias intestinales y los bacteriófagos regula la diversidad y la composición de la microbiota de forma dinámica. Los bacteriófagos actúan como depredadores naturales que controlan el crecimiento excesivo de poblaciones bacterianas específicas. Esta actividad predatoria contribuye a mantener el equilibrio ecológico en el ecosistema





intestinal. Las investigaciones de Shkoporov et al. (2019) han evidenciado que los bacteriófagos crAss-like modifican la cantidad de bacterias del filo Bacteroidetes y prevalecen por encima de otros. La relación que se establece entre las bacterias y los bacteriófagos regula el equilibrio de la microbiota en el intestino

El ecosistema de virus que coloniza el intestino participa decisivamente en la transferencia horizontal de genes entre bacterias intestinales. Los bacteriófagos transportan genes bacteriano de un hospedero a otro mediante proceso de transducción. El citado mecanismo permite la diseminación de genes que aportan resistencia a antibióticos, virulencia o capacidades metabólicas particulares. La transferencia horizontal de genes que realizan los fagos favorece la plasticidad genética de los ecosistemas bacterianos en el intestino. Los virus que conforman la microbiota del intestino actúan como reservorio de la diversidad genética que garantiza la adaptación rápida del microbioma a cambios ambientales.

En una investigación realizada por Soldevila-Boixader et al. (2023) se observó que los bacteriófagos intestinales tienen genes funcionales relacionados con el metabolismo de carbohidratos y la síntesis de vitaminas. Estos genes con funciones metabólicas se expresan durante la infección viral y cambian las capacidades funcionales de las bacterias hospederas. La propiedad que tiene el viroma para intervenir en el intercambio genético constituye un mecanismo de evolución de la microbiota intestinal.

El viroma intestinal regula el sistema inmunológico del hospedero a través de la estimulación directa de las células epiteliales intestinales y células inmunes de la mucosa. La interacción que se produce entre el viroma y el hospedero incluye el reconocimiento de patrones moleculares virales por receptores de reconocimiento de patrones del hospedero. La exposición prolongada a virus intestinales permite el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia inmunológica oral. La evidencia científica

actual ha demostrado que el viroma intestinal influye en la producción de citocinas y la diferenciación de linfocitos T en la lámina del intestino. Un estudio realizado por Garcia-Gutierrez y Cotter (2022) identificó que determinados bacteriófagos intestinales atraviesan la barrera epitelial y acceden a sitios fuera del intestino donde regulan respuestas inmunes a nivel sistémico. Diversos virus como el norovirus y el rotavirus tienen la capacidad de establecer infecciones por un periodo largo de tiempo asintomáticas que afectan el tono inmunológico basal del hospedero. El papel que desempeña el viroma sobre el sistema inmunológico constituye un área de estudio futuro para comprender enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

El desequilibrio del viroma intestinal se ha asociado con diferentes estados patológicos. Las personas que padecen enfermedad inflamatoria intestinal evidencian cambios significativos en la diversidad y estructura de sus viromas comparado con individuos sanos. El incremento de bacteriófagos específicos y la disminución de la diversidad viral total constituye el cambio más significativo generado por la pérdida de la homeostasis del viroma. Generalmente la disbiosis virales preceden o exacerban la disbiosis bacteriana en el contexto de enfermedades del sistema gastrointestinal. La investigación de Clooney et al. (2019) documentó que personas con padecimiento de enfermedad de Crohn presentan un viroma intestinal con menor diversidad de bacteriófagos Caudovirales; de la misma manera se ha identificado que alteraciones del viroma intestinal se asocian con obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome de intestino irritable. Zuo et al. (2021) observó modificación en el viroma intestinal asociado con infección del SARS-CoV-2 y COVID-19, lo que indica que puede haber interacción entre virus intestinales y patógenos a nivel sistémico.

La modificación terapéutica del viroma intestinal se muestra como una posible estrategia prometedora para restaurar el equilibrio de la microbiota. El uso de bacteriófagos con fines terapéuticos podría usarse para modificar selectivamente bacterias patógenas





intestinales sin afectar la microbiota comensal. Las formulaciones que contengan múltiples fagos pudieran constituir alternativa al uso de antibióticos tradicionales en el tratamiento de infecciones bacterianas a nivel intestinal.

El trasplante de microbiota fecal ha sido utilizado tradicionalmente como regulador del viroma a nivel intestinal. Zuo et al. (2021) evidenció que la transferencia del viroma intestinal influye en la reconstrucción de la microbiota bacteriana después del trasplante. Tanto los probióticos como los prebióticos ejercen efectos indirectos positivos sobre el viroma al modificar la poblaciones bacterianas que sirven como hospederos para bacteriófagos. El conocimiento sobre la relación que se produce entre los virus, las bacterias y el hospedero en el contexto de la fisiología intestinal humana permitirá el abordaje terapéutico específico de patologías intestinales y del sistema inmunológico.

3.4. Cronobiología de la microbiota: Ritmos circadianos y su influencia en la efectividad probiótica

La microbiota intestinal exhibe fluctuaciones rítmicas en su composición y actividad metabólica que siguen patrones circadianos de aproximadamente 24 horas. Estos ritmos microbianos se sincronizan con los ciclos de alimentación y ayuno del hospedero humano. Los estudios metagenómicos han revelado que entre el 15% y el 60% de los géneros bacterianos intestinales muestran variaciones circadianas significativas en su abundancia relativa. La producción de metabolitos tales como ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos y neurotransmisores se puede ver afectada por las oscilaciones rítmicas de la microbiota. La cronobiología de la microbiota constituye un mecanismo esencial de interacción entre el metabolismo del hospedero con los ciclos ambientales de la luz y la oscuridad. Thaiss et al. (2016) observó que la pérdida de ritmicidad en la microbiota intestinal guarda una relación con alteraciones metabólicas y mayor probabilidad al padecimiento de enfermedades. Los mecanismos a nivel molecular

que regulan los ritmos incluyen la expresión de genes del reloj circadiano en células epiteliales intestinales y la producción rítmica del partido antimicrobianos. El conocimiento de la cronobiología microbiana representa la probabilidad de nuevas estrategias futuras para optimizar intervenciones nutricionales y probióticas (Choi et al., 2021).

La ritmicidad de la microbiota intestinal puede ser regulada por los genes del reloj circadiano del hospedero. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo actúa como marcapasos central que coordina los relojes periféricos en diversos tejidos. El tejido intestinal expresa componentes del reloj molecular incluyendo CLOCK, BMAL1, PER y CRY que regulan la expresión génica rítmica. Estos genes del reloj modulan la secreción de mucinas, la producción de inmunoglobulina A secretora y la liberación de péptidos antimicrobianos con patrones circadianos. Las células epiteliales del intestino muestran cambios rítmicos en la permeabilidad de la barrera intestinal a lo largo del ciclo del día y la noche. Se ha observado que la modificación genética de BMAL1 en el intestino modifica significativamente la composición de la microbiota y elimina su ritmo habitual. Tanto el ayuno como la alimentación emiten señales regulatorias sobre el reloj circadiano intestinal independientemente de los efectos que produce el reloj central. La sinergia que se establece entre el reloj circadiano del hospedero y el de la microbiota establece un mecanismo de retroalimentación que mantiene el equilibrio metabólico temporal (Zhai et al., 2025).

La forma de alimentación de las personas ejerce un efecto dominante sobre los ritmos circadianos de la microbiota intestinal. Una alimentación restrictiva en el tiempo que limita la ingesta de alimentos a ventanas específicas del día modifica la composición y el ritmo de la microbiota. Los períodos de ayuno nocturno permiten cambios en el pH luminal, la disponibilidad de nutrientes y el flujo de bilis que afectan selectivamente diferentes poblaciones bacterianas. Los microorganismos intestinales adaptan su actividad metabólica para aprovechar la disponibilidad cíclica de sustratos





provenientes de la dieta. Diferentes estudios (Zarrinpar et al., 2018) han demostrado que la alimentación con restricción temporal restaura la ritmicidad del microbiota en ratones obesos y mejora los parámetros metabólicos.

El consumo nocturno de alimentos, común en trabajadores de turnos rotativos, desalinea los ritmos del microbiota y promueve disbiosis. Los patrones de alimentación irregulares producen modificación significativa de la composición bacteriana, favoreciendo el incremento de Firmicutes y la disminución de Bacteroidetes. Un factor decisivo en la salud de la microbiota intestinal lo constituye la sincronización entre los horarios de alimentación y los ritmos circadianos endógeno.

El consumo de probióticos en determinados momentos específicos del día influye decisivamente en la supervivencia, colonización y efectividad terapéutica. Los principales mecanismos de barreras que enfrentan los probióticos en el sistema gastrointestinal lo constituyen la acidez gástrica, la presencia de sales biliares y la competencia con microorganismos residentes. Las citadas barreras muestran variaciones circadianas que afectan la efectividad terapéutica de los microorganismos administrado de manera exógena. La secreción de ácido clorhídrico a nivel estomacal es más abundante durante las horas diurna que en el horario nocturno. La secreción de ácidos biliares igualmente muestra patrones rítmicos circadianos con una secreción mayor durante la fase postprandiales diurnas. Ngugi-Dawit et al. (2021) Indica que el suministro de probióticos durante el horario matutino puede favorecer su tránsito intestinal debido a menores concentraciones de ácido gástrico tras el ayuno nocturno prolongado. El consumo de probióticos durante los horarios que existen menor probabilidad de que las barreras intestinales actúen sobre ellos, representa una estrategia positiva para optimizar los beneficios terapéuticos.

Los metabolitos producidos por el microbiota intestinal exhiben fluctuaciones circadianas que afectan la fisiología del hospedero. Los ácidos grasos de cadena corta como butirato, propionato y acetato muestran variaciones rítmicas en sus concentraciones cecales e intestinales.

Estos metabolitos actúan como señalizadores que influyen en el metabolismo hepático, la sensibilidad a la insulina y el gasto energético del hospedero. Algunos metabolitos producidos por bacterias como el butirato, regula la expresión de genes del reloj circadiano en colonocitos y hepatocitos.

La producción rítmica de ácidos grasos de cadena corta producida por la microbiota intestinal regula los ritmos circadianos hepático. De manera similar los aminoácidos de cadena ramificada producto del metabolismo bacteriano de proteína tienen variaciones diurnas que afectan la función muscular y hepática. Los probióticos regulan la producción temporal de los metabolitos mencionados con anterioridad y corrigen alteraciones en los ritmos metabólicos. La caracterización de los perfiles temporales de metabolitos microbianos representa un área prioritaria para entender las interacciones cronobiológicas entre microbiota y hospedero.

La desincronización circadiana causada por trabajo nocturno, jet lag social o exposición lumínica nocturna altera profundamente el microbiota intestinal. Los trastornos del ritmo circadiano se asocian con reducción de la diversidad microbiana y pérdida de las oscilaciones rítmicas en las poblaciones bacterianas. El jet lag inducido en modelos animales produce pérdida del equilibrio en la microbiota intestinal con un aumento de bacterias proinflamatorias y la disminución de especies productoras de butirato. Las personas que trabajan en horario nocturno muestran alteración en la composición de la microbiota en comparación con trabajadores de horarios diurno. Reynolds et al. (2017) observaron que la pérdida del ritmo circadiano favorece la translocación bacteriana y endotoxemia metabólica. La restauración del ritmo circadiano a través del uso de horarios regulares de alimentación puede revertir parcialmente las citadas alteraciones microbianas.

Los probióticos cronoadaptados que consideran los patrones temporales de administración podrían ofrecer beneficios superiores en poblaciones con desincronización circadiana. La integración de principios cronobiológicos en el diseño de terapias probióticas





representa una frontera prometedora en la medicina personalizada y la nutrición de precisión.

3.5. Transmisión vertical y horizontal: Mecanismos de colonización temprana que requieren esclarecimiento

La madre transfiere microorganismos al neonato durante el embarazo, el parto y la lactancia, este proceso se conoce como transmisión vertical de la microbiota. Este mecanismo constituye la fuente primaria de colonización microbiana del recién nacido durante los primeros días de su vida. La placenta de la madre constituye la primera comunidad microbiana que incide en la colonización temprana del feto, anteriormente se consideraba que este medio era estéril, hoy en día se conoce que tiene su propia microbiota. Durante el desarrollo intrauterino el feto ingiere diferentes microorganismos que viven en el líquido amniótico. La forma de nacimiento del niño determina la composición primaria de su microbiota, los nacidos por cesárea tienen una microbiota diferente a los nacidos por vía vaginal. La leche materna también constituye otra fuente importante para la regulación de la microbiota debido a que aporta bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* que colonizan el sistema gastrointestinal del lactante de manera progresiva. Estos mecanismos de transmisión vertical requieren mayor investigación para comprender completamente su impacto en el establecimiento del microbioma infantil (Ferretti et al., 2018).

La transmisión horizontal comprende la adquisición de microorganismos desde fuentes ambientales y contactos externos al binomio madre-hijo. Los neonatos reciben bacterias del entorno hospitalario, del personal sanitario y de otros familiares durante las primeras semanas de vida. El ambiente comunitario donde se desarrolla el niño aporta una diversidad microbiana significativa que modifica la composición de la microbiota intestinal de manera progresiva y continúa. Las personas de contactos del niño representan otra fuente importante de transferencia microbiana horizontal que modifica su diversidad bacteriana. De similar manera se enriquece la microbiota del niño a través de la superficie domésticas,

las mascotas y los objetos de uso cotidiano. La dieta complementaria que se le suministra al niño introduce diferentes microorganismos y sustrato que modifican significativamente la estructura de la microbiota intestinal. En concordancia con el entorno donde se desarrolla el niño se desarrolla la microbiota, se ha identificado que los niños que viven en comunidades rurales tienen una microbiota más diversa que los que viven en entornos urbanos (Laursen et al., 2021).

Los mecanismos de colonización inicial de la microbiota en el niño necesitan mayor explicación en la literatura científica actual. Durante la primera etapa de colonización intestinal neonatal el sistema inmunológico del niño debe distinguir entre microorganismos beneficiosos y patógenos. Los péptidos antimicrobianos secretados por las células epiteliales intestinales regulan selectivamente el establecimiento de comunidades bacterianas específicas.

Los oligosacáridos presente en la leche materna tienen efectos prebióticos que estimulan el desarrollo de especies bacterianas específicas en el intestino del lactante. La mucosa intestinal desarrolla mecanismos que le permiten la coexistencia pacífica entre la microbiota comensal y el sistema inmunológico. La relación que se establece entre las bacterias determina la estructura del ecosistema microbiano a través de la competencia por nutrientes y la producción de metabolitos inhibitorios (Wampach et al., 2018).

La colonización microbiana en la primera etapa de la vida determina las consecuencias futuras para la salud. El suministro de antibióticos durante la etapa neonatal altera definitivamente la composición y diversidad de la microbiota intestinal del lactante. El desequilibrio microbiano en etapa temprana de la vida se asocia con mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y autoinmune en la etapa adulta. El parto a través de cesárea impide la colonización de bacterias beneficiosas y estimula la proliferación de microorganismos asociados al ambiente hospitalario. La alimentación artificial en la primera etapa de la vida modifica la composición de la microbiota comparada con la lactancia materna





exclusiva. La evidencia científica actual no ha establecido el periodo exacto que define la etapa crítica para el desarrollo de la microbiota y los mecanismos que modifican sus efectos permanentes. La identificación y caracterización de estos procesos permitirá el diseño de intervenciones preventiva más efectiva durante el desarrollo infantil temprano (Shao et al., 2019).

Los procesos de colonización microbiana en el neonato son extremadamente complejos, así se ha demostrado a través de la utilización de tecnología de secuenciación metagenómica de última generación. El proceso del desarrollo microbiano en el niño tiene la capacidad de predecir el resultado de su salud a largo plazo. A través de estudio de análisis genómico de alta resolución se ha podido identificar la transmisión de cepas bacterianas específicas desde la madre hasta el neonato. Existen ciertas especies bacterianas que tienen adaptaciones genéticas particulares para colonizar el intestino neonatal inmaduro; se conoce que las funciones metabólicas de la microbiota intestinal se modifican durante los primeros 3 años de la vida. Los mecanismos exactos de colonización intestinal temprana podrán determinarse mediante la integración de datos metagenómicos, metabólicos e inmunológicos. Los futuros estudios deben enfocarse en identificar biomarcadores microbianos que permitan predecir y prevenir trayectorias de desarrollo adversas. El esclarecimiento completo de los mecanismos de transmisión vertical y horizontal facilitará el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas para optimizar la salud infantil desde las etapas más tempranas de la vida (Yassour et al., 2018).

3.6. Resistencia antimicrobiana en probióticos: Riesgos potenciales de transferencia horizontal de genes

La resistencia antimicrobiana que han experimentado ciertas cepas de probióticos ha despertado preocupación sobre este hecho. Los microorganismos que tienen efectos probióticos han evidenciado la capacidad de adquirir genes de resistencia a antibióticos a través de mecanismos de transferencia horizontal, los cuales permiten el intercambio del material genético entre

bacterias. Se han observado 3 mecanismos para la transferencia horizontal de genes: la conjugación, la transformación y la transducción.

La conjugación se materializa a través del contacto directo entre células bacteriana y la transferencia de plásmido que contienen genes de resistencia. La transformación se lleva a cabo por la incorporación de ADN libre del ambiente a las bacterias. La transducción ocurre a través del uso de bacteriófagos como vectores para transferir material genético entre diferentes células bacterianas. Los mecanismos anteriormente descritos constituyen vías para que los genes de resistencia presente en los probióticos se transfieran a bacterias patógenas del sistema gastrointestinal humano (Gueimonde et al., 2013).

Lactobacillus, *Bifidobacterium* y *Enterococcus* constituyen los géneros más usados como probióticos, mismos que han demostrado la presencia de genes de resistencia antimicrobiana en sus genomas. En especies del género *Lactobacillus* se han observado resistencia intrínseca al antibiótico vancomicina, dado a características estructurales de su pared celular. En el caso de las bifidobacterias se ha identificado un mecanismo de resistencia natural a los aminoglucósidos por la ausencia de sistema de transporte necesario para la entrada a la célula de estos antibióticos.

La preocupación mayor sobre las resistencias de probióticos a los antibióticos lo constituyen los *Enterococcus* debido a que se ha identificado su capacidad de transferir genes de resistencia a otras bacterias mediante plásmidos conjugados. El mecanismo de resistencia intrínseca condicionado por características cromosómicas inherente a la especie habitualmente no significa un riesgo significativo de transferencia. El principal peligro para la diseminación de genes de resistencia lo constituye la resistencia adquirida localizada en elementos genéticos móviles como plásmido y transposones (Salam et al., 2025). Para identificar el mecanismo de resistencia con mayor riesgo para la salud se debe discernir entre los mecanismos anteriormente descrito.





A través de estudios experimentales se ha demostrado los mecanismos de transferencia horizontal de genes de resistencia desde los probióticos hacia la microbiota intestinal patógena. En ambiente que simulan el sistema gastrointestinal se ha confirmado que la conjugación puede ocurrir entre cepas probióticas donadora y bacterias receptoras patógenas. Cuando existe densidad bacteriana elevada en el colon alrededor de 10^{11} microorganismos por gramo de contenido intestinal el proceso de conjugación es más efectivo. Los plásmidos conjugados con contenido de genes de resistencia tienen la capacidad de transferirse entre especies bacterianas filogenéticamente diferentes. En modelos experimentales se ha observado la transferencia de genes de resistencia al antibiótico vancomicina desde probióticos del género *Enterococcus* hacia *Staphylococcus aureus*. La transferencia genética en el sistema gastrointestinal puede ser modificada a través de las condiciones fisiológicas que incluyen pH, temperatura y disponibilidad de nutrientes. La transferencia horizontal de genes en el intestino humano no ha sido lo suficientemente documentada, aunque los estudios en los modelos animales indican que este proceso ocurre con muy baja frecuencia (Mantilla Cadena et al., 2025).

Los mecanismos de resistencia antimicrobiana en cepa probiótica utilizada para el consumo humano han sido establecidos por las diferentes agencias internacionales expertas en el tema. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha definido que las cepas probióticas deben ser evaluadas a través de la determinación de concentración mínima inhibitoria para un grupo definido de antibióticos. Los estudios microbiológicos establecidos por la EFSA permiten identificar entre cepas con resistencia intrínseca y cepas con resistencia adquirida.

Las cepas que exceden los valores de corte establecidos deben ser caracterizadas desde el punto de vista molecular para determinar la localización y transferibilidad de los genes de resistencia. Los genes de resistencia

localizados en cromosomas generalmente se consideran seguros, mientras que aquellos presentes en plásmidos o transposones representan un riesgo potencial. La evaluación de transferibilidad mediante ensayos de conjugación in vitro constituye un requisito cuando se detectan genes de resistencia en elementos móviles. Las cepas que demuestran capacidad de transferir genes de resistencia no deben ser aprobadas para uso como probióticos (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed, 2012).

Las medidas establecidas para disminuir el riesgo de resistencia antimicrobiana asociada a probióticos incluyen la selección rigurosa de las cepas, el monitoreo continuo y el desarrollo de alternativas tecnológicas. La identificación de genes de resistencias en los probióticos antes de ser usado para el consumo humano a través de la caracterización genómica completa, es una de las medidas que se sigue en la industria. El uso de técnicas de secuenciación de última generación permite la identificación de elementos genéticos móviles que pueden estar presentes en algunos probióticos. La eliminación de plásmidos con el uso de procedimientos de curado constituye una opción para cepas probióticas valiosas y que contienen genes de resistencia en elementos extracromosómicos.

El uso de especies probióticas que desde el punto de vista natural no tienen la capacidad de conjugación minimiza el riesgo de transferencia horizontal de genes. Los estudios de postcomercialización de probióticos que se conoce que tienen perfiles de resistencia a antibióticos garantiza la detección de cambios que pueden surgir posterior a la producción industrial. Las estrategias de bioingeniería dirigida podrían potencialmente generar cepas probióticas desprovistas de genes de resistencia transferibles manteniendo sus propiedades beneficiosas (Sharma et al., 2021). La implementación de estos enfoques integrales resulta fundamental para garantizar la seguridad a largo plazo del uso de probióticos en poblaciones humanas.



3.7. Probióticos y medicina de precisión: Biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica

La medicina de precisión constituye un nuevo paradigma en el campo de la nutrición probiótica que garantiza la personalización de las intervenciones terapéuticas basándose en características individuales de las personas. Esta estrategia señala que la respuesta a los probióticos exhibe una variabilidad individual que limita la efectividad de las recomendaciones generales. La identificación de biomarcadores predictivos constituye una herramienta para identificar qué individuos tienen mayor probabilidades de beneficiarse con cepas probióticas particulares. Los biomarcadores pueden estar constituidos por parámetros que indican la composición de la microbiota intestinal basal, características genéticas del hospedero y marcadores metabólicos e inmunológicos.

Los biomarcadores predictivos garantizan la optimización en cuanto a la selección de la cepa probiótica, determinar las dosis adecuadas y establecer el régimen posológico personalizado. Las estrategias basadas en biomarcadores permiten mejorar significativamente la eficacia clínica de los tratamientos con probióticos y disminuir costos asociados con tratamientos inefectivos. La identificación de biomarcadores requiere mayor estudios clínicos que incorporen análisis de diferentes grupos y subgrupos de cepas probióticas y un enfoque de estratificación basado en las características biológicas individuales (Kristensen et al., 2016).

La caracterización de la microbiota intestinal basal constituye el biomarcador predictivo mejor estudiados para determinar la respuesta a intervenciones probióticas. Las personas que tienen una microbiota basal más diversa responden de manera diferente a las suplementación con probióticos específicos. La capacidad de colonización de cepas probióticas administrada a un individuo se mide a través de la diversidad alfa, misma que expresa la diversidad de especies dentro de un individuo.

La evidencia científica actual ilustra que las personas con baja diversidad microbiana basal tienen mayor



susceptibilidad a la colonización por probióticos exógenos. La concentración de taxones específicos en la microbiota basal regula la competencia ecológica y define si la cepa probiótica puede establecerse temporalmente. Los perfiles de los estereotipos dentro de la microbiota intestinal basal predice la capacidad de respuesta diferencial a probióticos específicos. La característica de la microbiota basal, con la presencia o ausencia de determinados microorganismos puede ser predictor para la eficacia terapéutica en condiciones patológicas como el síndrome del intestino irritable (Korpela et al., 2020).

La respuesta inmunológica y metabólica a determinados probióticos puede estar regulada por diferentes polimorfismos genéticos del hospedero, mismos que constituyen biomarcadores predictivos. El polimorfismo genético de genes involucrados en el reconocimiento de patrones moleculares asociado a microorganismos puede determinar la interacción entre los probióticos y el sistema inmunológico. Las variaciones genéticas en receptores tipo Toll (TLR) regulan la respuesta inflamatoria a microorganismos probióticos y pueden predecir efectos clínicos en enfermedades inflamatorias intestinales.

Sin embargo, determinado polimorfismo en genes que codifican citocinas IL-10, TNF- α e IL-6 pueden determinar el tipo de respuesta inmunológica ante la estimulación de los probióticos. Los estudios farmacogenéticos han identificado que individuos con genotipos específicos en FUT2, gen que determina el estatus de secretor, responden diferencialmente a probióticos debido a variaciones en la disponibilidad de oligosacáridos de la mucosa intestinal. Las variantes genéticas que afectan el metabolismo de ácidos biliares influyen en la supervivencia y funcionalidad de ciertas cepas probióticas en el tracto gastrointestinal. Las características del perfil farmacogenético permiten identificar persona para optimizar la respuesta favorable a los probióticos (Florman y Alkema, 2022).

Lo marcadores biológicos con actividad metabólica y funcionales aportan información significativa sobre la





actividad microbiana y la respuesta del hospedero las intervenciones con probióticos. La sustancias bioactiva obtenida como resultado de la fermentación bacteriana, específicamente los ácidos grasos de cadena corta sirven como indicadores de actividad funcional de los probióticos consumidos. Las cantidades de butirato, propionato y acetato en las heces fecales tienen la capacidad de predecir los cambios metabólicos producido por probióticos.

La zonulina sérica constituye un biomarcador de permeabilidad intestinal y sus concentraciones se correlacionan con las respuesta a probióticos en condiciones asociadas a la disfunción de la barrera intestinal. La calprotectina fecal es un biomarcador que tiene la capacidad de predecir la respuesta a los probióticos en personas con enfermedad inflamatoria intestinal y refleja el estado inflamatorio del intestino. Los perfiles metabólicos obtenidos mediante la técnica de espectrometría de masa permiten identificar respuestas metabólicas que distinguen respondedores de no respondedores antes del inicio de la intervención con probióticos. La concentración de inmunoglobulina A secretora específica contra componentes probióticos predice la magnitud de la respuesta inmunológica esperada (Deehan et al., 2020).

Los biomarcadores locales y sistémicos constituyen marcadores que tienen la capacidad de predecir intervenciones probióticas dirigidas a regular la respuesta del sistema inmunológico. Las concentraciones normales de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en suero predicen respuesta probiótico con propiedades moduladora del sistema inmunológico. La susceptibilidad del sistema inmunológico a la estimulación por bacterias probióticas puede ser identificado por perfiles de células T reguladoras y células Th 17 en el sistema circulatorio. La activación de receptores de reconocimiento de patrones en células mononucleares de la sangre periférica se asocia con respuesta del sistema inmunológico ante la presencia de probióticos específicos.

Las concentraciones de inmunoglobulinas, particularmente inmunoglobulina A e inmunoglobulina G, evidencia el estado inmunológico basal que influye en la respuesta a microorganismos probióticos. La presencia de marcadores del sistema inmunológico tales como PCR ultrasensible y proteína de unión al lipopolisacárido tiene la capacidad de predecir los efectos beneficiosos de las intervenciones probióticas particularmente el efecto antiinflamatorio. El desarrollo futuro de biomarcadores inmunológico facilitará la identificación de la población que tendrán mayor beneficio del consumo de formulaciones probióticas (Plaza-Díaz et al., 2019).

Con el fin de personalizar las intervenciones probióticas se han identificado diferentes biomarcadores predictivos multidimensionales a través de la utilización de tecnologías ómicas integradas. Para caracterizar la composición taxonómica completa de la microbiota y predecir su capacidad funcional antes de la intervención probiótica se han utilizado técnicas metagenómica. La metatranscriptómica identifica la actividad genética microbiana y permite conocer las funciones metabólicas activas que pueden interactuar con los probióticos consumidos.

La metabolómica no dirigida detecta miles de metabolitos simultáneamente y genera firmas metabólicas predictivas de respuesta terapéutica. La proteómica identifica proteínas microbianas y del hospedero que median interacciones cruciales entre probióticos y el organismo. Los enfoques de aprendizaje automático e inteligencia artificial integran datos multi-ómicos para desarrollar modelos predictivos que estratifican pacientes con alta precisión. La validación prospectiva de estos modelos predictivos en ensayos clínicos aleatorizados es esencial para su implementación en la práctica clínica y el desarrollo de protocolos de medicina de precisión basados en probióticos (Díaz-Velís et al., 2023).





04.

Perspectivas futuras

4.1. Tecnologías emergentes en investigación de microbiota: Inteligencia artificial, big data y modelado computacional

El uso de técnicas de bioingeniería microbiana abre el camino para desarrollar probióticos genéticamente modificados con funciones terapéuticas y capacidad específica de administración en forma de medicamentos. La evidencia científica actual señala que la utilización de herramientas de edición genética como CRISPR-Cas9 para la modificación de cepas probióticas tradicionales y adicionarles propiedades como la producción de compuestos bioactivos específicos o la degradación de toxinas intestinales es altamente efectiva (O'Toole et al., 2017). Las bacterias genéticamente modificadas constituyen un sistema de administración de medicamentos vivo que se pueden dirigir de manera selectiva a sitios específicos

del sistema gastrointestinal y desde allí liberar moléculas terapéuticas de manera controlada.

El desarrollo de probióticos a través de la ingeniería genética ha permitido la formulación de probióticos con la capacidad de detectar señales ambientales en el intestino y aportar efectos antiinflamatorios, antioxidante o antimicrobiano según sea necesario (Isabella et al., 2018). Los probióticos obtenidos a través de la aplicación de estas técnicas representan aplicaciones terapéuticas potenciales para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, la prevención de infecciones patógenas y la corrección de deficiencias enzimáticas a través de la producción bacteriana de enzimas específicas. Los comités de bioética analizan las implicaciones éticas y sociales del uso de microorganismos modificados genéticamente como agentes terapéuticos vivos.

El desarrollo de sistemas innovadores de encapsulación y administración de probióticos mejorará significativamente su supervivencia durante el almacenamiento, el tránsito gastrointestinal y su liberación dirigida en sitios específicos del intestino. La microencapsulación con materiales biocompatibles como alginatos, quitosano, proteínas lácteas y prebióticos, se ha utilizado para la formulación de probióticos con la intención de proteger los microorganismos vivos de condiciones ambientales adversas. Las tecnologías de microencapsulación aumentan el tiempo de vida útil de los probióticos y productos alimentarios y farmacéuticos al proporcionarle mayor estabilidad. El uso de sistemas de liberación sostenida en la formulación de probióticos protege las modificaciones del pH, temperatura o presencia de enzimas específicas en determinadas regiones del sistema digestivo (Gao et al., 2023). Para la obtención de productos probióticos de liberación controlada se utilizan fundamentalmente hidrogeles inteligentes, nanopartículas lipídicas y complejo proteína-polisacárido, mismos que ofrecen protección superior y funcionalidad mejorada.

A través de la utilización de estas tecnologías avanzadas de estabilización las empresas productoras de alimentos





funcionales incorporan probióticos en diferentes categorías de productos tales como; barras energéticas, chocolates, bebidas carbonatadas y productos de panadería. Se han realizado investigaciones a través de estudio de bioaccesibilidad *in vitro* e *in vivo* para validar la efectividad de estos nuevos sistemas de administración de probióticos, mismos que han identificado una alta viabilidad en el intestino en concentraciones terapéuticamente efectivas.

Las herramientas de inteligencia artificial han sido utilizadas recientemente para la investigación en el campo de la microbiota con resultados prometedores debido a su elevada capacidad para procesar y analizar grandes volúmenes de datos metagenómicos que superan las capacidades del análisis humano convencional. El uso de algoritmos de aprendizaje automático garantiza que las investigaciones puedan identificar patrones complejos en las comunidades microbianas que por técnicas convencionales y con métodos estadísticos tradicionales no pueden ser identificados y procesados (Cammarota et al., 2019). Las técnicas computacionales pueden analizar de manera simultánea diferentes variables metabólicas, microbiológicas y clínicas para identificar asociaciones entre la composición de la microbiota y el estado de salud de los individuos. Los diferentes modelos de aprendizaje profundo pueden procesar datos de secuenciación para la clasificación de microorganismos, predecir funciones metabólicas y detectar biomarcadores que pueden servir para el establecimiento de diagnóstico certero, con mayor precisión a los métodos tradicionales (Pal et al., 2021).

Investigaciones recientes han identificado imágenes microscópicas de comunidades bacterianas que han permitido determinar su concentración de manera automatizada y reproducible a través del empleo de redes neuronales artificiales. A través del uso de diferentes plataformas de inteligencia artificial se ha integrado información proveniente de varias fuentes ómicas incluyendo metagenómica, metatranscriptómica, metaproteómica y metabolómica, mismas que han garantizado la comprensión integral de las funciones de

la microbiota (Topçuoğlu et al., 2020). Dichas técnicas se han integrado para asistir en la interpretación clínica de los perfiles de microbiota y sugerir intervenciones terapéuticas personalizadas basadas en el análisis de casos previos. En la medida que se utilizan con mayor frecuencia las diferentes tecnologías de inteligencia artificial, mejoran el rendimiento progresivamente debido al entrenamiento superior en el procesamiento de datos, lo que se traduce en predicciones cada vez más precisa sobre las interacciones entre la microbiota y el huésped.

La conformación de repositorios con grandes volúmenes de información crea un escenario favorable para la investigación de la microbiota al proporcionar acceso a datos masivos que abarcan miles de muestras de diferentes poblaciones, condiciones clínicas y regiones geográficas. El acceso a bases de datos públicas, tales como el Proyecto del Microbioma Humano, MetaHIT y el Consorcio Internacional del Microbioma que almacenan grandes volúmenes de información de secuenciación metagenómica, permite la utilización de la información contenida en ellas para investigaciones y el análisis comparativo a escala mundial.

El análisis comparativo de la información de las bases de datos garantiza la validación de hipótesis, identificar patrones universales de composición de microbiota e identificar variaciones específicas de poblaciones que influyen en la salud humana. Las plataformas de big data contienen información dietética, genómica y clínica del huésped, así como datos de la microbiota para facilitar los estudios ómicos que puedan identificar relaciones causas efectos entre ellos (Durrant y Bhatt, 2021).

A través de las plataformas de big data se pueden desarrollar estándares de metadatos que aseguren la compatibilidad y comparación de datos obtenidos en diferentes estudios, tecnologías de secuenciación y protocolos de procesamiento de muestras. El uso de la computación en la nube permite el almacenamiento y análisis de grandes volúmenes de datos sin necesidad de requerir recursos computacionales locales que incrementen los costos. Las compañías internacionales establecen políticas de acceso abierto que garantizan





la democratización de la información de la microbiota y aceleran el descubrimiento científico mediante la colaboración internacional. Las herramientas de big data permiten la exploración interactiva de conjuntos de datos complejos a la vez que garantizan que los investigadores puedan generar y probar hipótesis de manera interactiva (Pal et al., 2021).

La modelación de la dinámica compleja de las comunidades microbianas y la predicción de las intervenciones terapéuticas pueden ser valoradas a través del uso del modelo computacional. La modelación fundamentada en agentes puede representar microorganismos individuales como entidades autónomas que tienen la capacidad de interactuar entre sí y con su entorno según indicadores definidos que reflejan procesos biológicos reales. Las citadas simulaciones computacionales garantizan la exploración de escenarios experimentales que serían difíciles de practicar, extremadamente costosos y éticamente cuestionables en estudios in vivo o in vitro. En experimentación reciente se han empleado modelos de ecuaciones diferenciales para descubrir matemáticamente la tasa de crecimiento microbiano, el consumo de nutrientes y las interacciones competitivas o sinérgica entre especies. El uso de modelos metabolómicos a escala genómica reconstruye redes bioquímicas completas de comunidades microbianas y permiten predecir la producción de sustancias bioactivas bajo diferentes condiciones ambientales (Pal et al., 2021).

En diferentes investigaciones clínicas se han utilizado modelos estocásticos para identificar la variabilidad relacionada con los sistemas biológicos y evaluar la solidez de las comunidades microbianas frente a diferentes modificaciones. Las simulaciones computacionales permiten diseñar probióticos sintéticos al predecir las combinaciones de cepas bacterianas que pudieran tener efectos sinérgicos beneficioso para el huésped. La validación de modelos a través de estudios experimentales puede servir como herramientas predictivas para garantizar estrategias de modulación de

la microbiota en aplicaciones clínicas y biotecnológicas (Pal et al., 2021).

El desarrollo de modelos predictivos a través de algoritmos de aprendizaje automático permite la simulación de la respuesta individual a intervenciones con probióticos, prebióticos y modificaciones dietéticas, tomando en consideración característica de la microbiota basal y otras variables del huésped. El uso de clasificadores de aprendizaje supervisado, con variables obtenidas de ensayos clínicos previos para la identificación de biomarcadores microbianos, puede predecir el éxito terapéutico en condiciones particulares. Los algoritmos de aprendizaje autónomo tienen la capacidad para analizar miles de características genéticas, microbiológicas, metabólicas y clínicas de forma simultánea para generar análisis de probabilidad de respuesta terapéutica para cada paciente. Posteriormente se realiza la selección de características predictoras que más información aportan y se eliminan variables repetitivas o irrelevantes que interfieren con la precisión del modelo.

Seguidamente se realiza la validación de los modelos predictivos en cohortes independiente para asegurar la generalización a nuevas poblaciones y contextos clínicos diferentes. Las citadas plataformas de aprendizaje automático se actualizan periódicamente y enriquecen sus algoritmos con información nueva de pacientes tratados, que garantiza un incremento progresivo de su capacidad predictiva. Las decisiones clínicas se realizan utilizando modelos predictivos para la recomendación de tratamientos personalizados tomando en cuenta el perfil de la microbiota del paciente y su probabilidad estimada de respuesta (Topçuoğlu et al., 2020).

La teoría de grafos y el análisis de redes proporcionan marcos conceptuales y herramientas computacionales para caracterizar la estructura de las comunidades microbianas y las interacciones complejas entre sus miembros. Los investigadores construyen redes de coocurrencia microbiana donde los nodos representan microorganismos individuales y las conexiones indican asociaciones estadísticas entre sus abundancias relativas en múltiples muestras. Dichas representaciones





señalan grupo de microorganismos que conviven en un mismo ambiente frecuentemente, lo que puede estar indicando interacciones ecológicas positivas como el comensalismo o el mutualismo. Los algoritmos que identifican comunidades microbianas señalan módulos funcionales dentro de la red que generalmente realizan funciones metabólicas coordinadas o responden de manera similar a modificaciones ambientales. Los investigadores normalmente utilizan métrica de centralidad de la red para identificar especies clave que ocupan posiciones estructurales decisivas y cuya eliminación podría hacer perder el equilibrio de toda la comunidad microbiana.

El análisis de redes permite la identificación de cambio temporal en la estructura de la comunidad microbiana durante el desarrollo infantil, la progresión de enfermedades o la respuesta a intervenciones terapéuticas (Faust y Raes, 2012; Röttjers y Faust, 2018). Los modelos inferenciales basado en redes permiten discernir las correlaciones falsas de las causales reales entre microorganismos a través del análisis de datos experimentales y longitudinales. El análisis de redes microbianas facilita la exploración de patrones de interacción complejos y la generación de hipótesis sobre mecanismos ecológicos que coexisten.

Las simulaciones realizadas con sistema de redes integran diferentes capas de información ómicas para conformar modelo comprensivo de las funcionalidad de la microbiota y su interacción con el huésped. Las aproximaciones realizadas con combinación de datos metagenómicos identifican los microorganismos que están presentes, datos metatranscriptómicos que revelan los genes que se expresan de manera activa, indicadores metaproteómicos que cuantifican las proteínas producidas e información metabolómica que garantizan la caracterización de los productos finales del metabolismo microbiano.

La combinación de técnicas multiómicas proporciona una visión integradora de los procesos biológicos activos en el ecosistema intestinal que no podría obtenerse mediante ninguna otra técnica por separado. Actualmente

se desarrollan algoritmo de combinación de datos que identifican relaciones coherentes entre diferentes capas ómicas e identifican discrepancias que indican regulación post-transcripcional o post-traducciona. Las plataformas de análisis de sistemas utilizan un modelo de ecuaciones estructurales para identificar relaciones causales entre la composición microbiana, la expresión genética del huésped, los perfiles metabólicos y los fenotipos clínicos (Lloyd-Price et al., 2019).

Los investigadores han utilizado técnicas de análisis de enriquecimiento de rutas metabólicas para identificar procesos biológicos regulados entre sí que explican asociaciones observadas entre la microbiota y la enfermedad. Las simulaciones realizadas con biología de sistemas garantizan la construcción de modelos predictivos mecanismos que no solamente correlacionan variables, sino que también explican cómo la microbiota influye en la fisiología del huésped. Los modelos computacionales de elevado rendimiento permiten procesar estos conjuntos de datos masivos multidimensionales y ejecutar los correspondientes análisis estadísticos complejos que logran integrar información de múltiples fuentes (Lloyd-Price et al., 2019).

El uso de herramientas de inteligencia artificial ha acelerado la identificación de nuevas cepas probióticas a través del cribado computacional de miles de microorganismos candidatos y la predicción de sus propiedades beneficiosas para la salud humana. Los sistemas computacionales que integran algoritmos de aprendizaje profundo pueden analizar secuencias genómicas completas de bacterias y predecir características funcionales como la producción de metabolitos beneficiosos para la salud, la capacidad de adherencia a células intestinales y la resistencia a condiciones gastrointestinales desfavorable. Las mencionadas herramientas toman en cuenta candidatos prometedores para la validación experimental, lo que podría reducir significativamente el tiempo y los recursos necesarios en el proceso de desarrollo de probióticos.





En investigaciones experimentales se han empleado modelos de similitud de secuencias que permiten identificar genes que codifican enzimas biosintéticas de metabolitos beneficiosos como vitaminas, ácidos grasos de cadena corta o péptidos con propiedades antimicrobianas (Almeida et al., 2021). La integración de técnicas de inteligencia artificial a investigaciones clínicas con probióticos, permiten el análisis de estudios anteriores e identificar características microbianas asociadas con efectos terapéuticos positivos en condiciones particulares. Los sistemas computacionales de procesamiento del lenguaje natural recopilan información con evidencias científicas relevantes de millones de publicaciones que permiten identificar microorganismo con potencial probiótico.

4.2. Implicaciones éticas y regulatorias: Desafíos en la estandarización y aprobación de terapias probióticas

La estandarización de las terapias probióticas enfrenta desafíos regulatorios significativos debido a la heterogeneidad en las definiciones y criterios de calidad que aplican diferentes agencias sanitarias a nivel mundial. Las autoridades regulatorias de Estados Unidos, Europa y Asia mantienen marcos normativos divergentes para la clasificación de los probióticos como alimentos funcionales, suplementos dietéticos o medicamentos biológicos. La falta de homogeneidad a nivel internacional provoca incertidumbre para los fabricantes de probióticos que intentan comercializar productos en diferentes jurisdicciones.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) solicita evidencia clínica comprobada cuando los probióticos se comercializan con indicaciones terapéuticas específicas, sin embargo la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) tiene institucionalizado criterios más rigurosos para las declaraciones de usos terapéuticos (Salminen et al., 2021). En los países latinoamericanos las instituciones reguladoras habitualmente utilizan modelos norteamericanos o europeos, aunque las capacidades de control varían considerablemente entre países. Los

laboratorios productores de probióticos deben convivir con esta heterogeneidad regulatoria y adaptar sus estrategias de desarrollo acorde a los requerimientos específicos de cada mercado. La falta de consenso a nivel internacional sobre los indicadores mínimos de calidad, identidad y pureza de los probióticos pone en riesgo la seguridad de los consumidores y dificulta la comparación entre diferentes productos (Swanson et al., 2020).

La identificación precisa de las cepas probióticas representa un imperativo ético y científico fundamental que aún no se implementa consistentemente en la industria de probióticos. Los métodos de tipificación molecular como la secuenciación del genoma completo permiten la caracterización inequívoca de las cepas probióticas a nivel de subespecie, pero muchos fabricantes continúan utilizando técnicas bioquímicas tradicionales menos precisas. La Organización Mundial de Gastroenterología establece que los efectos probióticos son específicos de cepa y que la extrapolación de beneficios entre cepas diferentes de la misma especie carece de fundamento científico (Eisenberg et al., 2023). Los consumidores frecuentemente desconocen que productos etiquetados con el mismo nombre de especie pueden contener cepas con perfiles de eficacia completamente diferentes.

Las autoridades regulatorias deben exigir la identificación completa de las cepas mediante nomenclatura estandarizada que incluya género, especie y designación alfanumérica específica de cepa. Los productores de probióticos deben asumir la responsabilidad ética de brindar información transparente sobre la composición genética de las cepas incluida en las formulaciones. Un indicador indispensable para garantizar la reproducibilidad de los efectos terapéuticos demostrado en los estudios clínicos lo constituye la trazabilidad desde la colección de las cepas hasta la elaboración del producto final.

La estabilidad de los microorganismos que forman parte de los componentes de los probióticos elaborados, constituye un indicador fundamental que requiere precisión en el control técnico y ético y una supervisión





rigurosa de los de los organismos regulatorios. Las cepas probióticas deben mantener concentraciones superiores a 10^6 a 10^7 unidades formadoras de colonias por gramo o mililitro hasta la fecha de vencimiento para ejercer efectos beneficiosos en el hospedador. Los estudios de vigilancia de mercado revelan que un porcentaje significativo de productos comerciales contiene recuentos microbianos inferiores a los declarados en la etiqueta o incluyen cepas no especificadas (Wang et al., 2021). Las tecnologías de encapsulación, las condiciones de almacenamiento y la matriz alimentaria en la que se encuentran los probióticos, incide de manera crítica en la estabilidad durante el procesamiento y distribución. En la industria se deben implementar sistemas de control de la calidad riguroso que incluyan la verificación de la viabilidad microbiana a través de métodos validados, y con réplicas de diferentes lotes.

Las agencias regulatorias de salud requieren la implementación de protocolos de inspección posterior a la comercialización de los probióticos que permita la evaluación continua de la conformidad de los productos con las especificaciones declaradas por el fabricante. Constituye un derecho de los consumidores recibir productos que contengan las cepas declaradas en el etiquetado así como las concentraciones que justifican los efectos beneficiosos para la salud (Fenster et al., 2019).

El uso de probióticos en poblaciones vulnerables, como pacientes con depresión del sistema inmunológico, neonatos prematuros o individuos críticamente enfermos, constituye un dilema ético debido a la Seguridad cuestionable de estos productos en condiciones médicas particulares. Existen un grupo de cepas probióticas con categoría de Presunción Calificada de seguridad (QPS) definida por EFSA o reconocimiento GRAS (Generally Recognized As Safe) por parte de la FDA, mismo que poseen historial documentado de uso seguro en poblaciones generales. Existen probióticos de reciente descubrimiento tales como *Akkermansia muciniphila* o *Faecalibacterium prausnitzii*, que carecen de datos científicamente probados en humanos por lo

que constituyen un riesgo para la seguridad (Depommier et al., 2019).

Los datos de seguridad de estudios realizados con probióticos en adultos sanos no deben ser extrapolado a las poblaciones pediátricas o en personas con comorbilidades múltiples, debido al riesgo para la salud que ello puede significar. Los probióticos que pretendan ser utilizados en personas con barreras intestinales comprometidas o inmunodeprimidos deben ser rigurosamente valorados por los comités de ética de investigación. Los sistemas de farmacovigilancia en probióticos deben estar dirigidos a la detección de efectos adversos raros que sean potencialmente grave para la salud, como la bacteriemia, fungemia o traslocación bacteriana. De igual manera las agencias regulatorias deben desarrollar protocolos específicos de evaluación beneficio-riesgo dirigido a procesos terapéuticos de alto riesgo (Bafeta et al., 2018) prebióticos y sintióticos, aunque la seguridad y los posibles daños de estas intervenciones se comprenden poco. Propósito: Examinar cómo se reporta la información relacionada con daños en las publicaciones de ensayos controlados aleatorizados (ECA).

La evidencia científica actual que justifique la calidad de los probióticos para atribuirles propiedades terapéuticas es muy limitada debido a las barreras metodológicas y financiera que limitan el acceso de los consumidores a información segura y confiable. La realización de ensayos clínicos aleatorizados controlados donde se utilicen placebo debería ser fundamental para demostrar eficacia clínica, pero el diseño de los estudios es particularmente complejo debido a la composición única de la microbiota basal de los posibles participantes. Las empresas fabricantes de probióticos, especialmente aquellas de tamaño pequeño o mediano, frecuentemente carecen de recursos financieros para conducir ensayos clínicos fase III con poder estadístico adecuado. La mayoría de los estudios realizados sobre probióticos han sido financiado por la propia industria que lo produce, lo que genera preocupación y constituye un dilema ético sobre conflicto de intereses y sesgo de las publicaciones





que pueden sobrevalorar los beneficios terapéuticos encontrados (Blaabjerg et al., 2017; Kopacz et al., 2022).

En este sentido las instituciones gubernamentales y académicas deberían incrementar el financiamiento destinado a investigaciones independientes que evalúen de manera rigurosa la evidencia comparativa de diferentes cepas probióticas. Al mismo tiempo los registros públicos de ensayos clínicos deben exigir la publicación obligatoria de resultados negativos de manera que se pueda prevenir la publicación selectiva de datos favorables. En este sentido las revistas científicas son responsables de implementar políticas editoriales que minimicen el sesgo de publicaciones y garanticen la transparencia total de la declaración de conflictos de intereses entre los autores y la industria (Mörschbacher et al., 2023). La construcción de una base de evidencia robusta e imparcial constituye un prerrequisito ético para que los profesionales de la salud puedan formular recomendaciones fundamentadas sobre el uso terapéutico de probióticos.

La evidencia científica actual ha demostrado que los probióticos pueden ser herramientas terapéuticas con un fundamento biológico sólido que traspasa el paradigma tradicional de la suplementación en nutrición.

Los mecanismos moleculares científicamente probados por los cuales los probióticos ejercen sus efectos beneficiosos incluyen la modulación de la respuesta inmunológica del hospedero, la producción de sustancias bioactiva con propiedades sistémica, la exclusión competitiva de patógenos y el fortalecimiento de la integridad de las barreras mucosas. La investigación científica acumulada durante las últimas décadas evidencia que los efectos de los probióticos son altamente específicos de cepas y dosis dependiente, lo cual requiere que los profesionales de la salud adopten un enfoque basado en la evidencia para la selección de formulaciones probióticas destinadas a condiciones clínicas específicas.

La comprensión de que la microbiota humana constituye una parte fundamental en el organismo humano con

funciones metabólicas, inmunológicas y endocrinas ha transformado definitivamente la comprensión de la fisiopatología de numerosas enfermedades crónicas y ha posicionado a los probióticos como agentes terapéuticos con potencial para intervenir en el curso de las enfermedades, desde etapas iniciales del desarrollo hasta el final de la vida. La utilización de tecnologías ómicas de alta resolución ha permitido la caracterización con precisión sin precedentes de los mecanismos de acción a nivel molecular de los probióticos, transcriptómica, proteómica y metabolómica. Dicha caracterización molecular detallada facilita la identificación de biomarcadores predictivos de respuestas terapéuticas y abre oportunidades para el desarrollo de nuevas estrategias personalizadas de intervención nutricional, basada en el perfil microbiano de cada individuo.





BIBLIOGRÁFICAS

- Alcon-Giner, C., Dalby, M. J., Caim, S., Ketskemety, J., Shaw, A., Sim, K., Lawson, M. A. E., Kiu, R., Leclaire, C., Chalklen, L., Kujawska, M., Mitra, S., Fardus-Reid, F., Belteki, G., McColl, K., Swann, J. R., Kroll, J. S., Clarke, P., & Hall, L. J. (2020). La suplementación microbiota con *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* modifica la microbiota intestinal prematura y el metaboloma: Un estudio observacional. *Cell Reports Medicine*, *1*(5), 100077. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100077>
- Alexandrescu, L., Nicoara, A. D., Tofolean, D. E., Herlo, A., Nelson Twakor, A., Tocia, C., Trandafir, A., Dumitru, A., Dumitru, E., Aftenie, C. F., Preotesoiu, I., Dina, E., & Tofolean, I. T. (2024). Healing from Within: How Gut Microbiota Predicts IBD Treatment Success-A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(15), 8451. <https://doi.org/10.3390/ijms25158451>
- Alfa, M. J., Strang, D., Tappia, P. S., Olson, N., DeGagne, P., Bray, D., Murray, B.-L., & Hiebert, B. (2018). A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial to Determine the Impact of Digestion Resistant Starch MSPrebiotic® on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance in Elderly and Mid-Age Adults. *Frontiers in Medicine*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00260>
- Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2016). *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*, *6*(11), e939-e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- Almeida, A., Nayfach, S., Boland, M., Strozzi, F., Beracochea, M., Shi, Z. J., Pollard, K. S., Sakharova, E., Parks, D. H., Hugenholtz, P., Segata, N., Kyrpides, N. C., & Finn, R. D. (2021). A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*, *39*(1), 105-114. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3>

Alonso Medina Monroy, F., Galindo Ángel, A. F., Higuera Carrillo, M., Riveros López, J. P., Garcés Camacho, J. F., Calderón-Guerrero, O. G., Becerra, M. E., Silva Sarmiento, G. E., Laignelet, H., Sosa Giraldo, F. J., Jiménez Fadul, A. M., & Camacho-Cruz, J. (2024). Colombian Guideline for the Use of Probiotics in Pediatric Diseases. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*, *54*(2), 160-191. <https://doi.org/10.52787/agl.v54i2.395>

Alonso Osorio, M. J. (2023). Probióticos: Usos y recomendación. *El farmacéutico: profesión y cultura*, *622*, 12-16. <https://www.elfarmacéutico.es/uploads/s1/17/76/78/ef-622.pdf>

Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. *Gastroenterología Y Hepatología*, *44*(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>

Álvarez-Arraño, V., Martín-Peláez, S., Álvarez-Arraño, V., & Martín-Peláez, S. (2021). Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*, *13*(10). <https://doi.org/10.3390/nu13103627>

Amaral Montesino, C., Abrego Sánchez, A., Díaz Granados, M. A., González Ponce, R., Salinas Flores, A., Rojas García, O. C., Amaral Montesino, C., Abrego Sánchez, A., Díaz Granados, M. A., González Ponce, R., Salinas Flores, A., & Rojas García, O. C. (2021). Akkermansia muciniphila, una ventana de investigación para la regulación del metabolismo y enfermedades relacionadas. *Nutrición Hospitalaria*, *38*(3), 675-676. <https://doi.org/10.20960/nh.03598>

An, J., Kwon, H., Kim, Y. J., An, J., Kwon, H., & Kim, Y. J. (2023). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Risk Factor of Breast Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(6). <https://doi.org/10.3390/jcm12062216>





- Aragón-Vela, J., Solis-Urra, P., Ruiz-Ojeda, F. J., Álvarez-Mercado, A. I., Olivares-Arancibia, J., & Plaza-Díaz, J. (2021). Impact of Exercise on Gut Microbiota in Obesity. *Nutrients*, *13*(11), 3999. <https://doi.org/10.3390/nu13113999>
- Arnone, A. A., Ansley, K., Heeke, A. L., Howard-McNatt, M., & Cook, K. L. (2025). Gut microbiota interact with breast cancer therapeutics to modulate efficacy. *EMBO Molecular Medicine*, *17*(2), 219-234. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00185-0>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), 174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Asaoka, D., Xiao, J., Takeda, T., Yanagisawa, N., Yamazaki, T., Matsubara, Y., Sugiyama, H., Endo, N., Higa, M., Kasanuki, K., Ichimiya, Y., Koido, S., Ohno, K., Bernier, F., Katsumata, N., Nagahara, A., Arai, H., Ohkusa, T., & Sato, N. (2022). Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, *88*(1), 75-95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
- Ashique, S., De Rubis, G., Sirohi, E., Mishra, N., Rihan, M., Garg, A., Reyes, R.-J., Manandhar, B., Bhatt, S., Jha, N. K., Singh, T. G., Gupta, G., Singh, S. K., Chellappan, D. K., Paudel, K. R., Hansbro, P. M., Oliver, B. G., & Dua, K. (2022). Short Chain Fatty Acids: Fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases. *Chemico-Biological Interactions*, *368*, 110231. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110231>

- Auchtung, T. A., Fofanova, T. Y., Stewart, C. J., Nash, A. K., Wong, M. C., Gesell, J. R., Auchtung, J. M., Ajami, N. J., & Petrosino, J. F. (2018). Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere*, 3(2), e00092-18. <https://doi.org/10.1128/msphere.00092-18>
- Bacardi Sarmiento, E. (2022). Microbiota intestinal en la salud humana. *Revista Cubana de Medicina*, 61(3). <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v61n3/1561-302X-med-61-03-e2646.pdf>
- Bafeta, A., Koh, M., Riveros, C., & Ravaud, P. (2018). Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota. *Annals of Internal Medicine*, 169(4), 240-247. <https://doi.org/10.7326/M18-0343>
- Bagga, D., Reichert, J. L., Koschutnig, K., Aigner, C. S., Holzer, P., Koskinen, K., Moissl-Eichinger, C., & Schöpf, V. (2018). Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes*, 1-11. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1460015>
- Bajaj, J. S., Fagan, A., Gavis, E. A., Kassam, Z., Sikaroodi, M., & Gillevet, P. M. (2019). Long-term Outcomes of Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*, 156(6), 1921-1923.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.033>
- Bakheit, A. H., Alkahtani, H. M., Bakheit, A. H., & Alkahtani, H. M. (2023). Integrated Structural, Functional, and ADMET Analysis of 2-Methoxy-4,6-diphenylnicotinonitrile: The Convergence of X-ray Diffraction, Molecular Docking, Dynamic Simulations, and Advanced Computational Insights. *Molecules*, 28(19). <https://doi.org/10.3390/molecules28196859>
- Balakrishnan, B., Johnson, S., Luckey, D., Marietta, E., Murray, J., & Taneja, V. (2024). Small intestinal derived *Prevotella histicola* simulates biologic as a therapeutic agent. *Scientific Reports*, 14(1), 29217. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80635-4>





- Banna, G. L., Torino, F., Marletta, F., Santagati, M., Salemi, R., Cannarozzo, E., Falzone, L., Ferrau, F., & Libra, M. (2017). *Lactobacillus rhamnosus* GG: An overview to explore the rationale of its use in cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 603. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00603>
- Beaumont, M., Portune, K. J., Steuer, N., Lan, A., Cerrudo, V., Audebert, M., Dumont, F., Mancano, G., Khodorova, N., Andriamihaja, M., Airinei, G., Tomé, D., Benamouzig, R., Davila, A.-M., Claus, S. P., Sanz, Y., & Blachier, F. (2017). Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and rectal mucosa gene expression: A randomized, parallel, double-blind trial in overweight humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(4), 1005–1019. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.158816>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*, 46(4), 562–576. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Bertarello, C., Savio, D., Morelli, L., Bouzalov, S., Davidova, D., & Bonetti, A. (2024). Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* P 17630 strain soft vaginal capsule in vaginal candidiasis: A randomized non-inferiority clinical trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 28(1), 384–391. https://doi.org/10.26355/eurev_202401_34927
- Białecka-Dębek, A., Granda, D., Szmidi, M. K., & Zielińska, D. (2021). Gut microbiota, probiotic interventions, and cognitive function in the elderly: A review of current knowledge. *Nutrients*, 13(8), 2514. <https://doi.org/10.3390/nu13082514>
- Binda, S., Hill, C., Johansen, E., Obis, D., Pot, B., Sanders, M. E., Tremblay, A., & Ouwehand, A. C. (2020). Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662>

- Bizeau, J.-B., Albouery, M., Grégoire, S., Buteau, B., Martine, L., Crépin, M., Bron, A. M., Berdeaux, O., Acar, N., Chassaing, B., & Bringer, M.-A. (2022). Dietary inulin supplementation affects specific plasmalogen species in the brain. *Nutrients*, *14*(15), 3097. <https://doi.org/10.3390/nu14153097>
- Blaabjerg, S., Artzi, D. M., & Aabenhus, R. (2017). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, *6*(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021>
- Bodinham, C. L., Smith, L., Thomas, E. L., Bell, J. D., Swann, J. R., Costabile, A., Russell-Jones, D., Umpleby, A. M., & Robertson, M. D. (2014). Efficacy of increased resistant starch consumption in human type 2 diabetes. *Endocrine Connection*, *3*(2), 75–84 <https://doi.org/10.1530/EC-14-0036>
- Boggio Marzet, C., Burgos, F., Del Compare, M., Gerold, I., Tabacco, O., & Vinderola, G. (2022). Approach to probiotics in pediatrics: The role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Archivos Argentinos de Pediatría*, *120*(1), 1–7. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>
- Boggio, C. M. T., Veronese, F., Armari, M., Zavattaro, E., Esposto, E., Savoia, P., & Azzimonti, B. (2025). Skin microbiota in atopic dermatitis: Victim or executioner? *Clinical Microbiology Reviews*, *38*(3), e0027724. <https://doi.org/10.1128/cmr.00277-24>
- Briceño, A. G., Martínez, R., & García, K. (2001). Viability and activity of lactic bacteria (*Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*) del yogurt en Venezuela. *Acta Científica Venezolana*, *52*(1), 46–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11510428/>
- Brouns, F., Theuwissen, E., Adam, A., Bell, M., Berger, A., & Mensink, R. P. (2012). Cholesterol-lowering properties of different pectin types in mildly hypercholesterolemic men and women. *European Journal of Clinical Nutrition*, *66*(5), 591–599. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.208>





- Buffie, C. G., & Pamer, E. G. (2013). Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, *13*(11), 790–801. <https://doi.org/10.1038/nri3535>
- Bulut, S., & Kabaran, S. (2025). Effects of probiotic supplementation on blood lipids in hypercholesterolemic obese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Nutrición Hospitalaria*, *42*(2), 253–264. <https://doi.org/10.20960/nh.05563>
- Butler, M. I., Mörk, S., Sandhu, K. V., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2019). The gut microbiome and mental health: What should we tell our patients? *The Canadian Journal of Psychiatry*, *64*(11), 747–760. <https://doi.org/10.1177/0706743719874168>
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, *16*(3), 143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Cabana, M. D., McKean, M., Caughey, A. B., Fong, L., Lynch, S., Wong, A., Leong, R., Boushey, H. A., & Hilton, J. F. (2017). Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: A randomized controlled trial. *Pediatrics*, *140*(3), e20163000. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3000>
- Cammarota, G., Ianiro, G., Kelly, C. R., Mollish, B. H., Allegretti, J. R., Kassam, Z., Putignani, L., Fischer, M., Keller, J. J., Costello, S. P., Sokol, H., Kump, P., Satokari, R., Kahn, S. A., Kao, D., Arkkila, P., Kuijper, E. J., Vehreschild, M. J. G. T., Pintus, C., Lopetuso, L., Scaldaferrri, F., Terveer, E. M., Nieuwdorp, M., López-Sanromán, A., Kupcinskis, J., Hart, A., Tilg, H., & Gasbarrini, A. (2019). International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, *68*(12), 2111–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319548>

- Carías Domínguez, A. M., de Jesús Rosa Salazar, D., Stefanolo, J. P., Cruz Serrano, M. C., Casas, I. C., & Zuluaga Peña, J. R. (2025). Intestinal dysbiosis: Exploring definition, associated symptoms, and perspectives for a comprehensive understanding—A scoping review. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 17(1), 440–449. <https://doi.org/10.1007/s12602-024-10353-w>
- Castañeda Guillot, C. (2021). Nueva bioterapéutica: Probióticos de próxima generación. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(1). <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v93n1/1561-3119-ped-93-01-e1384.pdf>
- Ceccarani, C., Foschi, C., Parolin, C., D'Antuono, A., Gaspari, V., Consolandi, C., Laghi, L., Camboni, T., Vitali, B., Severgnini, M., & Marangoni, A. (2019). Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Scientific Reports*, 9(1), 14095. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50410-x>
- Cerero-Calvo, C., Sánchez-Medina, M. A., Pérez-Santiago, A. D., Matías-Pérez, D., & García-Montalvo, I. A. (2022). Probióticos presentes en bebidas fermentadas mexicanas. *TIP. Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 25. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.436>
- Chakrabarti, A., Geurts, L., Hoyles, L., Iozzo, P., Kraneveld, A. D., La Fata, G., Miani, M., Patterson, E., Pot, B., Shortt, C., & Vauzour, D. (2022). The microbiota-gut-brain axis: Pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(2), 80. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w>





- Chambers, E. S., Viardot, A., Psichas, A., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Zac-Varghese, S. E. K., MacDougall, K., Preston, T., Tedford, C., Finlayson, G. S., Blundell, J. E., Bell, J. D., Thomas, E. L., Mt-Isa, S., Ashby, D., Gibson, G. R., Kolida, S., Dhillon, W. S., Bloom, S. R., & Frost, G. (2015). Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, **64**(11), 1744–1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
- Charitos, I. A., Inchingolo, A. M., Ferrante, L., Inchingolo, F., Inchingolo, A. D., Castellaneta, F., Cotoia, A., Palermo, A., Scacco, S., & Dipalma, G. (2024). The gut microbiota's role in neurological, psychiatric, and neurodevelopmental disorders. *Nutrients*, **16**(24), 4404. <https://doi.org/10.3390/nu16244404>
- Chen, X., Lu, Y., Chen, T., & Li, R. (2021). The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, 631972. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
- Cheng, J., Hu, J., Geng, F., & Nie, S. (2022). Bacteroides utilization for dietary polysaccharides and their beneficial effects on gut health. *Food Science and Human Wellness*, **11**(5), 1101–1110. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.04.002>
- Cheng, J., Laitila, A., & Ouwehand, A. C. (2021). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 effects on gut health: A review. *Frontiers in Nutrition*, **8**. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.790561>
- Chi, C., Li, C., Buys, N., Wang, W., Yin, C., & Sun, J. (2021). Effects of probiotics in preterm infants: A network meta-analysis. *Pediatrics*, **147**(1), e20200706. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0706>
- Chisaguano Masaquiza, M., Casado Rojo, S., Galarza Galarza, C., & Ramos Ramírez, M. C. (2025). Metagenómica en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades inflamatorias intestinales. *Revista Científica De Salud BIOSANA*, **5**(3), 191–202. <https://doi.org/10.62305/biosana.v5i3.625>

- Choi, H., Rao, M. C., & Chang, E. B. (2021). Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *18*(10), 679–689. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00452-2>
- Clay, S. L., Fonseca-Pereira, D., & Garrett, W. S. (2022). Colorectal cancer: The facts in the case of the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, *132*(4), e155101. <https://doi.org/10.1172/JCI155101>
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*, *148*(6), 1258–1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>
- Clooney, A. G., Sutton, T. D. S., Shkoporov, A. N., Holohan, R. K., Daly, K. M., O'Regan, O., Ryan, F. J., Draper, L. A., Plevy, S. E., Ross, R. P., & Hill, C. (2019). Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease. *Cell Host & Microbe*, *26*(6), 764–778. e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.10.009>
- Collins, F. W. J., Vera-Jiménez, N. I., & Wellejus, A. (2025). Understanding the probiotic health benefits of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12™. *Frontiers in Microbiology*, *16*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1605044>
- Companys, J., Gosalbes, M. J., Pla-Pagà, L., Calderón-Pérez, L., Llauradó, E., Pedret, A., Valls, R. M., Jiménez-Hernández, N., Sandoval-Ramirez, B. A., Bas, J. M. del, Caimari, A., Rubió, L., & Solà, R. (2021). Gut microbiota profile and its association with clinical variables and dietary intake in overweight/obese and lean subjects: A cross-sectional study. *Nutrients*, *13*(6). <https://doi.org/10.3390/nu13062032>
- Companys, J., Pla-Pagà, L., Calderón-Pérez, L., Llauradó, E., Solà, R., Pedret, A., & Valls, R. M. (2020). Fermented dairy products, probiotic supplementation, and cardiometabolic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, *11*(4), 834–863. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa030>





- Corsello, A., Pugliese, D., Gasbarrini, A., & Armuzzi, A. (2020). Diet and nutrients in gastrointestinal chronic diseases. *Nutrients*, *12*(9), 2693. <https://doi.org/10.3390/nu12092693>
- Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins: A viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, *11*(2), 95–105. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2937>
- Cristofori, F., Dargenio, V. N., Dargenio, C., Miniello, V. L., Barone, M., & Francavilla, R. (2021). Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: A door to the body. *Frontiers in Immunology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>
- Croci, S., D'Apolito, L. I., Gasperi, V., Catani, M. V., & Savini, I. (2021). Dietary strategies for management of metabolic syndrome: Role of gut microbiota metabolites. *Nutrients*, *13*(5), 1389. <https://doi.org/10.3390/nu13051389>
- Cruchet, S., Vázquez, R., Bejarano, R., Guzmán, C., Furnes, R., Higuera, M., Maruy, A., Medina, F., Orsi, M., Peña, L., Sdepanian, V. L., Ramírez, N., Spolidoro, J., Zablah, R., Boggio-Marzet, C., Encinas, Y., Quesada, R., & Gutiérrez-Castrellón, P. (2025). Ibero-Latin American clinical practice guideline for the use of biotics in pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition: Probiotics chapter. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *82*(Supl. 5), 1–50. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.M25000043>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggat, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., & Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, *99*(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>

- Cymbal, M., Chatterjee, A., Baggott, B., & Auron, M. (2024). Management of *Clostridioides difficile* infection: Diagnosis, treatment, and future perspectives. *The American Journal of Medicine*, *137*(7), 571–576. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.03.024>
- Deehan, E. C., Yang, C., Perez-Muñoz, M. E., Nguyen, N. K., Cheng, C. C., Triador, L., Zhang, Z., Bakal, J. A., & Walter, J. (2020). Precision microbiome modulation with discrete dietary fiber structures directs short-chain fatty acid production. *Cell Host & Microbe*, *27*(3), 389–404.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.006>
- Dellino, M., Cascardi, E., Laganà, A. S., Di Vagno, G., Malvasi, A., Zaccaro, R., Maggipinto, K., Cazzato, G., Scacco, S., Tinelli, R., De Luca, A., Vinciguerra, M., Loizzi, V., Daniele, A., Cicinelli, E., Carriero, C., Genco, C. A., Cormio, G., & Pinto, V. (2022). *Lactobacillus crispatus* M247 oral administration: Is it really an effective strategy in the management of papillomavirus-infected women? *Infectious Agents and Cancer*, *17*(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00465-9>
- Depommier, C., Everard, A., Druart, C., Plovier, H., Van Hul, M., Vieira-Silva, S., Falony, G., Raes, J., Maiter, D., Delzenne, N. M., de Barse, M., Loumaye, A., Hermans, M. P., Thissen, J.-P., de Vos, W. M., & Cani, P. D. (2019). Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*, *25*(7), 1096–1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
- Di Pierro, F. (2023). Special issue “Gut microbiome structure and functions in human health and disease 2.0”: Editorial. *Microorganisms*, *11*(3), 740. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030740>
- Díaz-Velis, L., Álvarez-Echeverría, F., & Garrido, G. (2023). Cultivo versus metagenómica para la identificación bacteriana en pacientes con osteomielitis de pie diabético: Una revisión sistemática. *Revista Médica de Chile*, *151*(2), 206–221. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872023000200206>





- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Martinez, F. J., & Huffnagle, G. B. (2016). The microbiome and the respiratory tract. *Annual Review of Physiology*, *78*, 481–504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
- Doan, T., Akileswaran, L., Andersen, D., Johnson, B., Ko, N., Shrestha, A., Shestopalov, V., Lee, C. S., Lee, A. Y., & Van Gelder, R. N. (2016). Paucibacterial microbiome and resident DNA virome of the healthy conjunctiva. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *57*(13), 5116–5126. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19803>
- Dong, J.-Y., Szeto, I. M. Y., Makinen, K., Gao, Q., Wang, J., Qin, L.-Q., & Zhao, Y. (2013). Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, *110*(7), 1188–1194. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001712>
- Doron, S., & Snyderman, D. R. (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, *60*(Suppl. 2), S129–S134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
- Duan, M., Wang, Y., Zhang, Q., Zou, R., Guo, M., & Zheng, H. (2021). Characteristics of gut microbiota in people with obesity. *PLOS ONE*, *16*(8), e0255446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255446>
- Duarte de Mendonça, C., Sola Pereira da Mata, A. D., Ribeiro Azevedo, L. F., Faria Marques, J., Lourenço Silveira, J. M., & Duarte Nuno da Silva Marques, D. N. (2024). Probiotics in the non-surgical treatment of periodontitis: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Oral Health*, *24*(1), 1224. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05027-6>
- Durack, J., Kimes, N. E., Lin, D. L., Rauch, M., McKean, M., McCauley, K., Panzer, A. R., Mar, J. S., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2018). Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nature Communications*, *9*(1), 707. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03157-4>

- Durrant, M. G., & Bhatt, A. S. (2021). Automated prediction and annotation of small open reading frames in microbial genomes. *Cell Host & Microbe*, *29*(1), 121–131.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.002>
- Dyshlyuk, L. S., Milentyeva, I. S., Asyakina, L. K., Ostroumov, L. A., Osintsev, A. M., & Pozdnyakova, A. V. (2024). Using *Bifidobacterium* and *Propionibacterium* strains in probiotic consortia to normalize the gastrointestinal tract. *Brazilian Journal of Biology*, *84*, e256945. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.256945>
- EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. (2012). Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. *EFSA Journal*, *10*(6), 2740. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2740>
- Eguchi, K., Fujitani, N., Nakagawa, H., & Miyazaki, T. (2019). Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports*, *9*(1), 4812. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39602-7>
- Eisenberg, I., Gaidhane, M., Kahaleh, M., & Tyberg, A. (2023). Drainage approach for malignant biliary obstruction: A changing paradigm. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *57*(6), 546. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001854>
- El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Taha, T. F., Najjar, A. A., Zabermawi, N. M., Nader, M. M., AbuQamar, S. F., El-Tarabily, K. A., & Salama, A. (2021). Selenium nanoparticles from *Lactobacillus paracasei* HM1 capable of antagonizing animal pathogenic fungi as a new source from human breast milk. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *28*(12), 6782–6794. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.07.059>
- El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution Research*, *28*(28), 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>





- Erny, D., Dokalis, N., Mezö, C., Castoldi, A., Mossad, O., Staszewski, O., Frosch, M., Villa, M., Fuchs, V., Mayer, A., Neuber, J., Sosat, J., Tholen, S., Schilling, O., Vlachos, A., Blank, T., Gomez de Agüero, M., Macpherson, A. J., Pearce, E. J., & Prinz, M. (2021). Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease. *Cell Metabolism*, *33*(11), 2260–2276.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.10.010>
- Esmailinezhad, Z., Ghosh, N. R., Walsh, C. M., Steen, J. P., Burgman, A. M., Mertz, D., & Johnston, B. C. (2025). Probiotics for the prevention of *Clostridioides difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2025*(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub5>
- Faust, K., & Raes, J. (2012). Microbial interactions: From networks to models. *Nature Reviews Microbiology*, *10*(8), 538–550. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2832>
- Febvre, H. P., Rao, S., Gindin, M., Goodwin, N. D. M., Finer, E., Vivanco, J. S., Lu, S., Manter, D. K., Wallace, T. C., & Weir, T. L. (2019). PHAGE study: Effects of supplemental bacteriophage intake on inflammation and gut microbiota in healthy adults. *Nutrients*, *11*(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030666>
- Fenster, K., Freiburg, B., Hollard, C., Wong, C., Laursen, R. R., & Ouwehand, A. C. (2019). The production and delivery of probiotics: A review of a practical approach. *Microorganisms*, *7*(3). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7030083>
- Fernández-Musoles, R., García-Tejedor, A., & Laparra, J. M. (2020). Contribución inmunonutricional de la microbiota intestinal a la hepatopatía grasa. *Nutrición Hospitalaria*, *37*(1), 193–206. <https://doi.org/10.20960/nh.02775>

- Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Gorfer, V., Fedi, S., Armanini, F., Truong, D. T., Manara, S., Zolfo, M., Beghini, F., Bertorelli, R., Sanctis, V. D., Bariletti, I., Canto, R., Clementi, R., Cologna, M., Crifò, T., Cusumano, G., ... Segata, N. (2018). Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, *24*(1), 133–145.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>
- Florman, J. T., & Alkema, M. J. (2022). Co-transmission of neuropeptides and monoamines choreograph the *C. elegans* escape response. *PLOS Genetics*, *18*(3), e1010091. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010091>
- Foppa, C., Rizkala, T., Repici, A., Hassan, C., & Spinelli, A. (2024). Microbiota and IBD: Current knowledge and future perspectives. *Digestive and Liver Disease*, *56*(6), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.015>
- Ford, A. C., Harris, L. A., Lacy, B. E., Quigley, E. M. M., & Moayyedi, P. (2018). Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *48*(10), 1044–1060. <https://doi.org/10.1111/apt.15001>
- Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Tobe, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., Suzuki, T., Taylor, T. D., Itoh, K., Kikuchi, J., Morita, H., Hattori, M., & Ohno, H. (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, *469*(7331), 543–547. <https://doi.org/10.1038/nature09646>
- Gao, J., He, Y., Shi, F., Hou, F., Wu, X., Yi, Y., Zhang, Y., & Gong, Q. (2025). Activation of Sirt6 by icariside II alleviates depressive behaviors in mice with poststroke depression by modulating the microbiota–gut–brain axis. *Journal of Advanced Research*, *78*, 633–645. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.03.002>





- Gao, Y., Wang, X., Xue, C., & Wei, Z. (2023). Latest developments in food-grade delivery systems for probiotics: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(20), 4371–4388. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2001640>
- García Ríos, D., Lemus Loeza, B. M., & Noriega Cisneros, R. (2025). Encuentro de dos mundos: La microbiota intestinal y los probióticos. *Milenaria, Ciencia y Arte*, 26, 36–38. <https://doi.org/10.35830/mcya.vi26.625>
- Garcia-Gutierrez, E., & Cotter, P. D. (2022). Relevance of organ(s)-on-a-chip systems to the investigation of food–gut microbiota–host interactions. *Critical Reviews in Microbiology*, 48(4), 463–488. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1979933>
- Garza-Velasco, R., Garza-Manero, S. P., & Perea-Mejía, L. M. (2021). Microbiota intestinal: Aliada fundamental del organismo humano. *Educación Química*, 32(1), 10–19. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2021.1.75734>
- Geng, J., Ni, Q., Sun, W., Li, L., & Feng, X. (2022). The links between gut microbiota and obesity and obesity-related diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147, 112678. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112678>
- Ghailan, A. Z., & Niamah, A. K. (2025). *Streptococcus thermophilus*: Metabolic properties, functional features, and useful applications. *Applied Microbiology*, 5(4). <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol5040101>
- Gheorghe, C. E., Martin, J. A., Manriquez, F. V., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Clarke, G. (2019). Focus on the essentials: Tryptophan metabolism and the microbiome–gut–brain axis. *Current Opinion in Pharmacology*, 48, 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.08.004>
- Goyal, S., Tsang, D. K. L., Maisonneuve, C., & Girardin, S. E. (2021). Sending signals—The microbiota’s contribution to intestinal epithelial homeostasis. *Microbes and Infection*, 23(6–7), 104774. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.10.009>

- Grondin, J. M., Tamura, K., Déjean, G., Abbott, D. W., & Brumer, H. (2017). Polysaccharide utilization loci: Fueling microbial communities. *Journal of Bacteriology*, **199**(15), e00860-16. <https://doi.org/10.1128/jb.00860-16>
- Gruner, D., Paris, S., & Schwendicke, F. (2016). Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, **48**, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.03.002>
- Gueimonde, M., Sánchez, B., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Margolles, A. (2013). Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Frontiers in Microbiology*, **4**. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00202>
- Gupta, S. K., Vyavahare, S., Duchesne Blanes, I. L., Berger, F., Isales, C., & Fulzele, S. (2023). Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease. *Experimental Gerontology*, **183**, 112319. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112319>
- Gupta, V., Mastromarino, P., & Garg, R. (2024). Effectiveness of prophylactic oral and/or vaginal probiotic supplementation in the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, **78**(5), 1154–1161. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad766>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *eBioMedicine*, **51**. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Gutiérrez Escárate, C., Bustos Medina, L., Caniulao Ríos, K., Taito Antivil, C., Gallegos Casanova, Y., & Silva Beltrán, C. (2021). Probiotic intervention to prevent necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants born before 32 weeks of gestation or with a birth weight of less than 1500 g. *Archivos Argentinos de Pediatría*, **119**(3), 185–191. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.185>





- Gutiérrez-Castrellón, P., Gándara-Martí, T., Abreu y Abreu, A. T., Nieto-Rufino, C. D., López-Orduña, E., Jiménez-Escobar, I., Jiménez-Gutiérrez, C., López-Velázquez, G., & Espadaler-Mazo, J. (2022). Probiotic improves symptomatic and viral clearance in COVID-19 outpatients: A randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*, *14*(1), 2018899. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.2018899>
- Han, K., Nam, J., Xu, J., Sun, X., Huang, X., Animasahun, O., Achreja, A., Jeon, J. H., Pursley, B., Kamada, N., Chen, G. Y., Nagrath, D., & Moon, J. J. (2021). Generation of systemic antitumour immunity via the in situ modulation of the gut microbiome by an orally administered inulin gel. *Nature Biomedical Engineering*, *5*(11), 1377–1388. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00749-2>
- Happel, A.-U., Singh, R., Mitchev, N., Mlisana, K., Jaspan, H. B., Barnabas, S. L., & Passmore, J.-A. S. (2020). Testing the regulatory framework in South Africa: A single-blind randomized pilot trial of commercial probiotic supplementation to standard therapy in women with bacterial vaginosis. *BMC Infectious Diseases*, *20*(1), 491. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05210-4>
- Henrick, B. M., Rodriguez, L., Lakshmikanth, T., Pou, C., Henckel, E., Arzoomand, A., Olin, A., Wang, J., Mikes, J., Tan, Z., Chen, Y., Ehrlich, A. M., Bernhardsson, A. K., Mugabo, C. H., Ambrosiani, Y., Gustafsson, A., Chew, S., Brown, H. K., Pramps, J., ... Brodin, P. (2021). Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*, *184*(15), 3884–3898.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>

- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *11*(8), 506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Hormigó Puertas, I. F., Guerrero Mateo, Y. D., Duperet Carvajal, D., Hernández Velázquez, Y., & Ramos Bello, L. (2022). Microbiota conjuntival preoperatoria de pacientes diabéticos candidatos a cirugía de catarata. *Revista Cubana de Oftalmología*, *35*(4). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762022000400004
- Hou, K., Wu, Z.-X., Chen, X.-Y., Wang, J.-Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z.-S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *7*(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- Hsieh, C.-Y., Osaka, T., Moriyama, E., Date, Y., Kikuchi, J., & Tsuneda, S. (2015). Strengthening of the intestinal epithelial tight junction by *Bifidobacterium bifidum*. *Physiological Reports*, *3*(3), e12327. <https://doi.org/10.14814/phy2.12327>
- Hsu, B. B., Gibson, T. E., Yeliseyev, V., Liu, Q., Lyon, L., Bry, L., Silver, P. A., & Gerber, G. K. (2019). Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. *Cell Host & Microbe*, *25*(6), 803–814.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.05.001>
- Huang, F., Ma, J.-W., Ye, Z.-F., Huang, J., Zheng, M.-J., Huang, Y.-Y., & Zeng, X.-A. (2025). *Lactobacillus gasseri*: Screening, functional properties, and current applications in the food industry. *Food Reviews International*, *41*(3), 935–952. <https://doi.org/10.1080/87559129.2024.2424956>





- Huang, H., Liu, Y., Wen, Z., Chen, C., Wang, C., Li, H., & Yang, X. (2024). Gut microbiota in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, *24*(1), 261. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12018-x>
- Huang, R., Ning, H., Shen, M., Li, J., Zhang, J., & Chen, X. (2017). Probiotics for the treatment of atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00392>
- Humayun Kober, A. K. M., Saha, S., Ayyash, M., Namai, F., Nishiyama, K., Yoda, K., Villena, J., & Kitazawa, H. (2024). Insights into the anti-adipogenic and anti-inflammatory potentialities of probiotics against obesity. *Nutrients*, *16*(9). <https://doi.org/10.3390/nu16091373>
- Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., Abubucker, S., Badger, J. H., Chinwalla, A. T., Creasy, H. H., Earl, A. M., FitzGerald, M. G., Fulton, R. S., Giglio, M. G., Hallsworth-Pepin, K., Lobos, E. A., Madupu, R., Magrini, V., Martin, J. C., Mitreva, M., Muzny, D. M., Sodergren, E. J., ... The Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, *486*(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- Hwang, Y.-H., Park, S., Paik, J.-W., Chae, S.-W., Kim, D.-H., Jeong, D.-G., Ha, E., Kim, M., Hong, G., Park, S.-H., Jung, S.-J., Lee, S.-M., Na, K.-H., Kim, J., & Chung, Y.-C. (2019). Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*, *11*(2). <https://doi.org/10.3390/nu11020305>

- Ignatyeva, O., Tolyneva, D., Kovalyov, A., Matkava, L., Terekhov, M., Kashtanova, D., Zagainova, A., Ivanov, M., Yudin, V., Makarov, V., Keskinov, A., Kraevoy, S., & Yudin, S. (2024). *Christensenella minuta*, a new candidate next-generation probiotic: Current evidence and future trajectories. *Frontiers in Microbiology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1241259>
- Iqbal, M., Yu, Q., Tang, J., & Xiang, J. (2025). Unraveling the gut microbiota's role in obesity: Key metabolites, microbial species, and therapeutic insights. *Journal of Bacteriology*, *207*(5), e00479-24. <https://doi.org/10.1128/jb.00479-24>
- Isabella, V. M., Ha, B. N., Castillo, M. J., Lubkowitz, D. J., Rowe, S. E., Millet, Y. A., Anderson, C. L., Li, N., Fisher, A. B., West, K. A., Reeder, P. J., Momin, M. M., Bergeron, C. G., Guilmain, S. E., Miller, P. F., Kurtz, C. B., & Falb, D. (2018). Development of a synthetic live bacterial therapeutic for the human metabolic disease phenylketonuria. *Nature Biotechnology*, *36*(9), 857–864. <https://doi.org/10.1038/nbt.4222>
- Jabbari Shiadeh, S. M., Chan, W. K., Rasmusson, S., Hassan, N., Joca, S., Westberg, L., Elfvin, A., Mallard, C., & Ardan, M. (2025). Bidirectional crosstalk between the gut microbiota and cellular compartments of brain: Implications for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, *15*(1), 278. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03504-2>
- Jedwab, C. F., Roston, B. C. de M. B., Toge, A. B. F. de S., Echeverria, I. F., Tavares, G. O. G., Alvares, M. A., Rullo, V. E. V., & Oliveira, M. R. M. de. (2022). The role of probiotics in the immune response and intestinal microbiota of children with celiac disease: A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, *40*, e2020447. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2022/40/2020447>





- Jiménez Ortega, A. I., Martínez García, R. M., Velasco Rodríguez-Belvis, M., Martínez Zazo, A., Salas González, M. D., & Cuadrado-Soto, E. (2021). Nutrition and microbiota in pediatric population: Health implications. *Nutrición Hospitalaria*, *37*(Spec No. 2), 8–12. <https://doi.org/10.20960/nh.03349>
- Johnson, E. L., Heaver, S. L., Waters, J. L., Kim, B. I., Bretin, A., Goodman, A. L., Gewirtz, A. T., Worgall, T. S., & Ley, R. E. (2020). Sphingolipids produced by gut bacteria enter host metabolic pathways impacting ceramide levels. *Nature Communications*, *11*(1), 2471. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16274-w>
- Johnstone, N., Milesi, C., Burn, O., van den Bogert, B., Nauta, A., Hart, K., Sowden, P., Burnet, P. W. J., & Cohen Kadosh, K. (2021). Anxiolytic effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18–25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Scientific Reports*, *11*(1), 8302. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87865-w>
- Juge, N. (2022). Relationship between mucosa-associated gut microbiota and human diseases. *Biochemical Society Transactions*, *50*(5), 1225–1236. <https://doi.org/10.1042/BST20201201>
- Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I., & Krakoff, J. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *94*(1), 58–65. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132>
- Kaji, K., Takaya, H., Saikawa, S., Furukawa, M., Sato, S., Kawaratani, H., Kitade, M., Moriya, K., Namisaki, T., Akahane, T., Mitoro, A., & Yoshiji, H. (2017). Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting gut microbiome diversity. *World Journal of Gastroenterology*, *23*(47), 8355–8366. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8355>

- Kamada, N., Kim, Y.-G., Sham, H. P., Vallance, B. A., Puente, J. L., Martens, E. C., & Núñez, G. (2012). Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science*, *336*(6086), 1325–1329. <https://doi.org/10.1126/science.1222195>
- Kato-Kataoka, A., Nishida, K., Takada, M., Kawai, M., Kikuchi-Hayakawa, H., Suda, K., Ishikawa, H., Gondo, Y., Shimizu, K., Matsuki, T., Kushiro, A., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Miyazaki, K., Kuwano, Y., & Rokutan, K. (2016). Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves gut microbiota diversity and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Applied and Environmental Microbiology*, *82*(12). <https://doi.org/10.1128/AEM.04134-15>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *38*(2), 522–528. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
- Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafar-Abadi, M., Faraji, I., Hassanalilou, T., Mesgari Abbasi, M., Vaghef-Mehrabany, E., & Alizadeh Sani, M. (2019). The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iranian biomedical journal*, *23*(1), 68–77. <https://doi.org/10.29252/23.1.68>
- Kim, H.-J., & Yoo, H.-J. (2023). Inhibitory effects of *Streptococcus salivarius* K12 on formation of cariogenic biofilm. *Journal of Dental Sciences*, *18*(1), 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.07.011>
- Kocsis, T., Molnár, B., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., Bálint, A., Garami, A., Soós, A., Márta, K., & Solymár, M. (2020). Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, *10*(1), 11787. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68440-1>





- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, *165*(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Kopacz, K., & Phadtare, S. (2022). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Healthcare*, *10*(8). <https://doi.org/10.3390/healthcare10081450>
- Korpela, K., Helve, O., Kolho, K.-L., Saisto, T., Skogberg, K., Dikareva, E., Stefanovic, V., Salonen, A., Andersson, S., & de Vos, W. M. (2020). Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: A proof-of-concept study. *Cell*, *183*(2), 324–334.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.047>
- Korpela, K., Salonen, A., Virta, L. J., Kekkonen, R. A., Forslund, K., Bork, P., & de Vos, W. M. (2016). Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nature Communications*, *7*(1), 10410. <https://doi.org/10.1038/ncomms10410>
- Koutnikova, H., Genser, B., Monteiro-Sepulveda, M., Faurie, J.-M., Rizkalla, S., Schrezenmeir, J., & Clément, K. (2019). Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease-related variables: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017995>
- Kristensen, N. B., Bryrup, T., Allin, K. H., Nielsen, T., Hansen, T. H., & Pedersen, O. (2016). Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Genome Medicine*, *8*(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0300-5>
- Kruis, W., Chrubasik, S., Boehm, S., Stange, C., & Schulze, J. (2012). A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *International Journal of Colorectal Disease*, *27*(4), 467–474. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1363-9>

- Kullar, R., Goldstein, E. J. C., Johnson, S., & McFarland, L. V. (2023). Lactobacillus bacteremia and probiotics: A review. *Microorganisms*, *11*(4). <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040896>
- Lai, Y., & Xiong, P. (2025). Analysis of gut microbiota and depression and anxiety: Mendelian randomization from three datasets. *General Hospital Psychiatry*, *94*, 206–218. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2025.03.012>
- Laursen, M. F., Sakanaka, M., von Burg, N., Mörbe, U., Andersen, D., Moll, J. M., Pekmez, C. T., Rivollier, A., Michaelsen, K. F., Mølgaard, C., Lind, M. V., Dragsted, L. O., Katayama, T., Frandsen, H. L., Vinggaard, A. M., Bahl, M. I., Brix, S., Agace, W., Licht, T. R., & Roager, H. M. (2021). *Bifidobacterium* species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nature Microbiology*, *6*(11), 1367–1382. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00970-4>
- Le, T. T., Hoang, T. N., Do, D. H., Nguyen, X.-H., Huynh, C., Viet, H. D., Dat, V. Q., Zengler, K., Gilbert, J. A., Avedissian, S. N., Tran, T. M., & Le, J. (2025). Current state of microbiota clinical applications in neonatal and pediatric bacterial infections. *Gut Microbes*, *17*(1), 2529400. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2529400>
- Lee, H.-J., Cho, J. H., Cho, W.-J., Gang, S.-H., Park, S.-H., Jung, B.-J., & Kim, H. B. (2022). Effects of synbiotic preparation containing *Lactobacillus gasseri* BNR17 on body fat in obese dogs: A pilot study. *Animals*, *12*(5). <https://doi.org/10.3390/ani12050642>
- Lee, K., Kim, H. J., Kim, S. A., Park, S.-D., Shim, J.-J., & Lee, J.-L. (2021). Exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* HY7714 protects against skin aging through skin-gut axis communication. *Molecules*, *26*(6), 1651. <https://doi.org/10.3390/molecules26061651>





- Lee, Y.-S., Lee, D., Park, G.-S., Ko, S.-H., Park, J., Lee, Y.-K., & Kang, J. (2021). *Lactobacillus plantarum* HAC01 ameliorates type 2 diabetes in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice in association with modulating the gut microbiota. *Food & Function*, *12*(14), 6363–6373. <https://doi.org/10.1039/D1FO00698C>
- Li, C., Cheng, C., Jiang, L., Zhong, X., Huang, G., Mo, G., Cao, D., & Peng, X. (2025). *Ruminococcus bromii*-generated acetate alleviates *Clonorchis sinensis*-induced liver fibrosis in mice. *Frontiers in Microbiology*, *16*, 1532599. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1532599>
- Liang, G., Zhao, C., Zhang, H., Mattei, L., Sherrill-Mix, S., Bittinger, K., Kessler, L. R., Wu, G. D., Baldassano, R. N., DeRusso, P., Ford, E., Elovitz, M. A., Kelly, M. S., Patel, M. Z., Mazhani, T., Gerber, J. S., Kelly, A., Zemel, B. S., & Bushman, F. D. (2020). The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding. *Nature*, *581*(7809), 470–474. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2192-1>
- Liaquat, M., Minihane, A. M., Vauzour, D., & Pontifex, M. G. (2025). The gut microbiota in menopause: Is there a role for prebiotic and probiotic solutions? *Post Reproductive Health*, *31*(2), 105–114. <https://doi.org/10.1177/20533691251340491>
- Lim, E. S., Zhou, Y., Zhao, G., Bauer, I. K., Droit, L., Ndao, I. M., Warner, B. B., Tarr, P. I., Wang, D., & Holtz, L. R. (2015). Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nature Medicine*, *21*(10), 1228–1234. <https://doi.org/10.1038/nm.3950>
- Lima de Oliveira, W., Torres Menezes, K., De Sales Ferreira, J. C., & Sakamoto Figueiredo, R. (2022). Impacto do probiótico kefir sobre a intolerância à lactose e na modulação da microbiota intestinal. *Research, Society and Development*, *11*(14), e466111436775. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36775>

- Lin, Y., Chen, J., Zhou, X., & Li, Y. (2021). Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation by strategies targeting the metabolism of exopolysaccharides. *Critical Reviews in Microbiology*, 47(5), 667–677. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1915959>
- Liu, L., Li, G., Cao, H., Liu, L., Li, G., & Cao, H. (2023). The multiomics response of *Bacillus subtilis* to simultaneous genetic and environmental perturbations. *Microorganisms*, 11(8), 1949. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081949>
- Liu, W., Xu, J., Pi, Z., Chen, Y., Jiang, G., Wan, Y., & Mao, W. (2023). Untangling the web of intratumor microbiota in lung cancer. *Biochimica et Biophysica Acta Reviews on Cancer*, 1878(6), 189025. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189025>
- Liu, W.-H., Chuang, H.-L., Huang, Y.-T., Wu, C.-C., Chou, G.-T., Wang, S., & Tsai, Y.-C. (2016). Alteración del comportamiento y niveles de monoaminas atribuibles a *Lactobacillus plantarum* PS128 en ratones libres de gérmenes. *Behavioural Brain Research*, 298, 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.046>
- Liu, Z.-H., Zhou, X.-D., & Zhang, L.-L. (2023). Research progress in the correlation between oral microbiota and chronic kidney disease. *Journal of Sichuan University Medical Science Edition*, 54(1), 66–70. <https://doi.org/10.12182/20230160202>
- Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A. N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T. W., Andrews, E., Ajami, N. J., Bonham, K. S., Brislawn, C. J., Casero, D., Courtney, H., Gonzalez, A., Graeber, T. G., Hall, A. B., Lake, K., Landers, C. J., Mallick, H., Plichta, D. R., ... Huttenhower, C. (2019). Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*, 569(7758), 655–662. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9>
- Lopes Aguiar, T. B., Barbosa Santos, A. P., & Vieira, K. H.(2023). Relação entre hábitos alimentares, peso corporal e saúde intestinal em indivíduos adultos. *Enfermería Actual de Costa Rica*, 45. <https://doi.org/10.15517/enferm.actual.cr.i45.50033>





- Lopes de Oliveira, F., Kawata Salgaço, M., Toscano de Oliveira, M., Mesa, V., Sartoratto, A., Medeiros Peregrino, A., Santos Ramos, W., & Sivieri, K. (2023). Exploring the potential of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 as promising psychobiotics using SHIME. *Nutrients*, *15*(6), 1521. <https://doi.org/10.3390/nu15061521>
- López-Cisneros, S., González-Ortiz, A., Ramos-Acevedo, S., & Espinosa-Cuevas, A. (2022). Is there a relationship between oral hygiene and nutritional status in peritoneal dialysis patients? *Nutrición Hospitalaria*, *39*(2), 355–364. <https://doi.org/10.20960/nh.03786>
- Luo, Z., Chen, A., Xie, A., Liu, X., Jiang, S., & Yu, R. (2023). *Limosilactobacillus reuteri* in immunomodulation: Molecular mechanisms and potential applications. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1228754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1228754>
- Luo, Z., Liao, G., Meng, M., Huang, X., Liu, X., Wen, W., Yue, T., Yu, W., Wang, C., & Jiang, Y. (2025). The causal relationship between gut and skin microbiota and chronic obstructive pulmonary disease: A bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *20*, 709–722. <https://doi.org/10.2147/COPD.S494289>
- Madison, A. A., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2021). The gut microbiota and nervous system: Age-defined and age-defying. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *116*, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.009>
- Mahmud, M. R., Akter, S., Tamanna, S. K., Mazumder, L., Esti, I. Z., Banerjee, S., Akter, S., Hasan, M. R., Acharjee, M., Hossain, M. S., & Pirttilä, A. M. (2022). Impact of gut microbiome on skin health: Gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*, *14*(1), 2096995. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2096995>

- Maintz, L., Benfadal, S., Allam, J.-P., Hagemann, T., Fimmers, R., & Novak, N. (2006). Evidence for a reduced histamine degradation capacity in a subgroup of patients with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *117*(5), 1106–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.041>
- Maiuolo, J., Bulotta, R. M., Ruga, S., Nucera, S., Macrì, R., Scarano, F., Oppedisano, F., Carresi, C., Gliozzi, M., Musolino, V., Mollace, R., Muscoli, C., & Mollace, V. (2024). The postbiotic properties of butyrate in the modulation of the gut microbiota: The potential of its combination with polyphenols and dietary fibers. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(13), 6971. <https://doi.org/10.3390/ijms25136971>
- Máiz Carro, L. (2023). Probiotics and respiratory infections. *Open Respiratory Archives*, *5*(4), 100283. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100283>
- Maldonado-Gómez, M. X., Martínez, I., Bottacini, F., O'Callaghan, A., Ventura, M., van Sinderen, D., Hillmann, B., Vangay, P., Knights, D., Hutkins, R. W., & Walter, J. (2016). Stable engraftment of *Bifidobacterium longum* AH1206 in the human gut depends on individualized features of the resident microbiome. *Cell Host & Microbe*, *20*(4), 515–526. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.09.001>
- Mantilla Cadena, E. N., Clavón Taipe, E. L., Carrión Bravo, T. Y., Vela Yar, N. D., Guacho Asimbaya, K. V., & Ruano Castellanos, R. E. (2025). Mecanismos de resistencia de las superbacterias y su impacto en la salud mundial: Un artículo de revisión. *Polo del Conocimiento*, *10*(1), 2377–2393.
- Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, K. (2020). The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients*, *12*(4), 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>





- Martín, R., Rios-Covian, D., Huillet, E., Auger, S., Khazaal, S., Bermúdez-Humarán, L. G., Sokol, H., Chatel, J.-M., & Langella, P. (2023). *Faecalibacterium*: A bacterial genus with promising human health applications. *FEMS Microbiology Reviews*, 47(4), fuad039. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad039>
- Martínez Peláez, J. P., Ormaza Garate, B. P., & Pucha Aguiñaca, K. F. (2023). Relación de la microbiota intestinal con enfermedades autoinmunes. *Revista Vive*, 6(16), 142–153. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i16.213>
- Martínez, J. E., Vargas, A., Pérez-Sánchez, T., Encío, I. J., Cabello-Olmo, M., & Barajas, M. (2021). Human microbiota network: Unveiling potential crosstalk between the different microbiota ecosystems and their role in health and disease. *Nutrients*, 13(9), 2905. <https://doi.org/10.3390/nu13092905>
- Martino, C., Dilmore, A. H., Burcham, Z. M., Metcalf, J. L., Jeste, D., & Knight, R. (2022). Microbiota succession throughout life from the cradle to the grave. *Nature Reviews Microbiology*, 20(12), 707–720. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00768-z>
- Mazier, W., Corf, K. L., Martinez, C., Tudela, H., Kissi, D., Kropp, C., Coubard, C., Soto, M., Elustondo, F., Rawadi, G., & Claus, S. P. (2021). A new strain of *Christensenella minuta* as a potential biotherapy for obesity and associated metabolic diseases. *Cells*, 10(4), 823. <https://doi.org/10.3390/cells10040823>
- Mendonça Ventura, P., Chulvis do Val Guimarães, I. C., CocaVelarde, L. G., Viviani Fialho, S. C., Guedes Ferreira, D., Madureira Fernandes, M., & Chaves Machado, R. A. (2024). Analysis of vaginal microbiota before and after treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 46, e2024rbgo86. <https://doi.org/10.61622/rbgo/2024rbgo86>

- Mercado-Monroy, J., Falfán-Cortés, R. N., Muñoz-Pérez, V. M., Gómez-Aldapa, C. A., & Castro-Rosas, J. (2025). Probiotics as modulators of intestinal barrier integrity and immune homeostasis: A comprehensive review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 106(5), 2578-2590. <https://doi.org/10.1002/jsfa.70168>
- Minami, J., Kondo, S., Yanagisawa, N., Odamaki, T., Xiao, J., Abe, F., Nakajima, S., Hamamoto, Y., Saitoh, S., & Shimoda, T. (2015). Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Journal of Nutritional Science*, 4, e17. <https://doi.org/10.1017/jns.2015.5>
- Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Chatel, J.-M., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J. M., & Langella, P. (2013). *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*, 16(3), 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.003>
- Młynarska, E., Wasiak, J., Gajewska, A., Steć, G., Jasińska, J., Rysz, J., & Franczyk, B. (2024). Exploring the significance of gut microbiota in diabetes pathogenesis and management: A narrative review. *Nutrients*, 16(12), 1938. <https://doi.org/10.3390/nu16121938>
- Mo, S.-J., Lee, K., Hong, H.-J., Hong, D.-K., Jung, S.-H., Park, S.-D., Shim, J.-J., & Lee, J.-L. (2022). Effects of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 on overweight and the gut microbiota in humans: Randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*, 14(12), 2484. <https://doi.org/10.3390/nu14122484>
- Montoya Solano, D., Valerio Vega, M., & Mora Chacón, S. (2024). El rol de la microbiota intestinal en la salud y enfermedad humana: una revisión exhaustiva. *Revista Científica de Salud BIOSANA*, 4(4), 211–218. <https://doi.org/10.62305/biosana.v4i4.215>





- Moreno, P. (2023). Microbiota en alergia alimentaria: Prebióticos, probióticos y simbióticos. *Revista Alergia México*, 70(4), 238–241. <https://doi.org/10.29262/ram.v70i4.1334>
- Mörschbacher, A. P., Pappen, E., Henriques, J. A. P., & Granada, C. E. (2023). Effects of probiotic supplementation on the gut microbiota composition of adults: A systematic review of randomized clinical trials. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 95(3). <https://doi.org/10.1590/0001-3765202320230037>
- Morsli, M., Gimenez, E., Magnan, C., Salipante, F., Huberlant, S., Letouzey, V., & Lavigne, J.-P. (2024). The association between lifestyle factors and the composition of the vaginal microbiota: A review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 43(10), 1869–1881. <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04915-7>
- Moselhy, S. N., Al-Nashwi, A. A., Raya-Álvarez, E., Abu Zaid, F. O., Shalaby, H. S. T., El-Khadragy, M. F., Shahein, M. R., Hafiz, A. A., Aljehani, A. A., Agil, A., & Elmahallawy, E. K. (2024). Physicochemical, microbiological, and sensory properties of healthy juices containing aloe vera gel and probiotics and their antidiabetic effects on albino rats. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1328548. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1328548>
- Mottawea, W., Chiang, C.-K., Mühlbauer, M., Starr, A. E., Butcher, J., Abujamel, T., Deeke, S. A., Brandel, A., Zhou, H., Shokralla, S., Hajibabaei, M., Singleton, R., Benchimol, E. I., Jobin, C., Mack, D. R., Figeys, D., & Stintzi, A. (2016). Altered intestinal microbiota–host mitochondria crosstalk in new onset Crohn’s disease. *Nature Communications*, 7(1), 13419. <https://doi.org/10.1038/ncomms13419>
- Mulla, M., Hegde, S., Koshy, A., & Mulla, M. (2021). Effect of probiotic *Lactobacillus salivarius* on peri-implantitis pathogenic bacteria: An in vitro study. *Cureus*, 13(12), e20808. <https://doi.org/10.7759/cureus.20808>

- Neis, E. P. J. G., Dejong, C. H. C., & Rensen, S. S. (2015). The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, 7(4), 2930–2946. <https://doi.org/10.3390/nu7042930>
- Neyrinck, A. M., Possemiers, S., Druart, C., Van de Wiele, T., De Backer, F., Cani, P. D., Larondelle, Y., & Delzenne, N. M. (2011). Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, *Roseburia* and *Bacteroides/Prevotella* in diet-induced obese mice. *PLOS ONE*, 6(6), e20944. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020944>
- Ng, Q. X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., Soh, A. Y. S., & Yeo, W. S. (2019). A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina*, 55(5), 129. <https://doi.org/10.3390/medicina55050129>
- Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2018). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 228, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063>
- Ngugi-Dawit, A., Njaci, I., Higgins, T. J. V., Williams, B., Ghimire, S. R., Mundree, S. G., & Hoang, L. T. M. (2021). Comparative TMT proteomic analysis unveils unique insights into *Helicoverpa armigera* resistance in *Cajanus scarabaeoides*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5941. <https://doi.org/10.3390/ijms22115941>
- Nikolova, V. L., Smith, M. R. B., Hall, L. J., Cleare, A. J., Stone, J. M., & Young, A. H. (2021). Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(12), 1343–1354. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>
- Niño, S. F., Santiesteban, M., & Muñoz Valencia, G. (2024). Eficacia de probióticos en el manejo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado: Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 44(3), 245–251. <https://doi.org/10.47892/rgp.2024.443.1692>





- Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., & Rokutan, K. (2019). Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, *11*(8), 1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>
- Nishiwaki, H., Ito, M., Ishida, T., Hamaguchi, T., Maeda, T., Kashihara, K., Tsuboi, Y., Ueyama, J., Shimamura, T., Mori, H., Kurokawa, K., Katsuno, M., Hirayama, M., & Ohno, K. (2020). Meta-analysis of gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *35*(9), 1626–1635. <https://doi.org/10.1002/mds.28119>
- Nohesara, S., Abdolmaleky, H. M., Thiagalingam, S., & Zhou, J.-R. (2024). Gut microbiota defined epigenomes of Alzheimer's and Parkinson's diseases reveal novel targets for therapy. *Epigenomics*, *16*(1), 57–77. <https://doi.org/10.2217/epi-2023-0342>
- Notarbartolo, V., Carta, M., Accomando, S., & Giuffrè, M. (2023). The first 1000 days of life: How changes in the microbiota can influence food allergy onset in children. *Nutrients*, *15*(18), 4014. <https://doi.org/10.3390/nu15184014>
- O'Hanlon, D. E., Moench, T. R., & Cone, R. A. (2013). Vaginal pH and microbicidal lactic acid when lactobacilli dominate the microbiota. *PLOS ONE*, *8*(11), e80074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080074>
- O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, *2*(5), 17057. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>
- Okburan, G., Baş, M., & Ogmen, S. (2024). A randomized double-blind controlled clinical trial demonstrating efficacy of different probiotic strains on serum lipids and glycemic biomarker. *Nutrición Hospitalaria*, *41*(4), 793–803. <https://doi.org/10.20960/nh.04724>
- Onderdonk, A. B., Delaney, M. L., & Fichorova, R. N. (2016). The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*, *29*(2), 223–238. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-15>

- Pal, A., Curtin, J. F., & Kinsella, G. K. (2021). Structure based prediction of a novel GPR120 antagonist based on pharmacophore screening and molecular dynamics simulations. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *19*, 6050–6063. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.11.005>
- Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, *10*, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Patrick, S. (2022). A tale of two habitats: *Bacteroides fragilis*, a lethal pathogen and resident in the human gastrointestinal microbiome. *Microbiology*, *168*(4), 001156. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001156>
- Patro-Gołąb, B., & Szajewska, H. (2019). Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children: An update. *Nutrients*, *11*(11), 2762. <https://doi.org/10.3390/nu11112762>
- Paul, J. K., Azmal, M., Haque, A. S. N. B., Meem, M., Talukder, O. F., & Ghosh, A. (2025). Unlocking the secrets of the human gut microbiota: Comprehensive review on its role in different diseases. *World Journal of Gastroenterology*, *31*(5), 99913. <https://doi.org/10.3748/wjg.v31.i5.99913>
- Pelozo Batista, S., Alencar de Lima Oliveira, M., Queiroz Paim Osiro, M. V., Linhares Bobatto, S. O., & Ferreira de Oliveira, C. (2024). O papel da micobiota intestinal humana na saúde e nas doenças. *Brazilian Journal of Health Review*, *7*(5), e73741. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n5-505>





- Peng, C., Yao, G., Sun, Y., Guo, S., Wang, J., Mu, X., Sun, Z., & Zhang, H. (2022). Comparative effects of the single and binary probiotics of *Lactocaseibacillus casei* Zhang and *Bifidobacterium lactis* V9 on the growth and metabolomic profiles in yogurts. *Food Research International*, *152*, 110603. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110603>
- Peng, X., Li, Z., Pei, Y., Zheng, S., Liu, J., Wang, J., Li, R., & Xu, X. (2024). *Streptococcus salivarius* K12 alleviates oral mucositis in patients undergoing radiotherapy for malignant head and neck tumors: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, *42*(12), 1426–1435. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00837>
- Peng, Y., Ma, Y., Luo, Z., Jiang, Y., Xu, Z., & Yu, R. (2023). *Lactobacillus reuteri* in digestive system diseases: Focus on clinical trials and mechanisms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *13*, 1254198. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1254198>
- Piña Delgado, C., Bolaños Rivero, M., Carmona Tello, M. N., Ramírez Estupiñán, C. J., Hernández Cabrera, P. M., & De Miguel Martínez, I. (2025). Bacteriemias por anaerobios estrictos. *Revista Española de Quimioterapia*, *38*(1), 21–27. <https://doi.org/10.37201/req/063.2024>
- Plaza-Díaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition*, *10*(Suppl. 1), 49–66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Porco Giambra, A. (2025). Microbiota intestinal y diabetes: Interacciones, mecanismos y perspectivas terapéuticas. *Revista Diabetes Actual*, *3*(1). <https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rda/article/view/31333>
- Prodan-Barbulescu, C., Bratosin, F., Folescu, R., Boeriu, E., Popa, Z. L., Citu, C., Ratiu, A., Rosca, O., & Ilie, A. C. (2024). Analysis of vaginal microbiota variations in the third trimester of pregnancy and their correlation with preterm birth: A case-control study. *Microorganisms*, *12*(2), 417. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12020417>

- Puisto, R., Gómez-Gallego, C., Collado, M. C., Turta, O., Isolauri, E., & Rautava, S. (2025). The role of infant gut microbiota modulation by perinatal maternal probiotic intervention in atopic eczema risk reduction. *Neonatology*, *122*(1), 84–94. <https://doi.org/10.1159/000540075>
- Rangel-Torres, B. E., García-Montoya, I. A., Jiménez-Vega, F., & Rodríguez-Tadeo, A. (2022). Effect of prebiotics, probiotics, and symbiotics on molecular markers of inflammation in obesity. *Revista Española de Salud Pública*, *96*, e202212090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36524417/>
- Rautava, S., Kainonen, E., Salminen, S., & Isolauri, E. (2012). Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *130*(6), 1355–1360. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.003>
- Rautmann, A. W., & de La Serre, C. B. (2021). Microbiota's role in diet-driven alterations in food intake: Satiety, energy balance, and reward. *Nutrients*, *13*(9), 3067. <https://doi.org/10.3390/nu13093067>
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(Suppl. 1), 4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- Reigstad, C. S., Salmonson, C. E., Rehfeld, J. F., Szurszewski, J. H., Linden, D. R., Sonnenburg, J. L., Farrugia, G., & Kashyap, P. C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*, *29*(4), 1395–1403. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259598>





- Reijnders, D., Goossens, G. H., Hermes, G. D. A., Neis, E. P. J. G., van der Beek, C. M., Most, J., Holst, J. J., Lenaerts, K., Kootte, R. S., Nieuwdorp, M., Groen, A. K., Olde Damink, S. W. M., Boekschoten, M. V., Smidt, H., Zoetendal, E. G., Dejong, C. H. C., & Blaak, E. E. (2016). Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cell Metabolism*, *24*(1), 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.016>
- Reis, D. J., Ilardi, S. S., & Punt, S. E. W. (2018). The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PLOS ONE*, *13*(6), e0199041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199041>
- Reynolds, A. C., Paterson, J. L., Ferguson, S. A., Stanley, D., Wright, K. P., & Dawson, D. (2017). The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Medicine Reviews*, *34*, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.06.009>
- Ribeiro Figliuolo, V. R., Martins dos Santos, L. M., Abalo, A., Nanini, H., Santos, A., Brittes, N. M., Bernardazzi, C., Pereira de Souza, H. S., Quercia Vieira, L., Coutinho-Silva, R., & Lara Melo Coutinho, C. M. (2017). Sulfate-reducing bacteria stimulate gut immune responses and contribute to inflammation in experimental colitis. *Life Sciences*, *189*, 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.09.014>
- Rodenas-Gavidia, A., Lamelas, A., Bloor, S., Hobson, A., Treadway, S., Haworth, J., Vijayakumar, V., Naghibi, M., Day, R., & Chenoll, E. (2023). An insight into the functional alterations in the gut microbiome of healthy adults in response to a multi-strain probiotic intake: A single arm open label trial. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *13*, 1240267. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1240267>

- Rodríguez, I., & Martín, C. (2021). Atención farmacéutica en probióticos y estimulación inmunitaria en una oficina de farmacia de Salamanca. *FarmaJournal*, 6(2), 27–37. <https://doi.org/10.14201/fj2021622737>
- Rosales Contreras, N. M., Sierra Ramírez, J. A., Monserrath Loza, M., & de la O Gómez, A. T. (2025). El Ecosistema Interior del Cuerpo Humano: Cómo la Microbiota Intestinal Protege tu Salud. *Estudios Y Perspectivas Revista Científica Y Académica*, 5(2), 634–653. <https://doi.org/10.61384/r.c.a.v5i2.1149>
- Rosati, D., Bruno, M., Jaeger, M., Ten Oever, J., & Netea, M. G. (2020). Recurrent vulvovaginal candidiasis: An immunological perspective. *Microorganisms*, 8(2), 144. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020144>
- Röttgers, L., & Faust, K. (2018). From hairballs to hypotheses—Biological insights from microbial networks. *FEMS Microbiology Reviews*, 42(6), 761–780. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy030>
- Roux, I., Lindell, A. E., Griebhammer, A., Smith, T., Krishna, S., Guan, R., Rad, D., Faria, L., Blasche, S., Patil, K. R., Kleinstreuer, N. C., Maier, L., Kamrad, S., & Patil, K. R. (2025). Industrial and agricultural chemicals exhibit antimicrobial activity against human gut bacteria in vitro. *Nature Microbiology*, 10(12), 3107–3121. <https://doi.org/10.1038/s41564-025-02182-6>
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
- Ruiz-Sánchez, C., Escudero-López, B., & Fernández-Pachón, M.-S. (2024). Evaluation of the efficacy of probiotics as treatment in irritable bowel syndrome. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 71(1), 19–30. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2024.01.003>





- Safari-Alighiarloo, N., Emami, Z., Rezaei-Tavirani, M., Alaei-Shahmiri, F., & Razavi, S. (2023). Gut microbiota and their associated metabolites in diabetes: A cross talk between host and microbes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 21(1), 3–15. <https://doi.org/10.1089/met.2022.0049>
- Saint-Martin, V., Guillory, V., Chollot, M., Fleurot, I., Kut, E., Roesch, F., Caballero, I., Helloin, E., Chambellon, E., Ferguson, B., Velge, P., Kempf, F., Trapp, S., & Guabiraba, R. (2024). The gut microbiota and its metabolite butyrate shape metabolism and antiviral immunity along the gut-lung axis in the chicken. *Communications Biology*, 7(1), 1185. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06815-0>
- Salam, S., Fahim, N. A. I., Ashraf, M. N., Masud, R. I., Jahan, R., Antor, M. T. H., Hasan, M. A. E., Bakhtiyar, Z., Jany, D. A., Rana, M. L., Islam, M. S., & Rahman, M. T. (2025). Virulence profiling, biofilm formation, and antimicrobial resistance pattern of enterococci associated with poultry and livestock feeds. *Journal of Applied Poultry Research*, 34(4), 100590. <https://doi.org/10.1016/j.japr.2025.100590>
- Salem, I., Ramser, A., Isham, N., & Ghannoum, M. A. (2018). The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1459. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>
- Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 649–667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>
- Sánchez-Pellicer, P., Navarro-Moratalla, L., Núñez-Delegido, E., Ruzafa-Costas, B., Agüera-Santos, J., & Navarro-López, V. (2022). Acne, microbiome, and probiotics: The gut–skin axis. *Microorganisms*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071303>

- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(10), 605–616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- Saviano, A., Brigida, M., Migneco, A., Gunawardena, G., Zanza, C., Candelli, M., Franceschi, F., & Ojetti, V. (2021). Lactobacillus reuteri DSM 17938 (Limosilactobacillus reuteri) in diarrhea and constipation: Two sides of the same coin? *Medicina*, *57*(7), 643. <https://doi.org/10.3390/medicina57070643>
- Sawada, D., Sugawara, T., Hirota, T., & Nakamura, Y. (2022). Effects of Lactobacillus gasseri CP2305 on mild menopausal symptoms in middle-aged women. *Nutrients*, *14*(9), 1695. <https://doi.org/10.3390/nu14091695>
- Schaab, S. N., & Gutiérrez, M. C. (2025). Emerging nutritional interventions for irritable bowel syndrome: Starch- and sucrose-reduced diet and Mediterranean diet. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*, *55*(2), 103–111. <https://doi.org/10.52787/agl.v55i2.504>
- Schnedl, W. J., Lackner, S., Enko, D., Schenk, M., Holasek, S. J., & Mangge, H. (2019). Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intestinal Research*, *17*(3), 427–433. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00152>
- Schultz, I., Claesson, M. J., Dominguez-Bello, M. G., Fåk Hållenius, F., Konturek, P., Korpela, K., Laursen, M. F., Penders, J., Roager, H., Vatanen, T., Öhman, L., & Jenmalm, M. C. (2025). Gut microbiota development across the lifespan: Disease links and health-promoting interventions. *Journal of Internal Medicine*, *297*(6), 560–583. <https://doi.org/10.1111/joim.20089>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLOS Biology*, *14*(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>



- Sergeev, I. N., Aljutaily, T., Walton, G., & Huarte, E. (2020). Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. *Nutrients*, *12*(1), E222. <https://doi.org/10.3390/nu12010222>
- Shao, Y., Forster, S. C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., Kumar, N., Stares, M. D., Rodger, A., Brocklehurst, P., Field, N., & Lawley, T. D. (2019). Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*, *574*(7776), 117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>
- Sharma, M., Wasan, A., & Sharma, R. K. (2021). Desarrollos recientes en probióticos: Un énfasis en *Bifidobacterium*. *Food Bioscience*, *41*, 100993. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.100993>
- Sharma, S., & Tripathi, P. (2019). Gut microbiome and type 2 diabetes: Where we are and where to go? *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *63*, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.10.003>
- Shen, Z.-H., Zhu, C.-X., Quan, Y.-S., Yang, Z.-Y., Wu, S., Luo, W.-W., Tan, B., & Wang, X.-Y. (2018). Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, *24*(1), 5–14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.5>
- Shkoporov, A. N., Clooney, A. G., Sutton, T. D. S., Ryan, F. J., Daly, K. M., Nolan, J. A., McDonnell, S. A., Khokhlova, E. V., Draper, L. A., Forde, A., Guerin, E., Velayudhan, V., Ross, R. P., & Hill, C. (2019). The human gut virome is highly diverse, stable, and individual specific. *Cell Host & Microbe*, *26*(4), 527–541.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>
- Sholl, J., Sepich-Poore, G. D., Knight, R., & Pradeu, T. (2022). Redrawing therapeutic boundaries: Microbiota and cancer. *Trends in Cancer*, *8*(2), 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.10.008>

- Sisto, A., & Lavermicocca, P. (2012). Suitability of a probiotic *Lactobacillus paracasei* strain as a starter culture in olive fermentation. *Frontiers in Microbiology*, **3**. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00174>
- Smith, R. P., Easson, C., Lyle, S. M., Kapoor, R., Donnelly, C. P., Davidson, E. J., Parikh, E., Lopez, J. V., & Tartar, J. L. (2019). Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLOS ONE*, **14**(10), e0222394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394>
- Socała, K., Doboszevska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., Poleszak, E., Fichna, J., & Właż, P. (2021). The role of microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, **172**, 105840. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>
- Soldevila-Boixader, L., Fernández, A. P., Laguna, J. M., & Uçkay, I. (2023). Local antibiotics in the treatment of diabetic foot infections: A narrative review. *Antibiotics*, **12**(1). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010124>
- Sorg, J. A., & Sonenshein, A. L. (2008). Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. *Journal of Bacteriology*, **190**(7), 2505–2512. <https://doi.org/10.1128/jb.01765-07>
- Sprockett, D. D., Price, J. D., Juritsch, A. F., Schmaltz, R. J., Real, M. V. F., Goldman, S. L., Sheehan, M., Ramer-Tait, A. E., & Moeller, A. H. (2023). Home-site advantage for host species-specific gut microbiota. *Science Advances*, **9**(19), eadf5499. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf5499>
- Strandwitz, P., Kim, K. H., Terekhova, D., Liu, J. K., Sharma, A., Levering, J., McDonald, D., Dietrich, D., Ramadhar, T. R., Lekbua, A., Mroue, N., Liston, C., Stewart, E. J., Dubin, M. J., Zengler, K., Knight, R., Gilbert, J. A., Clardy, J., & Lewis, K. (2018). GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nature Microbiology*, **4**(3), 396–403. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3>



- Suez, J., Zmora, N., Segal, E., & Elinav, E. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, *25*(5), 716–729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
- Sun, J., Niu, H., Li, B., Wang, Y., Chen, X., & Han, X. (2025). Calcium and magnesium improve *Lactobacillus bulgaricus* survival via membrane and metabolic protection. *LWT*, *234*, 118584. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2025.118584>
- Sun, K., Liu, Z., & Wang, H. (2022). The effect of probiotics on serum lipid levels in non-obese healthy adults with hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Nutrición Hospitalaria*, *39*(1), 157–170. <https://doi.org/10.20960/nh.03688>
- Sun, M.-F., Zhu, Y.-L., Zhou, Z.-L., Jia, X.-B., Xu, Y.-D., Yang, Q., Cui, C., & Shen, Y.-Q. (2018). Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on Parkinson's disease mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, *70*, 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.005>
- Sun, Z., Ge, X., Qiu, B., Xiang, Z., Jiang, C., Wu, J., & Li, Y. (2023). Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1123026>
- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., & Sanders, M. E. (2020). ISAPP consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *17*(11), 687–701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
- Szajewska, H., Canani, R. B., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Kolacek, S., Orel, R., Shamir, R., Vandenplas, Y., van Goudoever, J. B., & Weizman, Z. (2016). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *62*(3), 495–506. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001081>

- Tapia Veloz, E., Trelis Villanueva, M., & Gozalbo Monfort, M. (2022). Probiotic supplements in diseases of the gastrointestinal environment due to alteration of the microbiota after antibiotic therapy. *Revista Cubana de Farmacia*, *55*(2), 1–17. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2022/rcf222h.pdf>
- Thaiss, C. A., Levy, M., Korem, T., Dohnalová, L., Shapiro, H., Jaitin, D. A., David, E., Winter, D. R., Gury-BenAri, M., Tatirovsky, E., Tuganbaev, T., Federici, S., Zmora, N., Zeevi, D., Dori-Bachash, M., Pevsner-Fischer, M., Kartvelishvily, E., Brandis, A., Harmelin, A., & Elinav, E. (2016). Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell*, *167*(6), 1495–1510. e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.003>
- Thiesen Cunha, J. R., Faiz, E. M., De Sousa Bueno, E. M., Da Fonseca, E. R., Ortiz Hammes, T., Freitas Cardoso, A. S., Becker Vieira, L., & Echer, I. C. (2024). The protective role of intestinal microbiota in colorectal cancer treatment: A scoping review. *Texto & Contexto - Enfermagem*, *33*, e20240109. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2024-0109en>
- Topçuoğlu, B. D., Lesniak, N. A., Ruffin, M. T., Wiens, J., & Schloss, P. D. (2020). A framework for effective application of machine learning to microbiome-based classification problems. *mBio*, *11*(3), e00434-20. <https://doi.org/10.1128/mbio.00434-20>
- Toro, F., Alarcón, J., Márquez, S., Capella, J., Bahamonde, P., Esperón, F., Moreno-Switt, A., & Castro-Nallar, E. (2021). Composition and structure of the skin microbiota of orcas off the Eastern South Pacific. *FEMS Microbiology Ecology*, *97*(5), fiab050. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiab050>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, *444*(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>





- Unlu, O., Yakar, N., & Kantarci, A. (2025). Novel and emerging antimicrobial strategies in the management of oral infections. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.70015>
- Vanare, S. P., Singh, R. K., Chen, J., & Kong, F. (2025). Double emulsion microencapsulation system for *Lactobacillus rhamnosus* GG using pea protein and cellulose nanocrystals. *Foods*, *14*(5), 831. <https://doi.org/10.3390/foods14050831>
- Vandeputte, D., Falony, G., Vieira-Silva, S., Wang, J., Sailer, M., Theis, S., Verbeke, K., & Raes, J. (2017). Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*, *66*(11), 1968–1974. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313271>
- Venkatesh, M., Mukherjee, S., Wang, H., Li, H., Sun, K., Benechet, A. P., Qiu, Z., Maher, L., Redinbo, M. R., Phillips, R. S., Fleet, J. C., Kortagere, S., Mukherjee, P., Fasano, A., Le Ven, J., Nicholson, J. K., Dumas, M. E., Khanna, K. M., & Mani, S. (2014). Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and toll-like receptor 4. *Immunity*, *41*(2), 296–310. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.014>
- Vieceli, T., Tejada, S., Martinez-Reviejo, R., Pumarola, T., Schrenzel, J., Waterer, G. W., & Rello, J. (2023). Impact of air pollution on respiratory microbiome: A narrative review. *Intensive & Critical Care Nursing*, *74*, 103336. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103336>
- Wampach, L., Heintz-Buschart, A., Fritz, J. V., Ramiro-Garcia, J., Habier, J., Herold, M., Narayanasamy, S., Kaysen, A., Hogan, A. H., Bindl, L., Bottu, J., Halder, R., Sjöqvist, C., May, P., Andersson, A. F., de Beaufort, C., & Wilmes, P. (2018). Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nature Communications*, *9*(1), 5091. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07631-x>

- Wang, H., Lee, I.-S., Braun, C., & Enck, P. (2016). Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *22*(4), 589–605. <https://doi.org/10.5056/jnm16018>
- Wang, L., Guo, M.-J., Gao, Q., Yang, J.-F., Yang, L., Pang, X.-L., & Jiang, X.-J. (2018). The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, *97*(5), e9679. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009679>
- Wang, X.-Z., Huang, J.-L., Zhang, J., Li, Q.-H., Zhang, P.-P., Wu, C., Jia, Y.-Y., Su, H., & Sun, X. (2024). Fecal microbiota transplantation as a new way for OVA-induced atopic dermatitis of juvenile mice. *International Immunopharmacology*, *142*(Pt B), 113183. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113183>
- Wang, Y., Peng, S., Hua, Q., Qiu, C., Wu, P., Liu, X., & Lin, X. (2021). The long-term effects of using phosphate-solubilizing bacteria and photosynthetic bacteria as biofertilizers on peanut yield and soil bacteria community. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 693535. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.693535>
- Wardill, H. R., Secombe, K. R., Bryant, R. V., Hazenberg, M. D., & Costello, S. P. (2019). Adjunctive fecal microbiota transplantation in supportive oncology: Emerging indications and considerations in immunocompromised patients. *eBioMedicine*, *44*, 730–740. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.070>
- Wheeler, M. L., Limon, J. J., Bar, A. S., Leal, C. A., Gargus, M., Tang, J., Brown, J., Funari, V. A., Wang, H. L., Crother, T. R., Arditì, M., Underhill, D. M., & Iliev, I. D. (2016). Immunological consequences of intestinal fungal dysbiosis. *Cell Host & Microbe*, *19*(6), 865–873. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.003>
- Willis, J. R., & Gabaldón, T. (2020). The human oral microbiome in health and disease: From sequences to ecosystems. *Microorganisms*, *8*(2), 308. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020308>



- Wilson, B. C., Vatanen, T., Cutfield, W. S., & O'Sullivan, J. M. (2019). The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *9*, 2. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00002>
- Xie, H. Y., Feng, D., Wei, D. M., Mei, L., Chen, H., Wang, X., & Fang, F. (2017). Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(11), CD010496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010496.pub2>
- Xie, Q., Yuan, J., & Wang, Y. (2023). Treating asthma patients with probiotics: A systematic review and meta-analysis. *Nutrición Hospitalaria*, *40*(4), 829–838. <https://doi.org/10.20960/nh.04360>
- Xu, H., Li, S., Liu, S., & Zuo, Y.-G. (2025). A conceptual review of gut, skin, and oral microbiota in autoimmune bullous diseases: From dysbiosis to therapeutic potential. *Journal of Inflammation Research*, *18*, 13925–13943. <https://doi.org/10.2147/JIR.S551394>
- Yadav, A., Tadas, M., Kale, M., Wankhede, N., Umekar, M., Kotagale, N., & Taksande, B. (2025). Gut microbiota and behavioral ontogeny in autism spectrum disorder: A pathway to therapeutic innovations. *Physiology & Behavior*, *299*, 114989. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2025.114989>
- Yan, J., Yang, L., Ren, Q., Zhu, C., Du, H., Wang, Z., Qi, Y., Xian, X., & Chen, D. (2024). Gut microbiota as a biomarker and modulator of anti-tumor immunotherapy outcomes. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1471273. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1471273>
- Yang, W., & Cong, Y. (2021). Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, *18*(4), 866–877. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00661-4>

- Yassour, M., Jason, E., Hogstrom, L. J., Arthur, T. D., Tripathi, S., Siljander, H., Selvenius, J., Oikarinen, S., Hyöty, H., Virtanen, S. M., Ilonen, J., Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Segata, N., Vlamakis, H., Lander, E. S., Huttenhower, C., ... Xavier, R. J. (2018). Strain-level analysis of mother-to-child bacterial transmission during the first few months of life. *Cell Host & Microbe*, *24*(1), 146–154.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.007>
- Yeoh, Y. K., Sun, Y., Ip, L. Y. T., Wang, L., Chan, F. K. L., Miao, Y., & Ng, S. C. (2022). *Prevotella* species in the human gut is primarily comprised of *Prevotella copri*, *Prevotella stercorea* and related lineages. *Scientific Reports*, *12*(1), 9055. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12721-4>
- Yi, C., Huang, S., Zhang, W., Guo, L., Xia, T., Huang, F., Yan, Y., Li, H., & Yu, B. (2025). Synergistic interactions between gut microbiota and short chain fatty acids: Pioneering therapeutic frontiers in chronic disease management. *Microbial Pathogenesis*, *199*, 107231. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107231>
- Yousefi, B., Eslami, M., Ghasemian, A., Kokhaei, P., Salek Farrokhi, A., & Darabi, N. (2019). Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(6), 8008–8018. <https://doi.org/10.1002/jcp.27559>
- Yu, Z., Chen, J., Liu, Y., Meng, Q., Liu, H., Yao, Q., Song, W., Ren, X., & Chen, X. (2023). The role of potential probiotic strains *Lactobacillus reuteri* in various intestinal diseases: New roles for an old player. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1095555. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1095555>
- Yuan, Y., Zhang, X., Pan, S., Xu, X., & Wu, T. (2023). Effects and mechanisms of resveratrol on the adhesion of *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *15*(6), 1529–1538. <https://doi.org/10.1007/s12602-022-10007-9>





- Zarrinpar, A., Chaix, A., Xu, Z. Z., Chang, M. W., Marotz, C. A., Saghatelian, A., Knight, R., & Panda, S. (2018). Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nature Communications*, *9*(1), 2872. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05336-9>
- Zavala Hoppe, A. N., López López, M. E., Martínez Marcillo, B. L., & Ortega Macías, H. A. (2025). Relación de la microbiota intestinal con la microbiota vaginal a nivel mundial. *UNESUM - Ciencias. Revista Científica Multidisciplinaria*, *9*(3), 264–280. <https://doi.org/10.47230/unesum-ciencias.v9.n3.2025.264-280>
- Zhai, T., Zou, X., Zhang, Z., Wang, Y., Shi, L., Ren, W., & Huang, J. (2025). Circadian rhythms of gut microbiota and plaque vulnerability: Mechanisms and chronomicrobiota modulation interventions. *Gut Microbes*, *17*(1), 2532703. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2532703>
- Zhang, L., Zhou, J., Huang, Z., Zhao, H., Zhao, Z., Mou, C., Feng, Y., Li, H., Li, Q., & Duan, Y. (2025). *Lactobacillus acidophilus* in aquaculture: A review. *Microbiology Research*, *16*(8), 174. <https://doi.org/10.3390/microbiolres16080174>
- Zhang, S., Zhao, Y., Lalsiamthara, J., Peng, Y., Qi, L., Deng, S., & Wang, Q. (2025). Current research progress on *Prevotella intermedia* and associated diseases. *Critical Reviews in Microbiology*, *51*(4), 545–562. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2024.2390594>
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., ... Zhang, C. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, *359*(6380), 1151–1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>
- Zhao, Y., Dong, B. R., & Hao, Q. (2022). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2022*(8), CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>

- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, *30*(6), 492–506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
- Zheng, J., Wittouck, S., Salvetti, E., Franz, C. M. A. P., Harris, H. M. B., Mattarelli, P., O'Toole, P. W., Pot, B., Vandamme, P., Walter, J., Watanabe, K., Wuyts, S., Felis, G. E., Gänzle, M. G., & Lebeer, S. (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *70*(4), 2782–2858. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107>
- Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., Mujagic, Z., Vila, A. V., Falony, G., Vieira-Silva, S., Wang, J., Imhann, F., Brandsma, E., Jankipersadsing, S. A., Joossens, M., Cenit, M. C., Deelen, P., Swertz, M. A., ... Fu, J. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*, *352*(6285), 565–569. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>
- Zhu, B., Edwards, D. J., Spaine, K. M., Edupuganti, L., Matveyev, A., Serrano, M. G., & Buck, G. A. (2024). The association of maternal factors with the neonatal microbiota and health. *Nature Communications*, *15*(1), 5260. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49160-w>
- Zhu, W., Winter, M. G., Byndloss, M. X., Spiga, L., Duerkop, B. A., Hughes, E. R., Büttner, L., de Lima Romão, E., Behrendt, C. L., Lopez, C. A., Sifuentes-Dominguez, L., Huff-Hardy, K., Wilson, R. P., Gillis, C. C., Tükel, Ç., Koh, A. Y., Burstein, E., Hooper, L. V., Bäuml, A. J., & Winter, S. E. (2018). Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis. *Nature*, *553*(7687), 208–211. <https://doi.org/10.1038/nature25172>



- Zmora, N., Suez, J., & Elinav, E. (2019). You are what you eat: Diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(1), 35–56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>
- Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashardes, S., Kotler, E., Zur, M., Regev-Lehavi, D., Brik, R. B.-Z., Federici, S., Cohen, Y., Linevsky, R., Rothschild, D., Moor, A. E., Ben-Moshe, S., Harmelin, A., Itzkovitz, S., Maharshak, N., ... Elinav, E. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, *174*(6), 1388–1405.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
- Zuo, T., Liu, Q., Zhang, F., Lui, G. C., Tso, E. Y., Yeoh, Y. K., Chen, Z., Boon, S. S., Chan, F. K., Chan, P. K., & Ng, S. C. (2021). Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*, *70*(2), 276–284. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294>



Yoel López Gamboa

Profesional farmacéutico con más de 20 años de experiencia combinando la práctica empresarial, la docencia universitaria y la investigación científica. Posee un Doctorado en Nutrición (2025), Máster en Medicina Bioenergética y Natural (2009) y Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas (2000). Su trayectoria laboral incluye 10 años como Director General de la Empresa Provincial de Farmacias y Ópticas en Holguín, Cuba (2007-2017), donde implementó sistemas de gestión de calidad ISO 9001:2008 y medio ambiente (14000), logró la certificación de los estados financieros durante toda su gestión. Actualmente se desempeña como Profesor Titular en la Universidad Metropolitana en Ecuador (2019-presente), impartiendo cátedras de Farmacología, Bioquímica y Nutrición, y como asesor científico independiente para laboratorios farmacéuticos especializados en nutracéuticos. Su producción científica comprende publicaciones que incluyen artículos en revistas indexadas, libros, capítulos de libro y ponencias en congresos internacionales, además de haber dirigido 10 tesis de grado y posgrado, consolidándose como un profesional reconocido en farmacología, nutrición y medicina natural con impacto tanto en el ámbito académico como empresarial.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-443X>





Cruz Xiomara Peraza de Aparicio

Especialista en Medicina General de Familia y un título de Médico Cirujano, ambos obtenidos en la Universidad de Los Andes (Venezuela), Licenciada en Optometría, Magíster en Educación con mención en Planificación Educativa y un Doctorado en Ciencias de la Educación en la Universidad Bicentenario de Aragua. En cuanto a su experiencia profesional, ha tenido una notable carrera en el sector público, desempeñándose como Médico Especialista en el Ministerio de Sanidad desde 1980 hasta 2007, donde brindaba atención a escuelas, terapia familiar y visitas domiciliarias. También fue Médico Especialista desde 1987 hasta 2016, siendo responsable de informes para incapacidad laboral. Además, ocupó el cargo de Coordinadora-Docente en especializaciones y maestrías, desde 2006 hasta 2012. En el ámbito privado, fue Médico Ocupacional de 2013 a 2016. Ha dirigido proyectos de investigación. Su producción académica es vasta, con numerosas publicaciones que incluyen artículos y capítulos de libros en revistas indexadas, abordando temas como neurociencias, salud ocupacional, estrategias de atención comunitaria, salud ambiental, inteligencia artificial, violencia intrafamiliar y cuidados de enfermería, entre otros. Además, ha sido ponente en múltiples congresos y eventos académicos a nivel nacional e internacional.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-970X>



✦✦ Conocimiento que transforma sociedades
✦✦ Tú inspírate, nosotros publicamos

Probióticos y microbiota humana: Fundamentos científicos y aplicaciones clínicas presenta una visión profunda e innovadora del papel que desempeñan los microorganismos en el equilibrio del cuerpo humano. La obra rompe con la idea tradicional de un organismo aislado y lo redefine como un ecosistema complejo donde la microbiota actúa como un regulador clave de funciones metabólicas, inmunológicas y neurológicas. A lo largo del texto, se desarrolla una clasificación funcional de los probióticos que permite comprender sus múltiples acciones dentro del organismo, destacando su capacidad para proteger, nutrir, comunicar y modular sistemas biológicos. Se enfatiza la interacción constante entre microbiota y hospedero, evidenciando cómo esta relación influye tanto en la salud como en el desarrollo de enfermedades. El libro también explora el impacto clínico de los probióticos en diversas áreas, desde trastornos digestivos hasta alteraciones metabólicas, dermatológicas y mentales. Sin embargo, mantiene una postura crítica al reconocer que los efectos no son universales, sino específicos de cada cepa y dependientes de las características individuales del paciente. Además, se abordan aspectos emergentes como el eje intestino-cerebro, el papel del viroma y la influencia de factores como los ritmos circadianos, ampliando la comprensión del microbioma más allá de las bacterias. La obra resalta igualmente los desafíos científicos y éticos asociados al uso terapéutico de microorganismos. Finalmente, proyecta un futuro prometedor impulsado por tecnologías como la inteligencia artificial y la medicina personalizada, que permitirán diseñar intervenciones más precisas. Este libro no solo informa, sino que invita a replantear la salud como un delicado equilibrio entre el ser humano y su universo microbiano.