



Máster de Especialización Profesional en Farmacia
Especialidad en alimentación y salud

TRABAJO FÍN DE MÁSTER

**AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL PAPEL
DE LA MICROBIOTA EN LAS REACCIONES
ALIMENTARIAS**

Julia Babiano Casasola

Sevilla, 6 de julio de 2023



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FÍN DE MÁSTER

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DEL PAPEL DE LA MICROBIOTA EN LAS REACCIONES ALIMENTARIAS

Tutora: María de Lourdes Moreno Amador

Departamento: Microbiología y Parasitología

Área: Microbiología

Tipología: bibliográfico

RESUMEN

En los últimos años la población que presenta reacciones adversas a los alimentos (RAA) se ha visto incrementada, convirtiéndose en un problema importante de salud pública. Dentro de estas RAA distinguimos las sensibilidades y las intolerancias alimentarias.

La importancia y el papel de la microbiota humana en diversos procesos fisiológicos tales como la estimulación del sistema inmune o el metabolismo y la absorción de nutrientes, ha situado a esta en el eje de numerosos estudios científicos, apoyado de las revolucionarias técnicas de secuenciación disponibles. El objetivo de este Trabajo Fin de Máster ha consistido en la descripción de los avances más recientes del conocimiento del papel que ejerce la microbiota en el padecimiento de las RAA.

Se han realizado diferentes estudios para establecer si existen diferencias en las poblaciones microbianas de pacientes con las alergias más frecuentes en la primera infancia como son la alergia al huevo y a la proteína de leche de vaca, demostrándose en algunos de ellos que existe una disbiosis en los pacientes con estas alergias. Por otro lado, en relación con patologías autoinmunes como la enfermedad celíaca, se ha detectado la presencia de ciertas bacterias con capacidad de metabolizar el gluten y disminuir su alergenicidad. En los pacientes con intolerancia a la lactosa se ha comprobado que la utilización de probióticos, principalmente del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, mejoran de manera significativa los síntomas de esta patología. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor el potencial de la microbiota en el conjunto general de RAA. La prevención de las alergias en la actualidad también se está enfocando mediante la introducción temprana de los alimentos alergénicos. Algunos estudios muestran que esto favorece la adquisición de tolerancia oral y previene los episodios de hipersensibilidad debido principalmente a una estimulación de las células caliciformes. Además, la nutrición tiene un papel fundamental en la configuración de una microbiota determinada por lo que podría estar relacionado también con el establecimiento y desarrollo de patrones microbianos.

Palabras clave: reacciones adversas a los alimentos, microbiota intestinal, alergia, intolerancia, probióticos.

ABSTRACT

In recent years, the population presenting adverse food reactions (AFR) has increased, evolving an important public health problem. We can distinguish two types of AFR, including food sensitivities and food intolerances.

The importance and role of the human microbiota in several physiological processes such as the stimulation of the immune system or the metabolism and absorption of nutrients, has placed microbiota at the center of numerous scientific studies, supported by the revolutionary sequencing techniques available. The aim of this Master's thesis has been to describe the most recent advances in the knowledge of the role of the microbiota in the development of AFR.

Different studies have been carried out to establish if there are differences in the microbial populations of patients with the most frequent allergies in early childhood such as egg allergy and cow's milk protein allergy, demonstrating the existence of a dysbiosis in these allergic patients. On the other hand, in relation to autoimmune pathologies such as celiac disease, the presence of certain bacteria able to metabolize gluten and reduce its allergenicity has been detected. In patients with lactose intolerance, the use of probiotics, mainly of the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* genus, has been shown to significantly improve the symptoms of this pathology. However, more studies are needed to better understand the potential of the microbiota in the overall RAA set. The early allergenic food's introduction is also currently being approached to allergy prevention due to some studies show that the acquisition of oral tolerance prevents hypersensitivity episodes by the stimulation of goblet cells. In addition, nutrition plays a fundamental role in the configuration of microbiota and therefore, could be related to the later establishment and development of microbial patterns.

Keywords: adverse food reactions, gut microbiota, allergy, intolerance, probiotics.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Reacciones alimentarias.....	5
1.1.1. Sensibilidades alimentarias	6
1.1.2. Intolerancias alimentarias	9
1.2. Concepto de Microbiota y microbioma.....	10
1.3. Perfiles microbianos asociados al tipo de alimentación.....	12
1.3.1. Macronutrientes	13
1.3.2. Micronutrientes	14
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGÍA.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1. Perfil microbiano y reacciones adversas alimentarias.....	18
4.1.1. Alergia al huevo.....	19
4.1.2. Alergia a la proteína de la leche de vaca.....	22
4.1.3. Enfermedad celíaca	26
4.1.4. Intolerancia a la lactosa.....	30
4.2. Exposición temprana a los alérgenos	34
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	36

ÍNDICE ABREVIATURAS

AA: alergia alimentaria clásica

CMA: alergia a la proteína de la leche de vaca

EC: enfermedad celíaca

EoGD: enfermedades gastrointestinales eosinofílicas

EoE: esofagitis

EHCF: fórmulas de caseína extensamente hidrolizada

IgE: inmunoglobulina E

IA: intolerancias alimentarias

IL: intolerancia a la lactosa

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG

RAA: reacción adversa a un alimento

RA: reacciones autoinmunes

SA: sensibilidades alimentarias

1. INTRODUCCIÓN

La mayor carga antigénica a la que se ve sometido el sistema inmunitario en nuestra vida procede de los alimentos ingeridos que se estiman en unas 50 toneladas a lo largo de la vida (informe del consumo alimentario en España del año 2021). Sin embargo, el comportamiento de los individuos ante la alimentación depende de distintos tipos de factores entre los que se encuentran los biológicos, psicológicos y ambientales (Espinoza et al., 2021).

En condiciones normales, la respuesta de nuestro sistema inmune tras la ingesta de alimentos es de tolerancia, es decir, cuando un alimento está en correctas condiciones higiénico-sanitarias las personas pueden ingerirlo sin sufrir ningún tipo de efecto adverso para la salud. En la actualidad, se estima que alrededor de un 20% de la población mundial sufre algún tipo de reacción adversa tras la ingesta de alimentos, pudiendo estar causada por uno o por varios componentes de este (Zugasti, 2019).

1.1 Reacciones alimentarias

Una reacción alimentaria o reacción adversa a un alimento (RAA) es cualquier contacto, ingesta o inhalación de este, su derivado o componente que pueda ocasionar una respuesta clínica anormal en el paciente. Existen dos tipos de RAA, las sensibilidades o las intolerancias, en función de si participa el sistema inmune o no en el desarrollo de la reacción (**Figura 1**) (Ruiz et al., 2018; Caminero A, 2021).

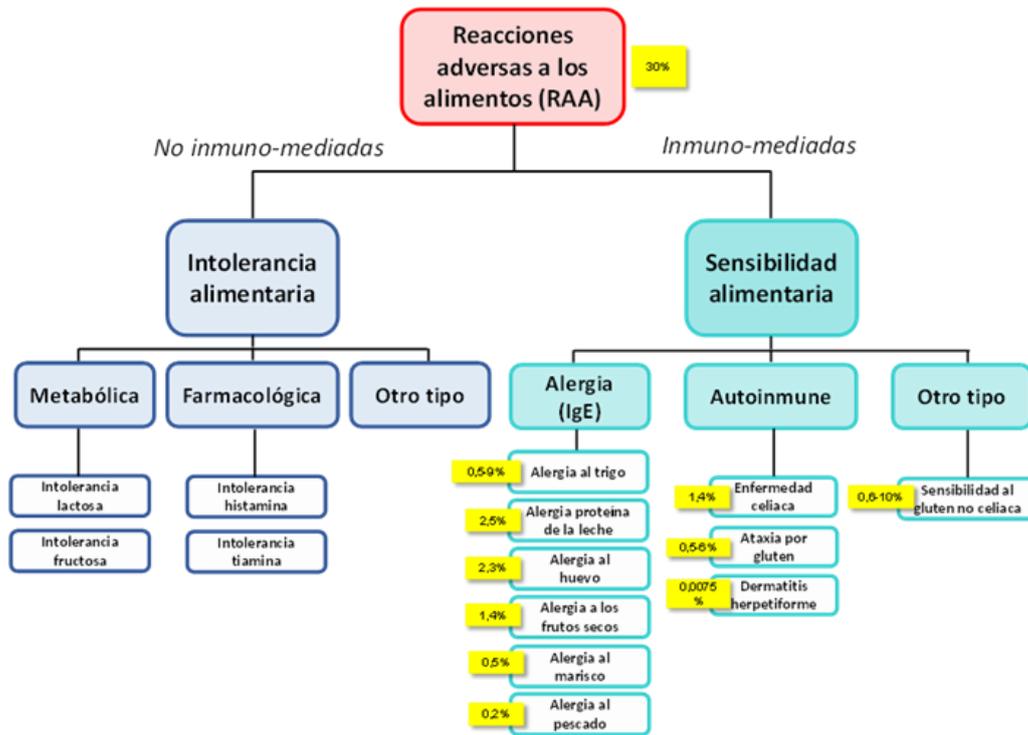


Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a los alimentos (adaptada de Caminero et al., 2021).

1.1.1. Sensibilidades alimentarias

Son reacciones alimentarias adversas en las que está implicado el sistema inmune. Las SA pueden clasificarse a su vez en: alergia alimentaria clásica, autoinmune u otro tipo (Caminero A, 2021). Los síntomas clínicos de las SA varían en función del grado tanto de exposición al antígeno y del paciente, pudiendo sucederse desde síntomas leves hasta otros más graves que incluso pueden llegar a causar la muerte del paciente. En la **Tabla 1** se resumen algunos de los síntomas observados que han sido clasificados en función del aparato o sistema al que afectan (Plaza-Martín, 2016; Yu et al., 2016).

Tabla 1. Síntomas clínicos de las alergias alimentarias según los órganos asociados
(Elaboración propia).

Órgano	Síntomas
Aparato gastrointestinal	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, prurito oral, etc.
Piel	Urticaria, eritema, prurito, angioedema
Oculares	Prurito, lagrimeo, eritema conjuntival
Aparato respiratorio	Superior: rinitis, estornudos, congestión nasal, ronquera, tos seca Inferior: opresión torácica, tos, sibilancias, disnea, inflamación
Aparato cardiovascular	Hipotensión, taquicardia, pérdida de la consciencia

Alergia alimentaria clásica (AA):

Es una reacción de tipo patológico asociada o mediada por una respuesta del sistema inmunológico de tipo específico, en concreto, a través de la inmunoglobulina E específica (IgE). En la mayoría de los casos están ocasionadas por alérgenos de naturaleza proteica que en condiciones normales son inocuos en personas sanas, sin embargo, en estos pacientes el sistema inmune los detecta como elementos antigénicos desencadenando la respuesta del sistema inmune (Plaza-Martín, 2016; Yu et al., 2016; Sur et al., 2021). La principal característica de esta enfermedad es que los síntomas aparecen de forma inmediata, tras la ingesta del alimento o dentro de las 2 primeras horas. En este caso, los síntomas clínicos que presentan los pacientes son muy variados y afectan al tracto gastrointestinal (vómitos, dolor abdominal, etc....) así como se manifiestan síntomas extra gastrointestinales (angioedema, urticaria, síntomas respiratorios tanto de vías altas como vías bajas, síntomas cardiovasculares) e incluso anafilaxia, por lo que pueden llegar a ser mortales (Gargano et al., 2021).

Las alergias alimentarias suelen manifestarse en la durante los primeros meses de vida del paciente, destacándose un pico alrededor del primer año (Plaza-Martín, 2016). Existen distintos alérgenos alimentarios siendo 8 de ellos los responsables del 90% de

reacciones alérgicas alimentarias: leche, cacahuetes, pescados, frutos secos, huevo, trigo, mariscos y soja (Gargano, 2021).

Además de la alergia IgE mediada, se han descrito otras sensibilidades que presentan la misma fisiopatología que estas pero que no están mediadas por IgE aparentemente, ya sea porque los niveles son tan bajos que no pueden ser detectados o porque no se produzca (Caminero, 2021).

Reacciones autoinmunes (RA):

Los síntomas aparecen de forma tardía, lo que dificulta el diagnóstico, siendo principalmente de tipo digestivo (Gargano, 2021). dentro de este grupo encontramos a 3 patologías principalmente la **enfermedad celíaca (EC)**, **la ataxia por gluten y la dermatitis herpetiforme** (Caminero, 2021). La EC es una de las más importantes dentro de esta categoría y se produce como consecuencia de una sobreproducción de células Tipo CD-4 desencadenada por la ingesta de cereales que contienen gluten como el trigo, centeno, cebada y ciertas variedades de avena. La prevalencia de esta enfermedad es mayor en pacientes que presentan los genes del complejo mayor de histocompatibilidad tipo DQ2 o DQ8 (Caminero, 2021).

Otro tipo:

Se trata de una condición clínica compleja y poco frecuente, en la que la sensibilidad alimentaria está desencadenada por un componente mediado por IgE que se integra con mecanismos mediados por las células T y que se caracteriza por la infiltración de eosinófilos sobre todo en el tracto gastrointestinal. El conjunto de patologías que presentan este complejo mecanismo recibe el nombre de enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EoGD), pudiendo destacar la **esofagitis (EoE)**, **gastritis**, **gastroenteritis y colitis eosinofílica** (Gargano et al., 2021).

1.1.2. Intolerancias alimentarias

Son también conocidas como hipersensibilidad alimentaria no alérgica, son un tipo de reacción adversa alimentaria en el que no hay participación del sistema inmune. A diferencia de las alergias, estas reacciones alimentarias tienden a ser dosis-dependiente, es decir, cuanto mayor es la cantidad de alimento ingerido más graves son los síntomas. Los síntomas son principalmente de tipo digestivo, dolor y distensión en la zona abdominal, flatulencia, meteorismo, diarrea, etc (Gargano et al., 2021). Se clasifican en 3 categorías: metabólica, farmacológica y reacciones indeterminadas.

Intolerancia metabólica:

Se trata de una incapacidad del cuerpo de metabolizar ciertas sustancias, como hidratos de carbono, proteínas o lípidos. Esto se debe a una deficiencia enzimática, por lo que el origen de estas patologías es genético. Los síntomas más frecuentes son de tipo gastrointestinal, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc. Un ejemplo es la **intolerancia a la lactosa (IL)** que es causada por un déficit de la enzima lactasa. Esta enzima es la encargada de metabolizar el disacárido lactosa, obteniéndose galactosa y glucosa. En este caso, esta patología es rara en recién nacidos, presentándose cantidades de esta enzima suficientes como para el normal metabolismo del disacárido, sin embargo, a medida que los seres humanos crecen disminuyen los niveles de síntesis de esta enzima. El origen de esta patología puede deberse también a una gastroenteritis de tipo vírico, como consecuencia de padecer celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal u otras patologías que afecten a la mucosa del intestino delgado (Gargano et al., 2021).

Intolerancia farmacológica:

Son ocasionadas por los productos químicos que contienen los alimentos, ya que estos pueden presentar actividad farmacológica. Pueden ser productos químicos naturales, como los salicilatos y las aminas biógenas, o aditivos alimentarios, como el glutamato, la cafeína y los sulfitos. Los síntomas más comunes son angioedema y urticaria crónica, siendo menos frecuentes el dolor de cabeza, sofocos, hipotensión, asma y síntomas gastrointestinales. El inicio de los síntomas no es inmediato, pueden tardar varias horas,

su persistencia es bastante prolongada y el paciente presenta serología IgE negativa (Lomer, 2015; Gargano et al., 2021). Un ejemplo es la **intolerancia a la histamina**.

Reacción de tipo indeterminadas:

Se encuadran todas aquellas reacciones alimentarias no inmunomediadas en las que no es posible identificar las causas de por qué un alimento no es asimilado correctamente por el organismo (Zugasti, 2009).

1.2. Concepto de Microbiota y microbioma

Los términos microbiota y microbioma se utilizan indistintamente en muchas ocasiones, aunque su significado es diferente. La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan en el interior o en la piel de los seres humanos y animales y comprende una amplia variedad de microorganismos entre los que se incluyen las bacterias, hongos, arqueas, protozoos y virus (Milani et al., 2017). Sin embargo, el concepto de microbioma comprende a la comunidad microbiana característica que ocupa un hábitat bien definido y a los genes del conjunto de microorganismos (Berg et al., 2020).

Tanto la microbiota como el microbioma, en condiciones normales, ejercen un efecto beneficioso para la salud del hospedador, por lo tanto, presentan una relación simbiótica. La composición, cantidad, variedad y viabilidad son factores dinámicos. Los factores más influyentes son principalmente la dieta, el estilo de vida, el entorno externo, incluyendo los factores ambientales, el estado de salud y enfermedades y el uso de medicamentos, como por ejemplo los antibióticos (El-Sayed et al., 2021). Se conoce como disbiosis al desequilibrio entre los microorganismos protectores y los patógenos del huésped (Chibbar, Dieleman, 2019).

Los probióticos son microorganismos vivos que administrándose en cantidades adecuadas ejercen un efecto beneficioso para la salud del huésped, por ello, se utilizan para prevenir o incluso tratar algunas afecciones médicas (Gingold-Belfer et al., 2020).

Se sabe que la mayor carga de microorganismos se sitúa a nivel del intestino, constituyendo lo que se conoce como microbiota intestinal (Bibbò et al., 2016). Algunos estudios sugieren que alteraciones de la composición tanto cuantitativa como cualitativa de la microbiota gastrointestinal están relacionadas con el desarrollo de distintos tipos de patologías digestivas como la enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y síndrome metabólico, autismo o diabetes mellitus entre otras (Dáversa et al., 2013; Bibbò et al., 2016; Li, Zhou, 2016).

La microbiota del tracto gastrointestinal es muy compleja y diferente en función de la región de este ya que puede verse afectada por el distintos parámetros fisicoquímicos como el pH, la temperatura, pero también por la presencia o ausencia de determinados nutrientes y, por ello, por la dieta (Ottman et al., 2012; Milani et al., 2017).

Entre las funciones de la microbiota intestinal destaca la digestión, el metabolismo, absorción y transformación de macronutrientes que no han sido digeridos con anterioridad, obteniendo compuestos bioactivos para el ser humano, es decir, estos microorganismos descomponen la matriz alimentaria con el fin de liberar nutrientes. Por otra parte, podríamos considerar la microbiota como una pieza fundamental de defensa del organismo, ya que evita la colonización por parte de microorganismos patógenos (Milani et al., 2017; Berding et al., 2021).

Entre los principales métodos utilizados para el estudio de la composición de la microbiota intestinal encontramos el análisis de muestras de heces, sistemas de cultivo, biopsias duodenales, secuenciación de nucleótidos, estudio de organismos que se utilizan como modelos y la microscopia electrónica de barrido y de transmisión (Caio et al., 2020).

Los avances tecnológicos en el campo de la bioinformática y secuenciación han permitido un mayor conocimiento sobre los microorganismos presentes en nuestro organismo. La composición de la microbiota intestinal es muy variada entre los que se han encontrado los filos *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*. Sin embargo, el 70-90% de la microbiota del intestino de un adulto sano está formado por los filos *Firmicutes* y *Bacteroides*. Aunque en el intestino humano se han descubierto más de 1.000 especies

de bacterias diferentes, como promedio existen unas 160 especies diferentes en la microbiota intestinal de cada individuo (Caio et al., 2020; Berding et al., 2021).

En el estudio realizado por Bork y colaboradores, se estableció una clasificación de la microbiota intestinal en tres ecosistemas bacteriológicos, en función de la forma de obtener energía. El enterotipo I es *Bacteroides*, el enterotipo II es *Prevotella* y el tercer enterotipo que es *Ruminococcus*. La forma de obtención de energía del enterotipo I es a través de la glucólisis y la vía de las pentosas fosfatos, es decir, a partir de hidratos de carbono, mientras que los enterotipos II y III la obtienen de la degradación de las glucoproteínas (Caio et al., 2020).

En el intestino de un recién nacido encontramos principalmente bifidobacterias aunque la composición varía en función de la alimentación del bebé, si es lactancia materna o leche de fórmula. A partir del tercer año de vida, la composición de la microbiota se asemeja más a la del adulto, siendo en el segundo año de vida cuando se establece el microbioma intestinal adulto. Del mismo modo, la composición de la microbiota en el anciano es distinta a un adulto sano, caracterizándose principalmente por una disminución de la diversidad de especies (Biagi et al., 2010; Domínguez-Bello et al., 2010; Chibbar, Dieleman, 2019; Ottman et al., 2012; Berding et al., 2021).

1.3. Perfiles microbianos asociados al tipo de alimentación

La dieta es uno de los principales factores que determina la composición y actividad de la microbiota gastrointestinal tal y como se ha descrito previamente. Por tanto, a continuación, se detalla cómo afecta cada nutriente al crecimiento de determinadas especies bacterianas.

Los hábitos dietéticos también influyen en los enterotipos comentados en el apartado anterior. El enterotipo II predomina en las personas africanas, ya que su dieta es baja en grasas y proteínas de forma general, mientras que *Bacteroides* es más abundante entre los europeos, que presentan una dieta más rica en grasas y proteínas (Caio et al., 2020).

1.3.1. Macronutrientes

Los cambios en las proporciones, cantidades y tipos de macronutrientes consumidos pueden tener un impacto significativo en la composición de la microbiota, ya que ciertos microbios prosperan con el consumo de macronutrientes específicos, lo que resulta en un aumento de su presencia en el intestino (Berding et al., 2021).

- **Fibra alimentaria:** está compuesta por polímeros de carbohidratos que son indigeribles para el ser humano, pero que puede ser utilizada por los microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal del huésped promoviendo un efecto beneficioso para la salud. Una dieta elevada en fibra desencadena un aumento de la diversidad de bacterias beneficiosas para el huésped (Berding et al., 2021). Estudios recientes han demostrado que los betaglucanos que contienen algunos productos integrales promueven el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en los seres humanos (De Angelis et al., 2015). Por su parte, la fibra intacta favorece el crecimiento de *Actinobacteria* y *Clostridium* entre otros (Vanegas et al., 2017).
- **Hidratos de carbono:** el consumo de almidón aumenta de forma significativa los niveles de *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Eubacterium* (Alfa et al., 2018).
- **Lípidos:** los ácidos grasos se absorben principalmente en el intestino delgado y ejercen como condicionante para el desarrollo de microorganismos. El impacto de los lípidos en la microbiota intestinal son el grado de saturación y la longitud de la cadena de los ácidos grasos (Berning et al., 2021). En relación con el grado de saturación, el consumo de una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados, como el omega 3, estimula el crecimiento de microorganismos que son beneficiosos para el funcionamiento del organismo, además de aumentar la biodiversidad del microbioma (bacterias del género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Roseburia* y *Lachnospira*) (Menni et al., 2017). Sin embargo, dietas ricas en ácidos grasos saturados se han relacionado con un aumento de las bacterias con función proinflamatoria, como es el caso de *Bilophila wadsworthia* (Devkota et al., 2012). Con respecto a la longitud de la cadena, los ácidos grasos de cadena media (7-12 átomos de carbono) promueven un aumento de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Prevotella* así como disminuyen la

abundancia de bacterias patógenas como *Helicobacter* y *Clostridium* en estudios realizados en animales. El consumo de ácidos grasos de cadena larga provoca una disminución de los géneros *Bacteroides*, *Lactococcus* y *Coprococcus* entre otras (Zhou et al., 2017; Machate et al., 2020).

- **Proteínas:** la fuente de obtención, la concentración y el equilibrio de aminoácidos presente en la estructura proteica son los factores que determinan la composición y abundancia de microbios. Las proteínas de origen animal afectan de forma más significativa a la composición microbiana del intestino que las proteínas de origen vegetal (David et al., 2014). Se ha demostrado que el consumo de proteínas animales promueve el desarrollo de bacterias potencialmente perjudiciales, como *Streptococcus*, *Enterococcus* o *Escherichia*. Por el contrario, la proteína vegetal estimula el desarrollo de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, consideradas cepas beneficiosas, y disminuye la cantidad de bacterias patógenas como *Clostridium* y *Bacteroides* (David et al., 2014; Tomova et al., 2019).

1.3.2. Micronutrientes

- **Polifenoles:** son un grupo muy variado de micronutrientes, dentro de los cuales podemos distinguir los flavonoides (antocianos, isoflavonas, flavanonas, etc.) y los no flavonoides (taninos, lignanos y estilbenos). Los compuestos fenólicos, en general, se encuentran principalmente en la fruta y verdura, frutos secos, aceite de oliva virgen extra, vino tinto, té verde entre otros alimentos. Una elevada proporción de polifenoles no son absorbidos, por ello, son sustratos susceptibles del metabolismo microbiano. El consumo de polifenoles se ha relacionado con numerosos efectos beneficiosos para la salud debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras (Duenas et al., 2015; Berning et al., 2021).

Este grupo de micronutrientes han demostrado comportarse de forma similar a un prebiótico siendo responsables de un aumento de los lactobacilos y las bifidobacterias, que son cepas de bacterias beneficiosas, del mismo modo, son

responsables de la reducción de bacterias patógenas como cepas del género *Clostridium* (Redondo-Useros et al., 2020).

El consumo de polifenoles específicos se ha asociado al desarrollo de microorganismo específicos. Por ejemplo, el consumo de vino tinto, rico en el estilbeno resveratrol, se ha relacionado con un aumento en la abundancia y diversidad alfa de la microbiota intestinal, como la bacteria *Barnesiella* (Le Roy et al., 2020).

- **Vitaminas y minerales:** son micronutrientes esenciales para el correcto funcionamiento del organismo. Algunas vitaminas pueden ser sintetizadas por la microbiota intestinal, como por ejemplo la vitamina K o la B12. La mayor parte de las vitaminas y minerales son absorbidas en el tracto gastrointestinal superior, por lo que solo pequeñas cantidades van a llegar al colon (Berning et al., 2021).

Con la información que disponemos actualmente, no es posible establecer conclusiones claras acerca de la influencia de las vitaminas sobre la microbiota gastrointestinal (Berning et al., 2021).

2. OBJETIVOS

El incremento desmedido de las reacciones adversas producidas por los alimentos durante las últimas décadas lo convierte en uno de los principales problemas de salud pública actuales por lo que se ha incrementado el interés del sector sanitario en la búsqueda de factores que puedan prevenir, mejorar o tratar este tipo de patologías.

Dado que la microbiota juega un papel fundamental en el correcto desarrollo de las funciones fisiológicas, en el mantenimiento y activación del sistema inmune y en numerosos procesos que aún se desconocen con exactitud, se ha convertido en el eje central de numerosas investigaciones. El objetivo general de este trabajo Fin de Máster ha consistido en la descripción de los avances en el conocimiento del papel de la microbiota en las reacciones alimentarias. Esto se ha llevado a cabo mediante una serie de objetivos específicos:

1. Definición de la clasificación más actual los tipos de reacciones alimentarias que existen.
2. Diferenciar los conceptos de microbioma y microbiota.
3. Descripción de los perfiles microbianos asociados al tipo de alimentación y comprender la relación entre las reacciones alimentarias con mayor importancia y prevalencia y la microbiota existente.
4. Revisión de las estrategias innovadoras como vía terapéutica en ciertas reacciones alimentarias.

3. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este Trabajo Fin de Máster se han realizado consultas a través de: Pubmed, Google Scholar, Elsevier, ScienceDirect, Web of Knowledge. También se han consultado libros y publicaciones del catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, así como páginas web de sociedades científicas, páginas web de organismos oficiales.

Para seleccionar los artículos se estableció como criterio de inclusión una fecha posterior o igual al año 2012. Los términos utilizados fueron: “reacciones alimentarias”, “alergias”, “intolerancias”, “microbiota”, “reacciones autoinmunes”.

La búsqueda comenzó con la palabra más general “reacción alimentaria” obteniendo 233 resultados que tras aplicar el filtro “free full text” los resultados se redujeron a 98. Tras conseguir información suficiente sobre las reacciones alimentarias nos centramos en las alergias alimentarias, obteniendo 68 resultados y tras aplicar el filtro “free full text” se obtuvieron 24 resultados. Otra de las palabras claves utilizadas para la búsqueda de información fue “intolerancia”, tras la que se obtuvieron 60.646 resultados. Al aplicar el filtro “free full text” los resultados se redujeron a 21.341. Para intentar acotar la búsqueda se utilizó como palabra clave “food intolerance” que filtrando se obtuvieron 1717 resultados. Para intentar correlacionar la microbiota con estas patologías, se introdujo este término en combinación con las anteriores y, de forma específica, centramos la búsqueda en la alergia al huevo, obteniendo en esta búsqueda conjunta 45 resultados, también en la alergia a la proteína de la leche, obteniendo en este caso 170 resultados, en la enfermedad celiaca, obteniendo un total de 234 resultados. En el caso de la intolerancia a la lactosa, se obtuvieron 34 resultados. El último apartado del trabajo centrado en la exposición temprana de alérgenos, las palabras clave que se utilizaron fueron “prevention food allergy” obteniendo 6.744 resultados. Tras aplicar los filtros se redujeron a tan solo 1.217.

Como consecuencia de la diversa cantidad de información obtenida en la búsqueda, se han aplicado una serie de criterios para la evaluación y selección:

- Priorizar aquellos artículos provenientes de fuentes de elevado reconocimiento.
- Tener en cuenta el número de veces que han sido citados los artículos científicos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Perfil microbiano y reacciones adversas alimentarias

Existen estudios que han demostrado la existencia de una relación entre las variaciones de las cepas bacterianas que componen la microbiota intestinal en la infancia con un aumento en el riesgo de padecer alergias a lo largo de la vida del paciente, entre ellas las alergias alimentarias (Caminero, 2021).

En un estudio realizado por Savage y col. (2018) se determinó la asociación de las RAA y el microbioma. Para ello tomaron muestras de heces de 216 niños (3-6 meses) que formaban parte de un ensayo de intervención de altas dosis de vitamina D administradas a las madres durante el embarazo. Cuando los niños cumplieron 3 años, se recogió de nuevo muestras de cada uno de ellos y se analizó la IgE sérica específica para los alérgenos alimentarios más frecuentes: leche, trigo, huevo, soja, nuez y maní. Adicionalmente, se realizaron cuestionarios presenciales y/o telefónicos cada 3 meses después del nacimiento. Del total de los pacientes analizados, 85 presentaron sensibilización alimentaria y 14 niños alergia alimentaria. En relación con el análisis del microbioma, 4 géneros se asociaron de forma significativa con la sensibilización alimentaria: *Dorea*, *Haemophilus*, *Clostridium* y *Dialister*, y, por otro lado, 4 géneros se asociaron de forma significativa con la alergia alimentaria: *Lactococcus*, *Citrobacter*, *Dorea* y *Oscillospira*. Por tanto, como conclusión principal de este estudio destaca la reducción de microorganismos pertenecientes al género *Dorea* tanto en los microbiomas de pacientes que padecieron posteriormente sensibilización alimentaria, como en los que presentaron alergia alimentaria, sugiriéndose que puede proteger o promover contras las reacciones adversas a los alimentos.

A continuación, se describen y discuten otros estudios en humanos realizados específicamente en patologías muy frecuentes en la primera infancia como por ejemplo en la alergia al huevo y en la alergia a la proteína de leche de vaca, así como en la celiaquía cuya prevalencia está aumentando en los últimos años.

4.1.1. Alergia al huevo

La alergia al huevo es considerada la primera causa de alergia en la infancia, con una prevalencia de 1,3-1,6% (Savage y Johns, 2015; Anagnostou, 2021). En la clara del huevo encontramos la mayor parte de las proteínas que actúan como antígenos. El principal alérgeno de la clara es el ovomucoide, que es termoestable, por esta razón, mantiene el poder alergénico, aunque el alimento se someta a cocción. Por el contrario, la ovoalbúmina es termolábil (Mathew y Pflieger, 2022). Sin embargo, la alergia a la yema de huevo que contiene alfa-livetina es más común en personas adultas (Dona y Suphioglu, 2020).

La alergia al huevo aparece durante el primer año de vida en la mayoría de los casos y, es frecuente que se resuelva al final de la infancia, siendo la edad media de resolución de esta reacción alérgica los 9 años (Savage y Johns, 2015; Dona y Suphioglu, 2020).

Dado que no existe ninguna cura temporal o permanente para las alergias, el tratamiento principal al tratarse de una reacción alérgica se basa en la estricta eliminación del huevo de la dieta del paciente. La alergia al ovomucoide suele ser persistente, por el contrario, a la ovoalbúmina suele ser transitoria, que se resuelve al final de la infancia (Anagnostou, 2021).

Aunque aún se dispone de poca literatura científica al respecto, diferentes estudios han intentado establecer la relación existente entre la microbiota de pacientes que sufren alergia al huevo respecto a los sanos:

- En un estudio utilizando la técnica de secuenciación del ARNr 16S realizado en heces de 141 niños de entre 3 y 16 meses de edad que padecían alergia al huevo se observó que estos presentaban una composición de la microbiota intestinal diferente a los controles. Se observó un aumento de microorganismos pertenecientes a los filos *Firmicutes* y *Verrucomicrobia* y una abundancia de las especies *Lactococcus* y *Ruminococcus*. Por el contrario, la bacteria *Leuconostoc* estaba enriquecida en el grupo control. En los pacientes con alergia al huevo la diversidad alfa era mayor, tanto en riqueza como en uniformidad (**Figura 2**) (Fazlollahi et al., 2018).

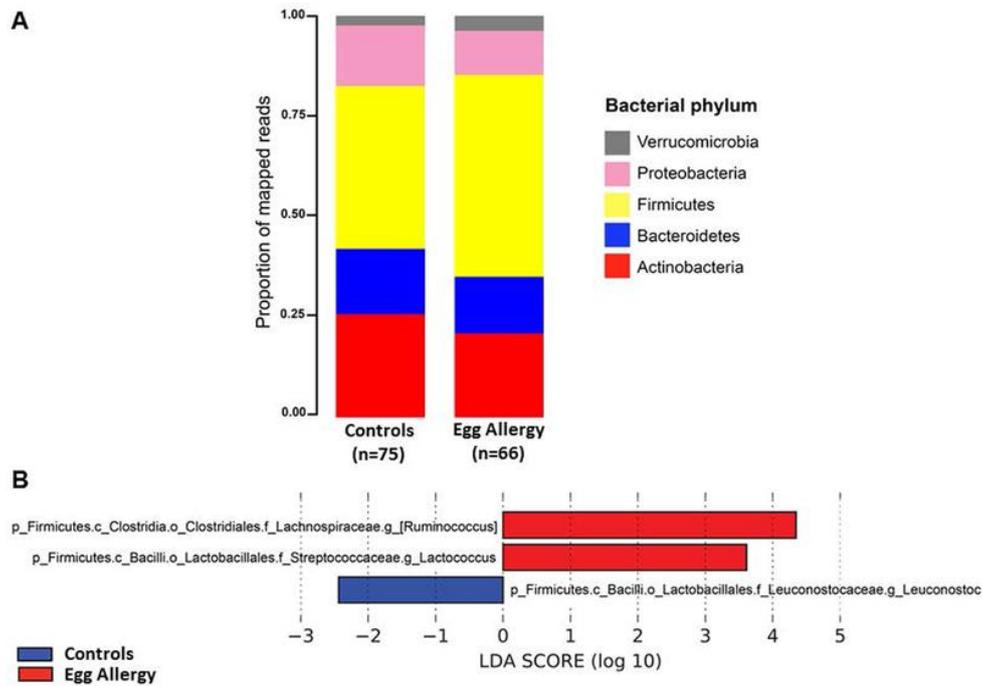


Figura 2. Comparativa de la composición de la microbiota intestinal en los pacientes alérgicos al huevo vs grupo control (Fazlollahi et al., 2018).

Por otro lado, se seleccionaron niños sensibilizados al huevo pero que no padecía la enfermedad y se analizaron las heces, observándose un aumento de especies pertenecientes a los géneros *Roseburia* y *Faecalibacterium* con respecto al grupo control. Del mismo modo que ocurría con los alérgicos, presentaron una mayor diversidad alfa (Fazlollahi et al., 2018).

Dado que la microbiota intestinal participa en numerosos procesos metabólicos, en este trabajo se determinó si alguna ruta o vía metabólica presentaba diferencias entre las personas con alergia al huevo y los individuos sanos y se observó que solo la vía del metabolismo de las purinas se veía afectado, con una disminución de esta ruta en las personas con alergia al huevo (Fazlollahi et al., 2018).

- Un trabajo realizado en el año 2021 se centró en la búsqueda mediante secuenciación de ARNr 16S de las bacterias encargadas de la producción de ácido butírico de la microbiota en pacientes con la alergia al huevo dado que el ácido butírico que es un ácido graso de cadena corta tiene como función inducir la maduración de las

células T reguladoras (Tregs), que son las encargadas de evitar respuestas exageradas del sistema inmune y de ahí su relación con la alergias alimentarias. En este estudio se recogieron muestras de heces de un total de 18 niños que padecían alergia al huevo y de 22 controles que estaban libres de alergia. Los resultados mostraron que el grupo que padecía alergia presentaba una menor diversidad de especies y, además, la presencia de enterobacterias fue mayor que en el grupo control. Por su parte, estos pacientes presentaban menor cantidad de Lactobacillales que el grupo control. Con respecto a las bacterias productoras de ácido butírico, se observó una menor proporción en el grupo alergia que en el control, por lo tanto, menor cantidad de este ácido, que se correlaciona con una menor cantidad de células Treg circulantes (Yamagishi et al., 2021).

- Otro estudio muy reciente relaciona la diversidad dietética durante la primera infancia con la variedad de la microbiana y con la prevención de futura alergia al huevo en bebés con antecedentes familiares a esta (Lee et al., 2021). La población de estudio consistió en 68 niños con alto riesgo de presentar reacciones alérgicas, por su parte el grupo control contaba con 32 bebés. Los criterios para clasificarlos en uno u otro grupo se basaron en si presentaban o no antecedentes familiares de reacción alérgica, es decir, o bien uno de los padres presentaba un Prick test positivo o síntomas de rinitis alérgica o uno de los padres o hermanos padecía de dermatitis atópica (Lee et al., 2021). Realizaron un seguimiento de los niños desde el nacimiento hasta que cumplieron el primer año de vida. El seguimiento incluyó recopilación de datos mediante cuestionarios estandarizados de la alimentación, teniendo en cuenta la diversidad de grupos de alimentos y de alérgenos alimentarios presentes. Con respecto a la determinación del microbioma, utilizaron técnicas de secuenciación de ARNr 16S bacteriano, además de la reacción a tipo real en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Las muestras utilizadas fueron las heces de los niños a los seis meses de edad (Lee et al., 2021). Del total de muestras analizadas, 8 de los niños con antecedentes clasificados como del grupo de alto riesgo desarrollaron la alergia al huevo y tan solo 1 del grupo control, siendo la alergia al huevo la más prevalente en este estudio, seguida de la alergia a la leche de vaca (Lee et al., 2021).

Los resultados mostraron la relación inversamente proporcional entre el aumento de la diversidad dietética y la aparición de alergia alimentaria en el primer año de vida. Además, la amplia diversidad dietética se relaciona de forma directamente proporcional con la diversidad microbiana. Por otra parte, se comprobó que la introducción temprana del huevo disminuye la prevalencia de la alergia.

4.1.2. Alergia a la proteína de la leche de vaca

La alergia a la leche de vaca (CMA) es una de las RAA más frecuentes en la primera infancia, estimándose una prevalencia en países desarrollados de entre el 0,5-3% al año (Flom y Sicherer, 2019).

La leche de vaca tiene un alto contenido en proteínas (80%), y lactosuero (20%) (Giannetti et al., 2021) y su poder antigénico es debido a su contenido proteico que es entre 2,5%-4,2% mayor que el contenido proteico de la leche humana. La leche de vaca contiene al menos 20 proteínas con potencial alergénico y, en la mayoría de los casos, los pacientes están sensibilizados frente a más de un alérgeno (Pastuszka et al., 2016).

Existen dos tipos de CMA entre los que se encuentran la alergia mediada por IgE (60%) y la alergia no mediada por IgE y mixtas (40%). Dentro de la CMA no mediada por IgE se diferencian diferentes patologías: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de origen alimentario, proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias, síndrome de Heiner y enteropatía inducida por proteínas alimentarias (Burriss et al., 2021).

El eje principal de tratamiento de la CMA se basa en seguir una dieta de eliminación, siguiendo una estricta evitación de la leche de vaca. En el caso de la población infantil, esta se sustituye por fórmulas hidrolizadas (Giannetti et al., 2021).

Del mismo modo que ocurría en el huevo, la leche de vaca presenta algunas proteínas antigénicas que son termolábiles y otras termoestables. Las proteínas del suero, alfa-lactoglobulina y beta-lactoglobulina son termolábiles, por lo que someter a la leche a un proceso de cocción altera la estructura de sus epítopos. Por el contrario, los epítopos de la caseína son termoestables (Giannetti et al., 2021).

Debido a la importancia de la CMA , el estudio de la influencia de la microbiota en el padecimiento de patología está siendo ampliamente estudiado y determinados estudios se han centrado en describir la existencia de un patrón microbiano diferencial en presencia de CMA y sanos:

- En un estudio realizado en lactantes con CMA y sanos se comparó la microbiota fecal. Se recogieron muestras de heces de 92 niños (46 en el grupo control y 46 en el grupo con CMA) con edades comprendidas entre los 2 y los 12 meses, tanto al inicio del estudio como una vez transcurridos 6 meses de la primera muestra. En ambas muestras se observó que los bebés con CMA presentaban un recuento total bacteriano más alto que los lactantes sanos. Tras evaluar la abundancia relativa de grupos bacterianos en cada uno de los grupos de estudio, se encontró que en los pacientes con CMA las cepas *Atopobium cluster* y *Clostridium coccoides* eran más frecuentes que en los pacientes sanos. Además, se reportó un incremento en la concentración de ácidos grasos de cadena corta en las heces de pacientes con CMA (Moriki et al., 2022).
- En un estudio realizado en una población de 226 niños alérgicos a la proteína de la leche de vaca, de entre 3-16 meses de vida, se dividieron según grupos de edad (entre 3-6 meses, 7-12 meses y 13-16 meses) y se estudió la microbiota fecal. Los niños de 3-6 meses y con resolución de la alergia posterior, presentaron en su microbiota microorganismos pertenecientes al filo *Firmicutes* y la clase *Clostridia*, por el contrario, en aquellos pacientes sin resolución de la enfermedad destacaron los géneros *Enterobacter* y *Bacteroidetes* (Bunyavanich et al., 2016). Por otra parte, los pacientes con resolución de la enfermedad a mitad de la infancia presentaron una mayor diversidad bacteriana en su microbiota que aquellos que no consiguieron la resolución de la enfermedad (**Figura 3**). Se examinó además la función del metagenoma, y con respecto a esto se observó una disminución del metabolismo de los ácidos grasos en aquellos bebés que a los 8 años consiguieron resolver la enfermedad (Bunyavanich et al., 2016).

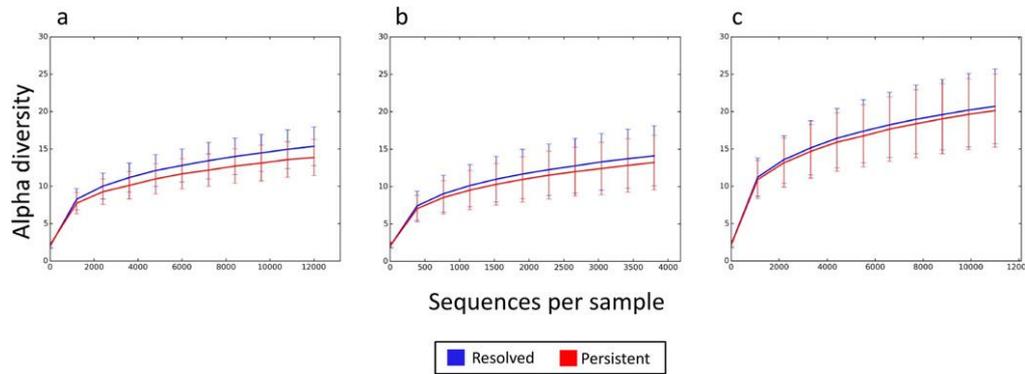


Figura 3. Diversidad alfa bacteriana en los pacientes sujetos de estudio.

Por otro lado, diferentes estudios se han basado en describir la influencia de determinadas especies microbianas administradas en preparados y/o fórmulas en la reversión de la CMA:

- La inclusión de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) en los preparados para lactantes con CMA fue estudiada con el objetivo de determinar la capacidad de este en la prevención de la aparición de manifestaciones alérgicas. Participaron en el estudio 220 niños que presentaban CMA y a los que se dividió en dos grupos de forma aleatoria, uno de ellos para ingestión de fórmulas de caseína extensamente hidrolizada (EHCF) y el otro para ingerir el mismo preparado de EHCF, pero adicionado de LGG. Las revisiones a los niños se realizaron a los 12, 24 y 36 meses de edad y en cada una de estas los pacientes fueron sometidos a un prick test y a provocaciones orales para comprobar el estado de su alergia, así como conocer si habían adquirido o no tolerancia. Entre los resultados de este estudio se observó la capacidad de EHCF + LGG de aumentar la abundancia de géneros bacterianos con capacidad de producir ácido butírico, como *Coprococcus*, *Rosebulia* y *Blautia*, sugiriéndose que el tratamiento con LGG provoca una alteración de la microbiota intestinal y contribuye a la adquisición de tolerancia. Además, la adicción de LGG disminuye el tiempo de adquisición de tolerancia en pacientes con CMA mediada por IgE (Berni et al., 2016).

- Un estudio prospectivo de casos y controles (120 lactantes, 60 con CMA y 60 sanos) realizado para comparar la microbiota fecal entre bebés sanos y con CMA, además, evaluó los cambios en la microbiota fecal tras 6 meses de tratamiento con

fórmula hipoalergénica. Se recogieron las muestras de heces al inicio del estudio y trascurridos 6 meses. En las muestras recogidas al inicio del estudio se observó un aumento significativo de la abundancia de enterobacterias en las heces de lactantes con CMA, sin embargo, trascurridos los 6 meses de exclusión de proteína de leche de vaca de la dieta de estos lactantes, las diferencias se disminuyeron entre los dos grupos de estudio. Se encontraron diferencias significativas en la familia *Lactobacillaceae* con un aumento de representación en los lactantes con CMA y una disminución significativa en la abundancia relativa en *Ruminococcaceae* y *Bifidobacteriaceae* con respecto a los controles sanos como podemos observar en la **Figura 4** (Dong et al., 2018).

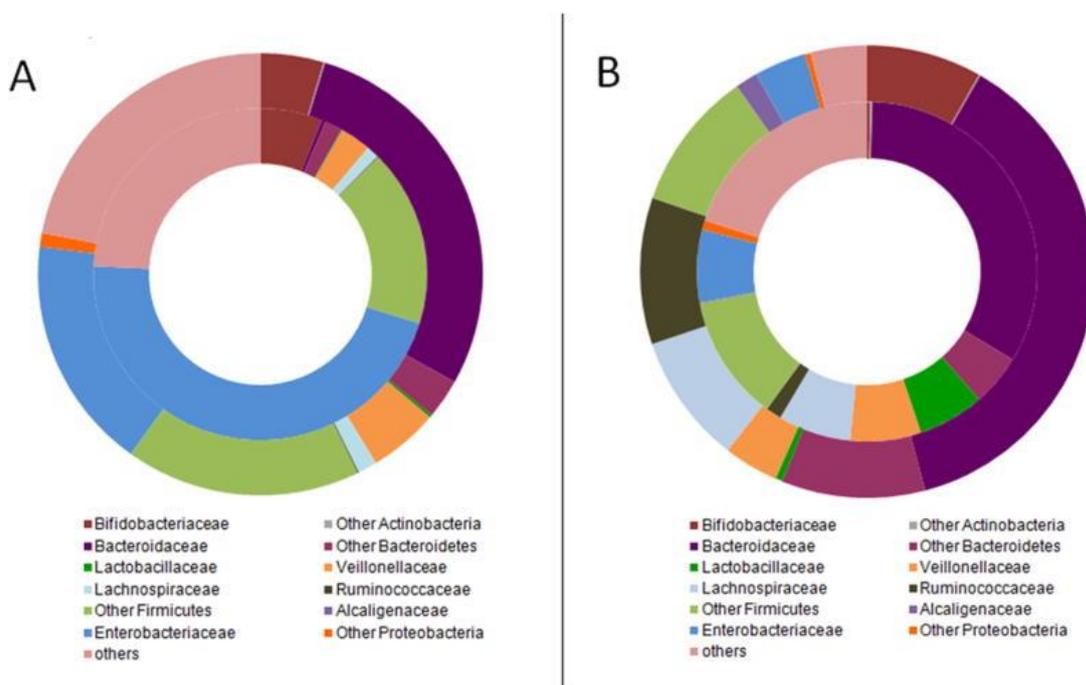


Figura 4. Representación de las familias bacterianas presentes en la microbiota fecal de lactantes, el círculo exterior representa la microbiota de lactantes sanos, el interior lactantes con CMA. A: al inicio del estudio. B: tras 6 meses de seguimiento (Dong et al., 2018).

Por último, existen algunos estudios realizados en ratones a los cuales se les ha realizado un trasplante de la microbiota fecal de bebés con CMA y de controles sanos para ver las diferencias en la protección contra las reacciones de tipo anafiláctico a alérgenos presentes en la leche de vaca:

- En el año 2019 Feehley y colaboradores estudiaron en ratones gnotobióticos la influencia de la composición microbiana de las heces de 8 bebés humanos, 4 sanos y 4 que padecían CMA. Se observó en este estudio que los ratones colonizados con heces de bebés sanos presentaban protección contra las reacciones de tipo anafiláctico a un alérgeno presente en la leche de vaca y se encontró que la microbiota estaba enriquecida con microorganismos de la clase *Clostridia* y *Lachnospiraceae*. Dentro de esta familia, la especie más abundante fue *Anaerostipes caccae* (Feehley et al., 2019).

4.1.3. Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es una patología crónica, multisistémica de carácter autoinmune, que se desencadena tras la ingesta de gluten en individuos que presentan predisposición genética. La prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial oscila entre el 1 al 1,5% (Caio et al., 2020).

El tratamiento de esta patología consiste en llevar a cabo una dieta exenta de gluten, por lo tanto, eliminar de la dieta los cereales que lo contienen como son el trigo, cebada, centeno y avena, así como la frecuente contaminación cruzada con estos cereales (Caio et al., 2019).

Se sabe que el gluten es metabolizado por 35 especies bacterianas, en concreto 144 cepas tienen la capacidad de hacerlo. La ausencia de digestión total del gluten genera la presencia de péptidos inmunogénicos que interactúan tanto con el epitelio como con la mucosa del intestino. En el microbioma intestinal encontramos algunas especies bacterianas encargadas del metabolismo de las proteínas del gluten, como por ejemplo *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus* (Bascuñán et al., 2020).

Se han llevado a cabo diferentes estudios para analizar si las diferencias en la microbiota de las personas sanas y de los que padecen EC es diferente:

- Se ha descrito que la microbiota de las personas que padecen EC se caracterizan por poseer un número de bacterias totales superior a la población sana, además de que poseen una menor presencia de bacterias consideradas beneficiosas para la salud, como por ejemplo *Firmicutes*, *Bifidobacteria* o *Lactobacillus*, según muestran varios estudios.

Este estado de disbiosis se resuelve tras la eliminación del gluten de dieta del paciente (Bascuñán et al., 2020; Caio et al., 2020).

- Algunos estudios han observado que la lactancia materna se asocia con un efecto protector frente a la EC ya que los bebés amamantados presentan un mayor contenido en *Clostridium leptum*, *Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum* que los bebés que habían tomado leches de fórmula. De la misma forma, se ha asociado el parto por cesárea de elección un factor de riesgo, debido a que durante el parto vaginal el bebé adquiere la microbiota de la vagina de su madre (Chibbar y Dieleman, 2019).

De forma inicial, se observó una mayor presencia de bacterias en bastón en los pacientes con celiaquía. Tras realizar numerosos estudios en heces y en biopsias se comprobó que eran las bacterias Gram negativas quienes estaban presentes en mayor proporción en estos pacientes que en individuos sanos, algunos ejemplos son *Bacteroides*, *Clostridium* y *Escherichia coli* (Chibbar, Dieleman, 2019).

- En un estudio se evaluó a través de biopsias duodenales la relación existente entre la presencia de síntomas gastrointestinales persistentes en pacientes celíacos y la microbiota intestinal. Los resultados indicaron que los pacientes EC y síntomas persistentes presentaban un aumento de la colonización de la microbiota por el filo *Proteobacteria*, siendo baja la representación de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Además, observaron que los pacientes inicialmente sintomáticos que fueron tratados con una dieta sin gluten sufrieron una disminución general de la riqueza bacteriana de su microbiota alcanzando los niveles de la población sana, lo que demuestra la relación que hay entre la dieta y la microbiota (Wacklin et al., 2014).

- Un estudio se centró en determinar la diferencia de los géneros microbianos asociados a los pacientes con EC y a los sanos, detallando el patrón de células “protectoras” y otras asociadas al patrón “enfermedad”. Tras analizar la microbiota de personas celíacas se comprobó una disminución de géneros bacterianos “protectores” para la salud como son *Firmicutes*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Por el contrario, se observó un aumento de bacterias Gram negativas que son “perjudiciales”

para la salud como son *Bacteroidetes*, *Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella* y *Serratia* (**Figura 5**) (Caio et al., 2020).

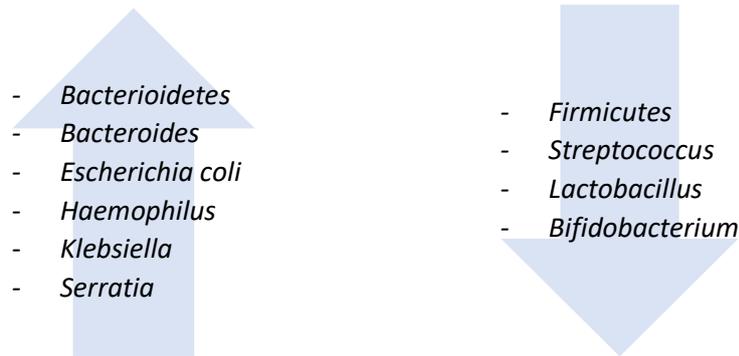


Figura 5. Variaciones de la composición de la microbiota de personas con enfermedad celiaca (adaptado de Wacklin et al., 2014 y Caio et al., 2020).

- Dado que se ha observado que la eliminación del gluten de la dieta de los pacientes celíacos provoca cambios en la composición de su microbiota, se realizó un estudio para documentar los cambios de la microbiota al mes de iniciar la dieta sin gluten en 10 sujetos, obteniendo como resultados una disminución de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y *Clostridium* y un aumento de *Escherichia coli* y *Enterobacteriaceae*. La disminución de bifidobacterias intestinales se argumenta por una disminución de la presencia de polisacáridos en la dieta (De Palma et al., 2009; Caio et al., 2020). Por otro lado, se realizó otro estudio en muestras de heces de 21 voluntarios no celíacos, que realizaron dieta sin gluten durante 4 semanas, se tomaron muestras durante todas las etapas del estudio. Durante el periodo de dieta sin gluten se observó una disminución de las familias *Veillonellaceae* y de los géneros *Ruminococcus* y *Roseburia*. Por el contrario, se observó un aumento de *Victivallaceae* y *Clostridiaceae* (**Figura 6**) (Bonder et al., 2016).

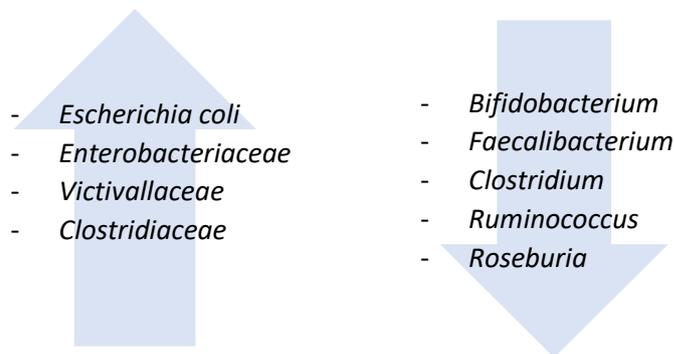


Figura 6. Efectos en la microbiota de una dieta libre de gluten (adaptado de De Palma et al., 2009; Border et al., 2016).

- Algunos microorganismos de la microbiota participan en la descomposición del gluten mediante peptidasas y liberan el gluten hidrolizado en el intestino delgado, disminuyendo su potencia inmunogénica como por ejemplo el género *Lactobacillus* y, por el contrario, *Pseudomonas aeruginosa* ejerce el efecto contrario, siendo capaz de aumentar la inmunogenicidad de este mismo péptido (Chibbar, Dieleman, 2019). Para comprobar el papel de *Lactobacilli* en la degradación de los péptidos tóxicos del gluten se han realizado algunos estudios *in vitro* en 20 sujetos, demostrándose que estas cepas lisan a estos péptidos, disminuyendo la concentración de gluten a menos de 10 ppm (10mg/kg). Las cepas de *Lactobacilli* con la mayor capacidad de degradación de péptidos de gliadina son *L. ruminis*, *L. amylovorys*, *L. johndoni* y *L. salivaris*. Sin embargo, no se encontró un aumento significativo de los niveles de IFN- γ en comparación con sujetos sanos (Mandile et al., 2017). En otro estudio similar, pacientes celíacos se enfrentaron al reto de comer gluten predigerido por *Lactobacilli* durante 2 meses y se observó que la peptidasa fue capaz de degradar completamente el gluten, disminuyendo su toxicidad (Francavilla et al., 2017). Estos estudios refuerzan el importante papel de estas bacterias como probióticos y su posible uso para disminuir las consecuencias de la ingestión accidental de gluten (Chibbar, Dieleman, 2019).

Como se ha podido comprobar en los diversos estudios mencionados anteriormente, la microbiota intestinal está íntimamente relacionada con la enfermedad celíaca, considerándose esta disbiosis como un factor de riesgo para esta patología. Sin embargo, aún no está claro si la disbiosis que sufren estos pacientes es causa o

consecuencia de su patología. Por otro lado, el conocimiento de las especies bacterianas que son más abundantes en personas sanas que en personas con celiaquía puede ser un punto de partida para conseguir un posible tratamiento para esta enfermedad. Por último, el potencial efecto beneficioso de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en la descomposición del gluten y disminución de la inmunogenicidad del péptido 33-mer podría ser utilizado, lo que respalda la adicción de probióticos a la dieta sin gluten (Chibbar, Dieleman, 2019).

4.1.4. Intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa es una RAA del tipo intolerancia metabólica. La lactosa es un disacárido presente en la leche y derivados lácteos, constituida por galactosa y glucosa que es hidrolizado por parte de la enzima lactasa en el estómago (Toca et al., 2022). Las personas que padecen esta intolerancia presentan un déficit de la enzima lactasa y, como consecuencia de esto, la lactosa llega intacta al intestino grueso donde es metabolizada por las bacterias presentes en nuestra microbiota del colon (Toca et al., 2022).

La lactasa y/o β -galactosidasa se sitúa principalmente en el borde en cepillo del intestino. Los probióticos que llegan intactos al sistema digestivo van a actuar como fuente de β -galactosidasa, de ahí su importancia en el manejo de los síntomas de la IL (Ahn et al., 2023).

A continuación, se comentan algunos estudios que relacionan la microbiota con esta patología:

- Para comprobar la influencia de diferentes microorganismos usados como probióticos en la prevención o mejora de los síntomas de la IL, se realizó un ensayo con las especies *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus*. Se realizó en 23 voluntarios (4 hombres y 19 mujeres) intolerantes a la lactosa que llevaban al menos 6 meses con dieta libre de este disacárido con persistencia de las molestias a nivel gastrointestinal. Todos los pacientes recibieron tanto el probiótico como el placebo, con un periodo de lavado de 15 días entre uno y otro. Se analizaron dos muestras de heces, una durante cada etapa del estudio (Vitellio et al., 2019) en las que pudieron

identificarse 11 filos como podemos observar en la **Figura 7**. La proporción de proteobacterias y actinobacterias fue mayor en el grupo tratado que en los pacientes con placebo, aunque solo fue significativa la cantidad relativa de proteobacterias. Por el contrario, *Firmicutes*, *Bacteroides* y *Synergistetes* aparecieron en mayor proporción cuando los pacientes eran tratados únicamente con placebo, sin embargo, la cantidad relativa no llegó a considerarse significativa (Vitellio et al., 2019).

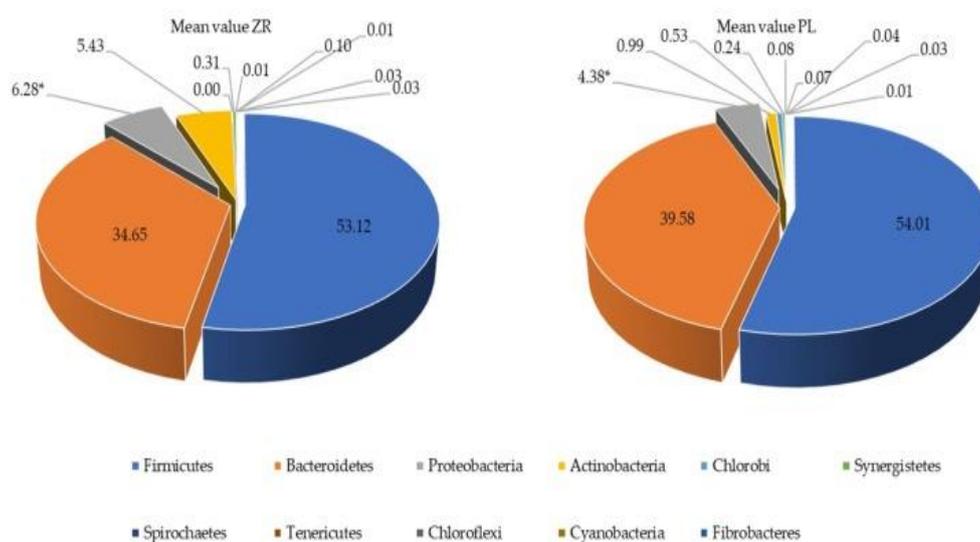


Figura 7. Cantidad relativa de los filos bacterianos encontrados en las muestras fecales de los pacientes tratados (ZR) y de los pacientes que solo tomaban placebo (PL) (Vitellio et al., 2019).

Con respecto a la abundancia relativa de géneros bacterianos se observó que cuando se introducían probióticos (Vitellio et al., 2019):

- Mayor cantidad relativa de *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Slackia* y *Thricoccus*.
- Menor abundancia relativa de *Serratia*, *Klesbiella* y *Enterobacter*.
- No hubo diferencias en el género *Lactobacillus*.

La conclusión principal extraída de este estudio fue que la utilización de probióticos en pacientes con IL puede ser de utilidad en el alivio de los síntomas (Vitellio et al., 2019).

- Un estudio observacional reciente se centró en establecer la relación entre la microbiota intestinal, la abundancia de lactasa y los síntomas típicos de la IL. En este

caso, se utilizaron biopsias intestinales en las que se midió la actividad de la lactasa, a través de espectrofotometría cuantitativa, y la determinación de la microbiota con secuenciación en ARNr 16S. 34 voluntarios participaron en el estudio de los cuales 23 de ellos estaban diagnosticados con IL. Los resultados mostraron la existencia de relación de carácter significativo de la diversidad beta del microbioma del intestino delgado y la consistencia de las heces tras la ingesta de lácteos. Al tratarse de un estudio piloto, el escaso tamaño de muestra no permite sacar conclusiones firmes (Jansson-Knodell et al., 2022).

- Las variaciones ocasionadas en la microbiota por la eliminación y reintroducción de productos lácteos a corto plazo en adultos con IL ha sido estudiada en 12 sujetos que participaron en el estudio a los que le tomaron muestras de heces cada 3 semanas. La duración del estudio fueron 12 semanas: las dos primeras semanas con dieta inicial, las 4 posteriores con eliminación completa de los lácteos y en las 6 últimas semanas se reintrodujeron los lácteos pero de forma gradual. No se observaron cambios importantes ni en la diversidad alfa ni en la beta en respuesta a esta eliminación y reintroducción. Por lo que el estudio se centró en identificar cambios en taxones bacterianos de forma individual. En este sentido se analizaron las variaciones en la abundancia del género *Bifidobacterium*, encontrándose una tendencia hacia un aumento de la abundancia en las últimas 3 semanas de eliminación de lácteos y las tres últimas semanas del estudio, en las que la ingesta de lácteos se podía considerar ya importante. Sin embargo, esta correlación no se consideró significativa (Smith et al., 2022).

- El papel de la cepa DDS-1 de *Lactobacillus acidophilus* en la disminución de los síntomas de la IL se realizó en 22 sujetos en un ensayo clínico cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Ambos grupos recibieron tanto la cepa DDS-1 de *Lactobacillus acidophilus* como el placebo, sin embargo, en orden diferente, un grupo recibió el producto que contenía el microorganismo en las visitas 2, 3 y 4, y placebo 5, 6 y 7 y el otro grupo fue, al contrario. Los resultados mostraron que en la semana 4 del estudio, aquellos pacientes que habían recibido el placebo presentaban un empeoramiento de los síntomas digestivos propios de la IL en comparación con aquellos

que habían recibido el producto con DDS-1 *Lactobacillus acidophilus*. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas con respecto a la prueba del aliento con hidrógeno (Pakdaman et al., 2016).

- Entre los años 2012 y 2014 se realizó un estudio que evaluaba la eficacia de un preparado de probióticos con capacidad de producir lactasa. Este preparado recibió el nombre de Bio-25 y contenía: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. ramnosus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantisen* y *S. thermophilus*. Cada cápsula presentaba un doble recubrimiento para asegurar la liberación en el intestino delgado y contenía 25 mil millones de bacterias vivas. Un total de 8 pacientes con IL estuvieron tomando Bio-25 durante 6 meses. Los resultados mostraron que los niveles de excreción de hidrogeno de los pacientes disminuyeron durante todo el tiempo del estudio. Además, la frecuencia y gravedad de los síntomas gastrointestinales se vio disminuida (Gingold-Belfer et al., 2020).

En el año 2021, se realizó un estudio que evaluaba la capacidad de *Bifidobacterium bifidum* 900791 de mejorar la tolerancia a la lactosa. Para ello los sujetos de estudio con IL ingirieron helados que contenían diferentes concentraciones de esta cepa y fueron sometidos a una prueba de test de hidrógeno ingiriendo 20 g de lactosa y en pruebas posteriores, la lactosa se sustituyó por una porción de helado que contenía 20 g de lactosa. Como se observa en la **Figura 8**, la ingesta de helado junto con probióticos disminuía la producción de hidrógeno significativamente en comparación con la prueba inicial del aliento, a partir de los 90 min (Aguilera et al., 2021). La sintomatología digestiva de estos pacientes se midió a través de un formulario de intensidad, con una escala del 0 al 3 y, en conclusión, los síntomas digestivos se vieron disminuidos con la inclusión de probióticos al helado, tanto en baja como en alta concentración (Aguilera et al., 2021).

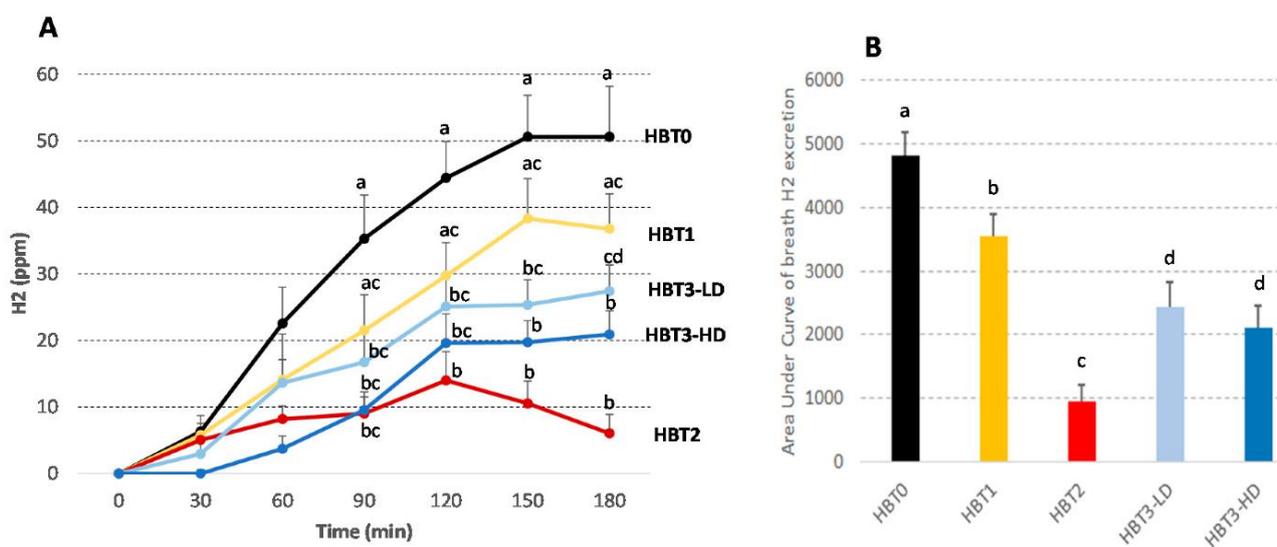


Figura 8. A: Variación del hidrógeno espirado en las distintas pruebas a lo largo del tiempo. **B:** Área bajo la curva de la excreción de hidrógeno en las distintas pruebas (Aguilera et al., 2021).

En el caso de la IL, la mayor parte de los estudios actuales se centran en el papel que pueden desempeñar tanto los prebióticos, principalmente GOS, como los probióticos (cepas del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*), en la mejoría de los síntomas gastrointestinales típicos de esta patología. Los resultados de diversos estudios son muy esperanzadores y están sirviendo como punto de partida para una nueva línea para el tratamiento de la IL (Vitellio et al., 2019; Leis et al., 2020).

4.2. Exposición temprana a los alérgenos

Aunque las alergias alimentarias tienen una base genética muy clara, se ven influenciadas por numerosos factores ambientales, entre ellos, los hábitos dietéticos (Bascuñan y Araya, 2014; Comberiati et al., 2019). En la actualidad, la prevención de las alergias alimentarias se está centrando en la exposición de los alérgenos principales de forma temprana, justo al contrario de lo que se hacía anteriormente. En concreto, se ha comprobado que el consumo de los alérgenos durante el embarazo disminuye el riesgo de que los bebés sufran un episodio de hipersensibilidad alimentaria. La introducción temprana de una gran diversidad de alimentos está relacionada con una disminución en

la aparición de estas patologías por lo que las guías de nutrición pediátrica recientes recomiendan la alimentación complementaria en los 6 primeros meses de vida del paciente (Yu et al., 2016; Lee et al., 2021). Sin embargo, no se dispone de evidencia suficiente que respalde la introducción de estos alérgenos antes de los 4 meses de edad, ni en bebés con riesgo ni en aquellos que no presentan riesgo (Comberiati et al., 2019).

La exposición temprana a componentes antigénicos a través de la ingesta se ha relacionado con la adquisición de tolerancia oral y prevención de procesos de sensibilización alérgica debido principalmente a una estimulación de las células caliciformes. Por otro lado, la sensibilización alérgica y alteración de la barrera intestinal se han asociado a una escasa diversidad de la microbiota fecal. Además, la nutrición tiene un papel fundamental en la configuración de una microbiota determinada por lo que podría estar relacionado también con el establecimiento y desarrollo de determinados patrones microbianos (Lee et al., 2021).

5. CONCLUSIONES

- 1.** Las reacciones adversas a los alimentos se han asociado en muchos casos a estados de disbiosis de la microbiota intestinal, siendo este el punto clave de esta revisión bibliográfica.
- 2.** Los pacientes con reacciones adversas a los alimentos presentan una microbiota con abundancia y composición distinta a la de sus similares sanos, habiéndose demostrado cambios en la composición de la microbiota de estos pacientes tras la eliminación de su dieta del alimento responsable de su patología.
- 3.** La diversidad dietética se ha asociado con un aumento de la abundancia y variedad de la microbiota, ejerciendo un efecto beneficioso para la prevención de la aparición de reacciones adversas a los alimentos.
- 4.** Existen diferencias cualitativas y cuantitativas en la microbiota de las personas que padecen alergia al huevo en comparación con pacientes sanos, presentando una

mayor diversidad alfa. Las principales diferencias fueron una mayor presencia del filo *Firmicutes* y de enterobacterias y una menor cantidad de *Lactobacillales*.

5. Los pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca presentan en su microbiota mayor presencia de enterobacterias y lactobacilos y una menor cantidad de bifidobacterias. Se ha identificado la clase *Clostridia* como un posible factor protector clave de esta alergia.

6. Aunque se ha demostrado el potencial de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el metabolismo del gluten y en la disminución de la alergenicidad del péptido 33-mer y por ello su uso para el tratamiento de la enfermedad celiaca, es necesario realizar más estudios que corroboren estos hallazgos.

7. El uso de probióticos en pacientes con intolerancia a la lactosa disminuye los niveles de hidrógeno espirado y los síntomas gastrointestinales típicos de esta patología, siendo los principales géneros implicados *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

8. La exposición temprana a alérgenos, incluso durante el embarazo, disminuye la aparición de hipersensibilidades alimentarias y aumenta la tolerancia oral, pudiendo también estar relacionado con el establecimiento y desarrollo de determinados patrones microbianos.

6. BIBLIOGRAFÍA

Aguilera G, Cárcamo C, Soto-Alarcón S, Gotteland M. Mejora en la tolerancia a la lactosa en sujetos hipolactásicos que consumen helados con altas o bajas concentraciones de *Bifidobacterium bifidum* 900791. *Alimentos*. 2021; 10(10):2468.

Ahn SI, Kim MS, Park DG, Han BK, Kim YJ. Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: A meta-analysis. *J Dairy Sci*. 2023; 106(7):4489-4501.

Alfa MJ, Strang D, Tappia PS, Graham M, Van Domselaar G, Forbes JD, et al. A randomized trial to determine the impact of a digestion resistant starch composition on the gut microbiome in older and mid-age adults. *Clin Nutr*. 2018; 37(3):797-807.

Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.* 2020; 11(1):160-174.

Bascuñán KA, Araya M. Potenciales intervenciones alimentarias en el manejo y prevención de la alergia en lactantes [Potential dietary interventions for prevention and treatment of infant allergy]. *Nutr Hosp.* 2014; 29(5):969-78.

Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, Jacka F, Dinan TG, Cryan JF. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr.* 2021; 12(4):1239-1285.

Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020; 8(1):103.

Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(6):1906-1913.

Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One.* 2010; 5(5):e10667.

Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, Cammarota G. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(22):4742-4749.

Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X., Trynka G., Cenit MC, Hrdlickova B., Zhong H., Vatanen T., Gevers D., Wijmenga C., et al. La influencia de una dieta libre de gluten a corto plazo en el microbioma intestinal humano. *Genoma Med.* 2016; 8:45.

Bunyanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(4):1122-1130.

Burris AD, Burris J, Järvinen KM. Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations, Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies. *Neoreviews*. 2020; 21(12):e795-e808.

Caio G, Lungaro L, Segata N, Guarino M, Zoli G, Volta U, De Giorgio R. Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2020; 12(6):1832.

Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*. 2019; 11(10):2375.

Comberiati P, Costagliola G, D'Elíos S, Peroni D. Prevention of Food Allergy: The Significance of Early Introduction. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(7):323.

David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. La dieta altera rápida y reproduciblemente el microbioma intestinal humano. *Naturaleza*. 2014; 505(7484):559–63.

De Angelis M, Montemurno E, Vannini L, Cosola C, Cavallo N, Gozzi G, et al. Effect of Whole-Grain Barley on the Human Fecal Microbiota and Metabolome. *Appl Environ Microbiol*. 2015; 81(22):7945-56.

De Palma G., Nadal I., Collado MC, Sanz Y. Efectos de una dieta sin gluten sobre la microbiota intestinal y la función inmunitaria en sujetos humanos adultos sanos. *Hermano J. Nutr*. 2009; 102 :1154–1160.

Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, Antonopoulos DA, Jabri B, Chang EB. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice. *Nature*. 2012; 487(7405):104-8.

Dona DW, Suphioglu C. Egg Allergy: Diagnosis and Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(14):5010.

Dong P, Feng JJ, Yan DY, Lyu YJ, Xu X. Early-life gut microbiome and cow's milk allergy- a prospective case - control 6-month follow-up study. *Saudi J Biol Sci*. 2018; 25(5):875-880.

Duenas M, Muñoz-Gonzalez I, Cueva C, Jimenez-Giron A, Sanchez-Patan F, Santos-Buelga C, Moreno-Arribas MV, Bartolome B. A survey of modulation of gut microbiota by dietie polyphenols . *Biomed Res Int*. 2015; 2015:1.

El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021; 28(28):36967-36983.

Espinoza García AS, Martínez Moreno AG, Reyes Castillo Z. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021; 68(9):654-663.

Fazlollahi M, Chun Y, Grishin A, Wood RA, Burks AW, Dawson P,et al. Early-life gut microbiome and egg allergy. *Allergy*. 2018; 73(7):1515-1524.

Feehley T, Plunkett CH, Bao R, Choi Hong SM, Cullen E, Belda-Ferre P,et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nat Med*. 2019; 25(3):448-453.

Flom JD, Sicherer SH. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. *Nutrients*. 2019; 11(5):1051.

Francavilla R., De Angelis M., Rizzello CG, Cavallo N., Dal Bello F., Gobbetti M. Los lactobacilos probióticos seleccionados tienen la capacidad de hidrolizar péptidos de gluten durante la digestión gastrointestinal simulada. aplicación Reinar. *Micribiol*. 2017; 83 :e00376.

Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, Casolaro V, Iovino P. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients*. 2021; 13(5):1638.

Giannetti A, Toschi Vespasiani G, Ricci G, Miniaci A, di Palmo E, Pession A. Cow's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies. *Nutrients*. 2021; 13(5):1525.

Gingold-Belfer R, Levy S, Layfer O, Pakanaev L, Niv Y, Dickman R, Perets TT. Use of a Novel Probiotic Formulation to Alleviate Lactose Intolerance Symptoms-a Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020 Mar;12(1):112-118.

Jansson-Knodell CL, Krajicek EJ, Ramakrishnan M, Rogers NA, Siwiec R, Bohm M, et al. Relationships of Intestinal Lactase and the Small Intestinal Microbiome with Symptoms of Lactose Intolerance and Intake in Adults. *Dig Dis Sci*. 2022; 67(12):5617-5627.

Le Roy CI, Wells PM, Si J, Raes J, Bell JT, Spector TD. El consumo de vino tinto se asoció con una mayor diversidad alfa de la microbiota intestinal en 3 cohortes independientes. *Gastroenterología*. 2020; 158(1):270.

Lee BR, Jung HI, Kim SK, Kwon M, Kim H, Jung M, et al. Dietary Diversity during Early Infancy Increases Microbial Diversity and Prevents Egg Allergy in High-Risk Infants. *Immune Netw*. 2021; 22(2):e17.

Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*. 2020; 12(5):1487.

Lomer MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(3):262-75.

Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães RCA, Hiane PA, Bogo D, et al. Fatty Acid Diets: Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(11):4093.

Mandile R., Picascia S., Parrella C., Camarca A., Gobetti M., Greco L et al. Falta de inmunogenicidad de la harina de trigo hidrolizada en pacientes con enfermedad celíaca después un desafío oral a corto plazo. *Alimento. Farmacol. El r*. 2017; 46 :440-446.

Mathew P, Pfliegerhaa JL. Egg Allergy. *Internet: StatPearls*. 2022.

Menni C, Zierer J, Pallister T, Jackson MA, Long T, Mohny RP, et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci Rep*. 2017; 7(1):11079.

Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.

Moriki D, Francino MP, Koumpagioti D, Boutopoulou B, Rufián-Henares JÁ, Priftis KN, et al. The Role of the Gut Microbiome in Cow's Milk Allergy: A Clinical Approach. *Nutrients*. 2022; 14(21):4537.

Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 2:104.

Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Nutr J*. 2016; 15(1):56.

Pastuszka R, Barłowska J, Litwińczuk Z. Allergenicity of milk of different animal species in relation to human milk. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016; 70(0):1451-1459.

Plaza-Martin AM. Alergia alimentaria en la edad pediátrica, conceptos actuales. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85(1):50.e1-5.

Redondo-Useros N, Nova E, Gonzalez-Zancada N, Diaz LE, Gomez-Martinez S, Marcos A. Microbiota y estilo de vida: un enfoque especial en la dieta. *Nutrientes*. 2020; 12(6):1776.

Ruiz Sánchez JG, Palma Milla S, Pelegrina Cortés B, López Plaza B, Bermejo López LM, Gómez-Candela C. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp*. 2018; 35(4):102-108.

Savage J, Johns CB. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35(1):45-59.

Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2018; 73(1):145-152.

Smith CJ, Dethlefsen L, Gardner C, Nguyen L, Feldman M, Costello EK, et al. Short-Term Dairy Product Elimination and Reintroduction Minimally Perturbs the Gut Microbiota in Self-Reported Lactose-Intolerant Adults. *mBio*. 2022; 13(3):e0105122.

Sur LM, Armat I, Duca E, Sur G, Lupan I, Sur D et al. Food Allergy a Constant Concern to the Medical World and Healthcare Providers: Practical Aspects. *Life (Basel)*. 2021; 11(11):1204.

Toca MDC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120(1):59-66.

Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H. Los efectos de las dietas vegetarianas y veganas en la microbiota intestinal. *Nutrición delantera*. 2019; 6:47.

Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, et al. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(3):635-650.

Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, Gobbetti M, Portincasa P, De Angelis M. Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *Nutrients*. 2019; 11(4):886.

Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, Collin P, Salmi T, Lähdeaho ML, et al. Composición alterada de la microbiota duodenal en pacientes con enfermedad celíaca que padecen síntomas persistentes en un Dieta sin gluten a largo plazo. *Soy J Gastroenterol*. 2014; 109:1933-41.

Yamagishi M, Akagawa S, Akagawa Y, Nakai Y, Yamanouchi S, Kimata T, Hashiyada M, Akane A, Tsuji S, Kaneko K. Decreased butyric acid-producing bacteria in gut microbiota of children with egg allergy. *Allergy*. 2021; 76(7):2279-2282.

Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16(12):751-765.

Zepeda-Ortega B, Goh A, Xepapadaki P, Sprickelman A, Nicolaou N, Hernandez REH, et al. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Front Immunol*. 2021; 12:608372.

Zhou S, Wang Y, Jacoby JJ, Jiang Y, Zhang Y, Yu LL. Effects of Medium- and Long-Chain Triacylglycerols on Lipid Metabolism and Gut Microbiota Composition in C57BL/6J Mice. *J Agric Food Chem.* 2017; 65(31):6599-6607.

Zugasti Murillo A. Intolerancia alimentaria [Food intolerance]. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(5):241-50.