



**CEU**

*Universidad  
San Pablo*

Facultad de Medicina

# **Microbioma Intestinal: en la salud y en la enfermedad**

---

**Marina Pérez Gordo**

Profesora Titular de la Facultad de Medicina

Universidad CEU San Pablo

Festividad de San Lucas

18 de octubre de 2024



**CEU** | *Ediciones*

# Microbioma Intestinal: en la salud y en la enfermedad

---

**Marina Pérez Gordo**

Profesora Titular de la Facultad de Medicina  
Universidad CEU San Pablo

Festividad de San Lucas  
18 de octubre de 2024

**Facultad de Medicina  
Universidad CEU San Pablo**

## **Microbioma Intestinal: en la salud y en la enfermedad**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© Marina Pérez Gordo, 2024

© de la edición, Fundación Universitaria San Pablo CEU, 2024

Maquetación: Andrea Nieto Alonso (CEU *Ediciones*)

CEU *Ediciones*

Julián Romea 18, 28003 Madrid

Teléfono: 91 514 05 73

Correo electrónico: [ceuediciones@ceu.es](mailto:ceuediciones@ceu.es)

[www.ceuediciones.es](http://www.ceuediciones.es)

Depósito legal: M-22634-2024

# Sumario

<b>1. Introducción al Microbioma/Microbiota .....</b>	<b>5</b>
1.1. Microbioma y Alergia.....	8
<b>2. Microbiota intestinal.....</b>	<b>9</b>
2.1. Colonización temprana e influencia materna.....	9
2.2. Influencia en otros órganos.....	12
<b>3. Interacción entre la microbiota y los mecanismos inmunológicos de la respuesta alérgica .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Principales técnicas para el estudio de la microbiota .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Factores que afectan a la microbiota intestinal .....</b>	<b>19</b>
<b>6. Microbiota como diana terapéutica en ensayos de intervención en alergia: Probióticos, prebióticos y simbióticos .....</b>	<b>21</b>
6.1. Probióticos.....	21
6.2. Prebióticos.....	23
6.3. Simbióticos.....	24
<b>7. Conclusiones y perspectivas futuras .....</b>	<b>25</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>27</b>



# 1. Introducción al Microbioma/Microbiota

En los últimos años, hemos sido testigos de un cambio de paradigma en el estudio de la salud humana con el descubrimiento del microbioma.

Los grandes estudios del microbioma comenzaron en 2008, con el Human Microbiome Project, o su homólogo europeo, el MetaHIT Project, unos años más tarde. Son proyectos parecidos a la secuenciación del genoma humano realizada en el Proyecto Genoma Humano en 2001. La revista *Nature*, en 2010, dedicó su portada a la investigación del microbioma, en concreto a un estudio sobre el metagenoma del intestino de 125 individuos, entre ellos un grupo de españoles. En este estudio, se descubrieron más de 3 millones de genes procedentes de bacterias intestinales, lo que representa unas 20.000 funciones. En 2020 se publicó un artículo en la revista *Forbes* en el que se destacaba la importancia que había adquirido el microbioma en los últimos diez años. Un término que, hace poco más de una década, solo conocían los científicos especializados, hoy nos resulta muy familiar. No es extraño encontrar referencias al microbioma en anuncios publicitarios de productos alimentarios, geles o cremas corporales.

Pero, ¿realmente sabemos qué es el microbioma? ¿Por qué a veces se habla de microbioma y otras de microbiota? ¿En qué se diferencian? ¿Qué papel juega en la salud? A lo largo de esta ponencia, intentaré dar respuesta a estas preguntas.

Estrictamente hablando el término **microbiota** hace referencia al conjunto de microorganismos –bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos– que residen en nuestro cuerpo. El **microbioma** (*-bioma*, comunidad), en cambio, hace referencia a la colección de genes que estos microorganismos aportan en un determinado nicho biológico o ecosistema concreto. Por tanto, el microbioma humano sería

el conjunto de microorganismos (y sus genes), mientras que la microbiota solo haría referencia a los microorganismos, y dentro de ellos, principalmente a las bacterias, por ser los más abundantes.

Desde el momento del nacimiento existe una relación de simbiosis entre la microbiota y nuestras células que evoluciona con el tiempo y se adapta a los cambios y necesidades de cada momento. Las comunidades microbianas con las que convivimos varían a lo largo de las diferentes regiones anatómicas de nuestro cuerpo, como la piel, el tracto digestivo, los pulmones, las vías respiratorias o las genitourinarias (Figura 1). Esas variaciones se deben a las características particulares de cada nicho, tales como la humedad, el pH o la temperatura. La mayoría de estas bacterias se establecen como poblaciones permanentes manteniendo un importante diálogo con el sistema inmunológico y con funciones homeostáticas que condicionan nuestra salud.

El estudio del ecosistema microbiano es un campo de rápido avance científico, y conocer el número de microorganismos ha sido un tema no exento de debate. Antiguamente, se creía que en nuestro organismo cohabitaban diez bacterias por cada célula humana, pero cálculos más recientes muestran que la proporción de bacterias: células humanas es de 1:1. Es decir, en una persona de referencia de unos 70kg de peso, se estima que hay aproximadamente el mismo número de bacterias que de células humanas, situándose esta cifra alrededor de los 10 billones ( $3,8 \times 10^{13}$  bacterias y  $3 \times 10^{13}$  células humanas).

Debido a la gran cantidad de bacterias presentes en el huésped, la microbiota se considera como un superorganismo y no es de extrañar que desempeñe un papel fundamental en la homeostasis de nuestra salud.

La diversidad del microbioma es dependiente del individuo. Esto podría hacer del microbioma una herramienta poderosa en la medicina personalizada, donde las decisiones de atención médica podrían basarse en la diversidad del microbioma en lugar del genoma del huésped.

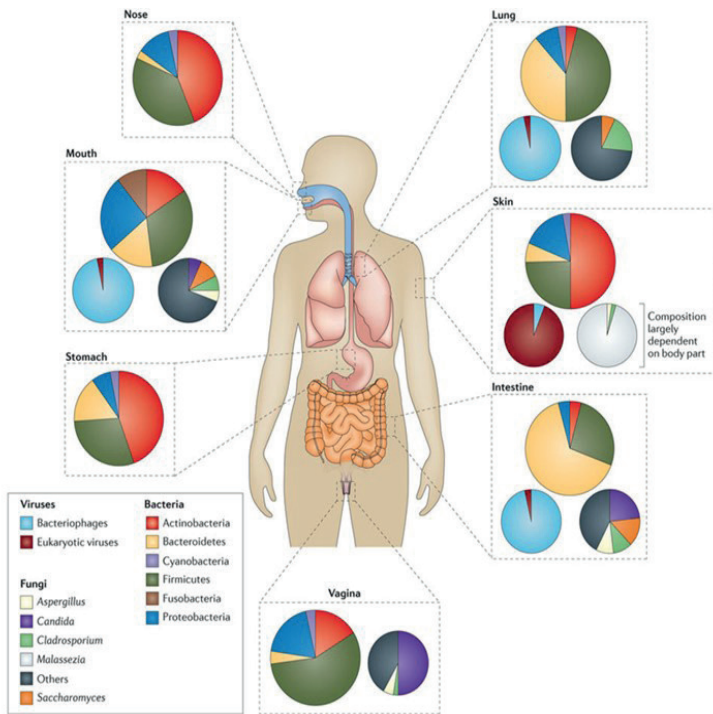


Figura 1. Principales ecosistemas microbianos del organismo. Composición detallada a nivel de filos.

Tanto la variabilidad individual como las particularidades temporales hacen difícil definir qué es una microbiota “normal o beneficiosa”, pero en general se considera que es más saludable cuanto mayor sea su diversidad y equilibrio entre las especies. Otros parámetros relacionados con la microbiota saludable incluyen la capacidad de producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC, o SCFAs, por sus siglas en inglés) y el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial.

Cuando se produce un desequilibrio en la composición de la microbiota (proceso denominado **disbiosis**), aumenta la probabilidad de trastornos y/o enfermedades en el huésped. Existen estudios que relacionan desequilibrios en la microbiota con enfermedades gástricas, como enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa; diabetes; obesidad; enfermedades del sistema nervioso central, como el autismo o la depresión; y enfermedades alérgicas, tales como el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y la alergia alimentaria.



## 1.1. Microbioma y Alergia

El papel del microbioma en los mecanismos moleculares de las enfermedades alérgicas se ha vuelto muy relevante en los últimos años. Cada vez más estudios sugieren que una composición alterada de la microbiota puede resultar en una alteración local y sistémica de la respuesta inmunológica a alérgenos específicos. En este sentido, se ha establecido un vínculo entre la microbiota pulmonar y la alergia respiratoria, la microbiota cutánea y el desarrollo de dermatitis atópica, y la microbiota intestinal y la alergia alimentaria.

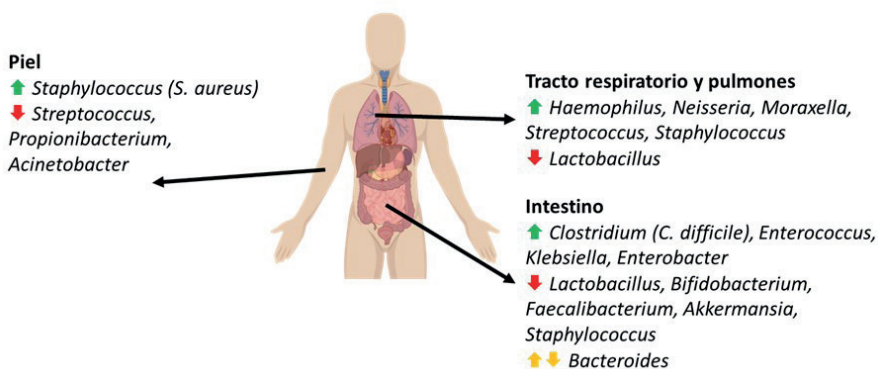


Figura 2. Cambios en el microbioma relacionados con el riesgo de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia alimentaria. La presencia o abundancia aumentada de ciertos géneros y especies bacterianas se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas (flecha roja apuntando hacia arriba) o con un efecto protector (flecha verde apuntando hacia abajo).

Por ejemplo, la disbiosis en la piel con una mayor colonización por *Staphylococcus aureus* se ha relacionado con la aparición de dermatitis atópica, mientras que el aumento de *Cutibacterium* y *Corynebacterium* es una consecuencia del tratamiento con dupilumab y se correlaciona con una mejora en el eccema. En las vías respiratorias, niveles más altos de *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* se han vinculado con sibilancias en lactantes. En cuanto al intestino, una mayor proporción de *Clostridium difficile* en comparación con *Bifidobacterium* se ha asociado con mayores tasas de alergia alimentaria. Todos estos cambios en la microbiota residente de la piel, el tracto respiratorio y pulmones, así como la piel, están reflejados en la Figura 2.

## 2. Microbiota intestinal

De entre todos los ecosistemas microbianos del organismo, el más complejo, diverso y numeroso es el asociado al aparato digestivo, particularmente en su parte final, es decir a nivel del intestino grueso, donde la densidad de microorganismos es la mayor de todo el cuerpo. Se estima que, en el tramo comprendido entre el colon y el apéndice, el número de bacterias bascula entre  $10^9$  y  $10^{11}$  por gramo de contenido luminal. Dicho de otra forma, 1g de heces humanas puede albergar entre 10.000 y 100.000 millones de bacterias, aproximadamente. Por ello (y por su fácil recolección) las heces se consideran la muestra biológica de elección para los estudios de microbiota.

Al conjunto de estos microorganismos presentes en el intestino se le conoce como **microbiota intestinal**, y está formada por miles de especies bacterianas, de las cuales el 60% no se pueden cultivar. Las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento, junto con el desarrollo de la bioinformática y el big data, han permitido describir las principales comunidades microbianas que habitan en el intestino y sus contribuciones funcionales a la salud del huésped. El 90% del total de bacterias presentes en el intestino pertenece a dos grandes filos: Bacteroidetes y Firmicutes. Dado que es fundamental mantener las proporciones de bacterias en equilibrio, se ha establecido la relación Firmicutes/Bacteroidetes como un parámetro para evaluar el equilibrio de la microbiota intestinal y su funcionalidad.

### 2.1. Colonización temprana e influencia materna

Antiguamente, se pensaba que la colonización de la microbiota intestinal comenzaba inmediatamente después del nacimiento; sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que comienza ya en el útero. Se cree que el 70% de la colonización primaria de la microbiota intestinal es de origen materno, mientras que el 30% restante viene determinado por la dieta y/o factores ambientales. Los primeros 1000 días de vida, cuando el cuerpo se enfrenta por primera vez a factores externos, son críticos para el desarrollo de la microbiota intestinal. Además, el desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida está correlacionado con el desarrollo y la maduración del intestino y del sistema inmunológico y está asociada con una menor incidencia de enfermedades autoinmunes, diabetes tipo I y II y enfermedades alérgicas (incluido el asma).

La colonización primaria del intestino del bebé y la diversificación gradual hacia ecosistemas más estables, son importantes factores en el establecimiento de las interacciones simbióticas entre las células del huésped y los microorganismos, que marcarán la susceptibilidad a padecer trastornos y enfermedades en el futuro.

La transmisión longitudinal de la microbiota de la madre a su descendencia ocurre en tres momentos muy concretos:

1. En el útero, durante las etapas finales de la **gestación**. Se han observado bacterias intestinales procedentes de la madre en el meconio de los recién nacidos.
2. Continúa durante el **parto**, existiendo diferencias en la colonización en función del tipo de parto. Los bebés nacidos por vía vaginal son colonizados principalmente por bacterias vaginales de la madre, a través del contacto con el canal del parto. En cambio, en los bebés nacidos por cesárea, el primer contacto que reciben es con el entorno hospitalario, por lo que la colonización inicial viene dominada por bacterias de la piel del personal sanitario. Se sabe que los bebés nacidos por cesárea tienen un 20% menos de diversidad bacteriana en sus primeras semanas de vida, y varios estudios han mostrado que estos niños presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias en el futuro. Con el fin de restaurar parcialmente la microbiota que los bebés adquirirían en un parto vaginal, surge la inoculación vaginal o *vaginal seeding*, por la que se limpia a los bebés nacidos por cesárea con una gasa impregnada de microbiota vaginal materna. Aunque los resultados parecen prometedores, se necesitan más estudios que confirmen sus beneficios a largo plazo y aseguren su seguridad.
3. Finalmente, durante la **lactancia materna**. Aquí la transferencia se produce gracias células de su sistema inmunitario (células dendríticas y macrófagos), que seleccionan y vehiculizan bacterias del intestino hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y de ahí a la glándula mamaria para incorporarse a la leche materna, y finalmente al intestino del bebé (ruta entero-mamaria, Figura 3). De esta manera se enriquece la microbiota de la leche con bacterias intestinales de la madre. Además, la leche materna tiene una composición rica en oligosacáridos, los denominados oligosacáridos de la leche humana (del inglés, *Human Milk Oligosacharides* o HMOs), que no pueden ser digeridos por el intestino del bebé, pero que son metabolizados por la microbiota

intestinal. Los estudios han demostrado que los niños alimentados con leche materna tienen una microbiota más rica en *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, bacterias que están asociadas con una mayor tolerancia inmunológica. En comparación, los niños alimentados con leche de fórmula presentan una microbiota menos diversa, con un predominio de bacterias como *Clostridium difficile* y *Enterobacteriaceae*, lo que puede tener efectos metabólicos adversos a largo plazo.

El momento del destete también influye de manera significativa en la composición de la microbiota intestinal, ya que durante los primeros 2-3 años de vida, la introducción de alimentos sólidos produce un cambio en la microbiota intestinal, aumentando la diversidad bacteriana. A partir de los 3 años, cuando los alimentos sólidos ya están bien establecidos en la dieta, la microbiota intestinal se considera madura (su composición se asemeja a la de un adulto) y puede permanecer más o menos estable. Sin embargo, puede variar a lo largo de la vida, debido a factores asociados al huésped, como la edad, la dieta, el uso de antibióticos, el estilo de vida y las condiciones ambientales, afectando a su composición y funcionalidad.

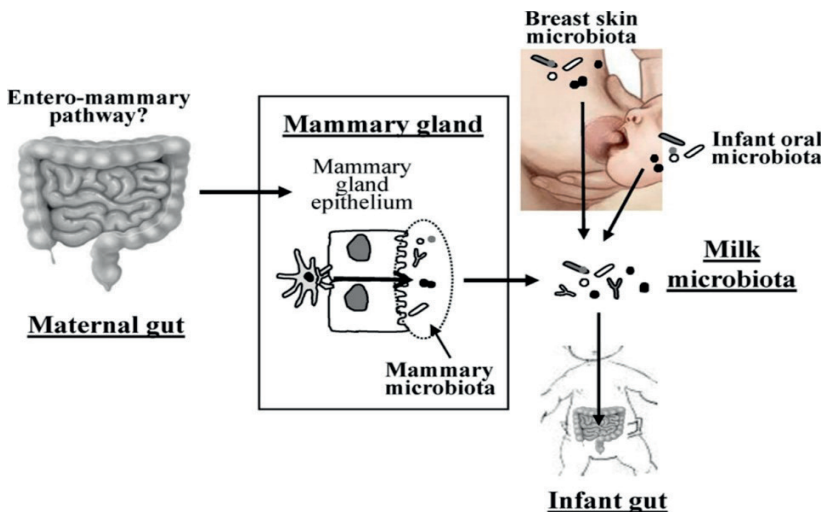


Figura 3. Ruta entero-mamaria por la que la leche materna es enriquecida con bacterias intestinales de la madre.

Con objeto de entender cómo se desarrolla el microbioma intestinal desde la infancia y cómo los factores maternos influyen en este proceso, nuestro grupo de investigación, realizó un estudio intergeneracional sobre una cohorte de 200 individuos, en colaboración con el Hospital Niño Jesús y Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Este estudio pionero consistió en el análisis de muestras fecales de bebés (de 1 a 12 meses), sus madres y abuelas, mediante un enfoque multi-ómico.

Los resultados del estudio, publicado recientemente en la revista *Nature Communications*, pusieron de manifiesto que los lactantes difieren enormemente de sus mayores en cuanto a poblaciones bacterianas, función y metaboloma (entendido por el conjunto de metabolitos presentes en una muestra en un momento concreto). En términos generales, los lactantes tienen una microbiota menos diversa que los adultos y presentan diferencias en varias clases de metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y ácidos grasos de cadena ramificada (BCFAs, del inglés *Branched Chain Fatty Acids*), que se asocian a cambios en las poblaciones bacterianas. El enfoque multi-ómico de este estudio, que integró datos de metabolómica y de metagenómica, proporciona una plataforma robusta para entender la complejidad de las interacciones huésped-microbioma y su impacto en la salud humana a lo largo de la vida. No obstante, se necesitan más investigaciones que exploren la aplicabilidad de estos hallazgos en cohortes humanas más diversas y examinen cómo otros factores, como la genética y el entorno, influyen en el desarrollo del microbioma.

## 2.2. Influencia en otros órganos

Los cambios en las comunidades bacterianas del intestino pueden influir en el inicio de enfermedades en órganos distantes, como los pulmones, la piel e incluso el sistema nervioso central, como se ha demostrado en experimentos con modelos animales que involucraban la transferencia de microbiota disbiótica. Este “diálogo” entre la microbiota intestinal y órganos distantes ha sido bien estudiado, lo que ha llevado a los conceptos de **eje intestino-pulmón**, **eje intestino-piel** y **eje intestino-cerebro**, respectivamente. En estas interacciones, se observan efectos beneficiosos a través de la presencia de AGCC, como el propionato, el butirato y el acetato, que son productos finales de la fermentación de la fibra dietética por bacterias comensales del intestino y que pueden llegar a órganos distantes y ejercer un efecto positivo sobre el sistema inmunológico. Por ejemplo,

se ha demostrado que el acetato, producido por miembros de la familia *Lachnospiraceae* en el intestino, prepara el sistema inmunológico innato pulmonar. También se ha descrito que cambios en la composición de las bacterias intestinales pueden alterar la función de barrera de la piel, lo que resulta en un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cutáneas, como la dermatitis atópica. En ratones libres de patógenos, la maduración defectuosa de la microglía, que son las células de la defensa del cerebro, se restituía al aplicar un cóctel de propionato, butirato y acetato en el agua de los ratones. En el eje intestino-cerebro, los metabolitos bacterianos actúan como neurotransmisores a través del nervio vago. Además de las enfermedades clásicamente asociadas con alteraciones en la microbiota, se considera que juega un papel importante en patologías que afectan al sistema nervioso central, como el autismo, la ansiedad o la depresión.

### 3. Interacción entre la microbiota y los mecanismos inmunológicos de la respuesta alérgica

La alergia es considerada, según datos de la Organización mundial de la salud (OMS) como la cuarta enfermedad crónica del mundo. La prevalencia de enfermedades crónicas inflamatorias ha aumentado drásticamente en los últimos 50 años. En nuestro país, según datos de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP), el número de niños con alergia aumenta un 2% cada año y se estima que en unas décadas el porcentaje de niños con alergia en los países desarrollados alcanzará el 50%.

Una de las principales causas de dicho aumento son los cambios en la exposición a microorganismos en edades tempranas. A finales de los 80 el Dr. Strachan propuso lo que se conoce como la “teoría de la higiene”, por la que cambios en el ambiente o en la dieta pueden producir disbiosis del microbioma de la piel, el intestino o los pulmones induciendo cambios cualitativos y cuantitativos en la composición y actividad metabólica. Más recientemente, estudios a gran escala, (PARSIFAL y GABRIELA) ponen de manifiesto la existencia de una asociación entre la exposición precoz a situaciones con elevada carga bacteriana, propia de entornos rurales o granjas, y la disminución del desarrollo de asma y alergias.

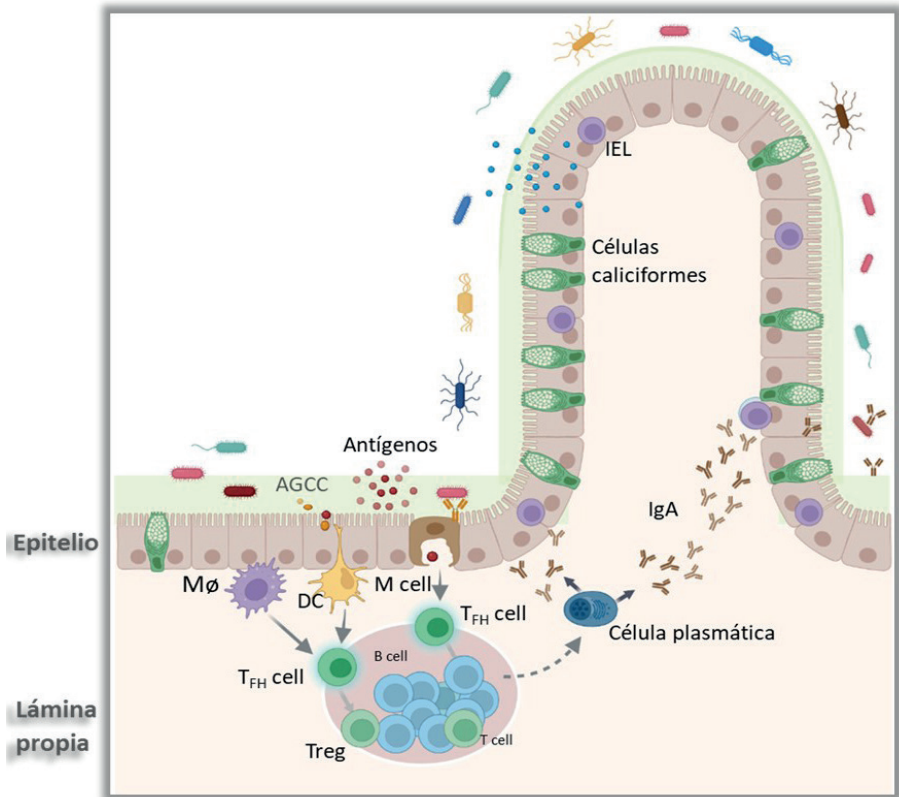
En las últimas décadas se ha avanzado notablemente en el conocimiento de los procesos moleculares implicados en la patología alérgica, no obstante, queda mucho por recorrer y la etiología de la alergia sigue sin estar claramente definida.

Se sabe que es necesario que concurren varios factores para que el desarrollo de las enfermedades alérgicas se produzca. Por un lado, una predisposición genética, y así se han encontrado múltiples genes asociados a enfermedades alérgicas, transmitidos de padres a hijos. Hay que tener en cuenta también el efecto directo de los factores ambientales que han ido modificándose con el tiempo en nuestro mundo industrializado, tales como, la dieta, el ejercicio físico, el estrés, etc. Estos están íntimamente relacionados con los mecanismos epigenéticos, por los que se producen modificaciones químicas del genoma a lo largo de los años, que afecten a la expresión de los genes, y que resultan heredables. También existen alteraciones inmunológicas en el recién nacido que afectan a la adquisición de tolerancia. En este sentido se ha visto que la microbiota intestinal juega un papel muy importante, en la adquisición de inmunotolerancia oral a antígenos alimentarios.

El desarrollo de la microbiota intestinal durante los primeros años de vida se correlaciona con el desarrollo y la maduración de los sistemas inmunológico y gastrointestinal, como ya hemos mencionado anteriormente. Además, la mayor fuente de estimulación del sistema inmunitario se encuentra en las superficies mucosas del organismo, en contacto con el exterior. En concreto, en la mucosa intestinal se encuentran alrededor del 70-80% del total de células inmunitarias del organismo, cuya principal función es ayudar a mantener la homeostasis y la integridad de la barrera epitelial. Ambos aspectos resultan cruciales para el desarrollo de la **tolerancia inmunológica** a los alimentos y evitar la anidación e invasión de patógenos.

Para preservar el equilibrio funcional de la mucosa intestinal, la interacción entre el huésped y su microbiota resulta crucial (Figura 4). Esta interacción está mediada principalmente por los metabolitos producidos por la microbiota, como los AGCC, los ácidos biliares secundarios y otros productos microbianos derivados de la fermentación de la fibra dietética. Los metabolitos son reconocidos por las células presentadoras de antígenos de la lámina propia (células dendríticas y macrófagos), que estimulan a otras células del sistema inmunitario, como linfocitos o células T reguladoras (Tregs) y linfocitos o células T colaboradores (Th, del inglés *T helper*), que a su vez estimulan a los linfocitos B, que al activarse se convierten en células plasmáticas productoras de inmunoglobulina A (IgA), principal

anticuerpo presente en las mucosas de todo el cuerpo. Las células T reguladoras (Tregs) son responsables en gran medida de la inducción y el mantenimiento de la tolerancia oral a antígenos alimentarios (y por tanto las responsables de que nuestro organismo no reaccione frente a los alimentos que tomamos). Estudios en ratones libres de microorganismos (*germ-free mice*) confirman que la tolerancia a antígenos alimentarios no se produce en ausencia de microbiota intestinal. La cantidad de linfocitos Treg en la mucosa parece estar vinculada a la presencia de géneros específicos de bacterias en la microbiota intestinal.



**Figura 4. Red de Tolerancia Inmunológica en la mucosa intestinal.** Los principales componentes de la red de tolerancia inmunológica en la mucosa intestinal son: microbiota intestinal y sus metabolitos (AGCC); factores alimentarios; barrera epitelial; células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos); células T regs; células Th; linfocitos B y células plasmáticas; IgA.



La función principal de la IgA es proteger las superficies corporales de patógenos al neutralizarlos antes de que puedan penetrar en los tejidos subyacentes. Niveles bajos de IgA en la barrera gastrointestinal se asocian con la aparición de alergia alimentaria. Así mismo, los AGCC también influyen en la integridad de la barrera intestinal, evitando su permeabilidad y que patógenos y toxinas la atraviesen y provoquen reacciones inflamatorias en la mucosa.

También a nivel paracrino (local), pueden estimular a las células enterocromafines del intestino para producir serotonina, que es la hormona que regula, entre otras cosas, el estado de ánimo.

La interacción microbiota-sistema inmune también se ve afectada por otros factores, como los ácidos biliares secundarios producidos por las bacterias intestinales. Los ácidos biliares, cuya principal función es facilitar la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles en el intestino, pueden tener un papel importante a nivel local, ya que influyen en la diferenciación de células inmunitarias, incluyendo las células T regs y células Th, por lo que tienen un gran potencial como un posible mecanismo y opción terapéutica en alergias.

Un desequilibrio en la composición de la microbiota, puede interrumpir el proceso de regulación inmunológica, fallar la red de tolerancia (Figura 4) y favorecer la sensibilización a los antígenos alimentarios, pudiendo desembocar en alergia alimentaria. A pesar de los avances en este campo, todavía se desconoce si el desequilibrio de la microbiota intestinal desencadena la enfermedad o, por el contrario, si es la enfermedad en sí la que altera las poblaciones bacterianas y su funcionalidad. Nosotros con nuestros estudios en el campo de la alergia a las proteínas de la lecha y su relación con la microbiota intestinal, no hemos sido capaces todavía de llegar a conclusiones consistentes en este sentido y seguimos preguntándonos, “¿qué fue antes el huevo o la gallina?”.

Las consideraciones futuras a tener en cuenta en los estudios de microbiota y alergia incluyen explorar si la microbiota puede verse como un biomarcador de alergia, aumentar los estudios de transferencia longitudinal para determinar si existe una firma disbiótica capaz de predecir el desarrollo de alergias, así como investigar si la disbiosis es causa o consecuencia de la inflamación alérgica. Además, ensayos de intervención utilizando la microbiota como diana terapéutica. Para todo ello, los avances significativos en las técnicas de análisis de la microbiota logrados en las últimas décadas son esenciales.

## 4. Principales técnicas para el estudio de la microbiota

Existe la necesidad de integrar múltiples enfoques para explorar y comprender las enfermedades multifactoriales, incluidas las enfermedades alérgicas. Para el análisis y comprensión de la microbiota, las ómicas son las técnicas de elección ya que nos permiten obtener una imagen más completa del microbioma de la que se conseguía cultivando las bacterias en el laboratorio. Dentro de ellas la genómica y la metabolómica resultan las más utilizadas en los estudios de microbiota.

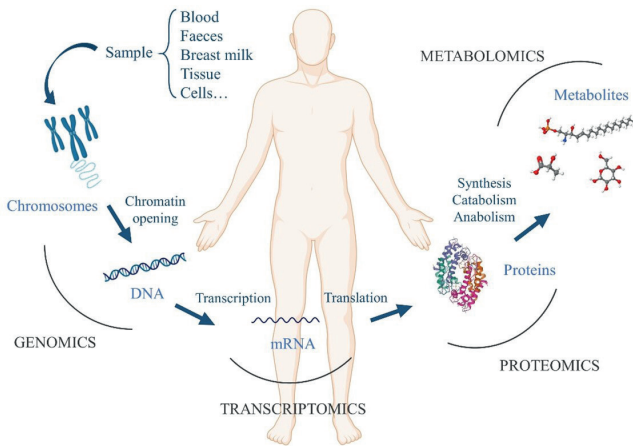


Figura 5. Principales técnicas ómicas: genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica.

En la **genómica**, que se encarga del estudio de los genes, el desarrollo de tecnologías de secuenciación masiva, como las técnicas de secuenciación de última generación (del inglés, *Next Generation Sequencing* o NGS) ha sido imprescindible para avanzar en el estudio de la microbiota. La NGS ha facilitado el análisis masivo de ADN, permitiendo secuenciar millones de fragmentos en paralelo, y por tanto facilitando el estudio de comunidades microbianas complejas, como la microbiota intestinal.

Existen diferentes tipos de secuenciación de ADN que se utilizan para la investigación del microbioma, las más establecidas y con menos limitaciones técnicas hoy en día son:

1. **Secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S (16S rRNA):** Esta técnica se utiliza para identificar la diversidad bacteriana en una muestra. El gen

16S rRNA, que está presente en todas las bacterias, tiene regiones que son altamente conservadas (idénticas en muchas especies) y otras que son hipervariables, lo que permite diferenciar entre distintas especies bacterianas sin necesidad de cultivarlas. La investigación sobre este gen en una muestra biológica intenta responder a la pregunta “¿Quién está ahí?”. Así, esta tecnología se ha convertido en el método más utilizado para identificar las bacterias que componen los ecosistemas microbianos.

2. **Metagenómica shotgun:** Mientras que la secuenciación del gen 16S rRNA solo nos da información sobre qué bacterias están presentes, la metagenómica shotgun nos permite conocer, qué están haciendo esas bacterias. Esta técnica puede utilizarse para responder a la pregunta “¿Qué podría estar ocurriendo aquí?”. Además, al secuenciar todo el ADN presente en la muestra de manera aleatoria, nos da una visión más amplia no solo de las bacterias, sino también de los virus, hongos y otros microorganismos que forman parte del microbioma. Gracias a esta tecnología, podemos identificar genes específicos de los microorganismos y sus posibles funciones, lo que nos ayuda a comprender mejor su rol en el ecosistema humano.

Otra técnica que complementa el estudio de la microbiota es la **metabolómica**, que se centra en analizar los metabolitos, es decir, los productos que generan los microorganismos a partir de sus procesos metabólicos. A través de esta técnica, podemos detectar los compuestos químicos que se producen en el cuerpo como resultado de la actividad de la microbiota. Esto es fundamental para entender cómo los microorganismos influyen en el funcionamiento del cuerpo y en la regulación del sistema inmunológico, y cómo una alteración en la microbiota podría contribuir al desarrollo de enfermedades. La metabolómica se ha utilizado para revelar y confirmar nuevas vías y para identificar nuevos biomarcadores potenciales para el diagnóstico y el pronóstico.

El desarrollo de tecnologías de alto rendimiento, como las aquí descritas, ha sido determinante en el estudio de la microbiota intestinal, siendo la genómica y la metabolómica las más utilizadas. Sin embargo, para el estudio de la microbiota “en la salud y en la enfermedad”, además de entender su composición y su función, necesitamos identificar los factores que influyen en su equilibrio y diversidad a lo largo de la vida para poder establecer estudios y estrategias de intervención adecuadas.

## 5. Factores que afectan a la microbiota intestinal

Factores asociados al huésped tales como la dieta, el estado de salud o el estilo de vida, pueden alterar la microbiota y favorecer el desarrollo de disbiosis y, con ello enfermedades. A continuación, analizaremos en detalle los principales factores que afectan a la microbiota intestinal y su influencia en el estado de salud.

1. **Dieta:** La alimentación es uno de los principales moduladores de la microbiota intestinal. Los nutrientes que ingerimos no solo nutren a nuestro cuerpo, sino también a los microorganismos que habitan en nuestro intestino. Una dieta rica en fibra y alimentos de origen vegetal promueve el crecimiento de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que producen metabolitos antiinflamatorios como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). En cambio, una dieta rica en grasas saturadas, azúcares y alimentos ultraprocesados favorece el crecimiento de bacterias asociadas a la inflamación, como Firmicutes, y reduce la diversidad de la microbiota, lo que puede predisponer a la aparición de enfermedades metabólicas y alérgicas.
2. **Uso de antibióticos:** Los antibióticos, aunque son esenciales para el tratamiento de infecciones bacterianas, tienen un impacto devastador sobre la microbiota intestinal. Estos fármacos no solo eliminan las bacterias patógenas, sino también muchas de las bacterias beneficiosas que habitan en nuestro intestino. El uso repetido o prolongado de antibióticos puede causar disbiosis, reduciendo la diversidad bacteriana y favoreciendo la colonización por bacterias oportunistas, como *Clostridium difficile* y la proliferación de bacterias resistentes. Además, se ha observado que la exposición a antibióticos en los primeros años de vida está asociada con un mayor riesgo de desarrollar alergias y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. Esto no solo afecta la microbiota intestinal, sino también la cutánea y respiratoria, alterando las barreras naturales del cuerpo contra patógenos y aumentando la susceptibilidad a enfermedades alérgicas como el asma y la dermatitis atópica.
3. **Estilo de vida:** El estilo de vida actual, caracterizado por altos niveles de estrés y falta de ejercicio físico, tiene un impacto negativo sobre la microbiota intestinal. El estrés, en particular, afecta el eje intestino-cerebro, lo que puede alterar la composición de la microbiota y aumentar la permeabilidad intestinal, favoreciendo la translocación de bacterias patógenas y el desarrollo de

procesos inflamatorios. Por otro lado, el ejercicio físico regular se ha asociado con una mayor diversidad bacteriana y una mayor producción de AGCC, lo que refuerza la barrera intestinal y reduce el riesgo de disbiosis.

4. **Factores ambientales:** La exposición a diferentes entornos, la interacción con animales, el número de personas con las que convivimos en el hogar, y la creciente exposición a contaminantes, también influyen en la microbiota intestinal. Las personas que viven en áreas rurales o que están en contacto regular con la naturaleza suelen tener una microbiota más diversa que las personas que viven en áreas urbanas. Del mismo modo, la interacción con animales de compañía o el número de hermanos supone una exposición a una mayor diversidad microbiana, lo cual puede tener un efecto protector. La falta de contacto con la biodiversidad natural en las ciudades, combinada con una mayor exposición a contaminantes, puede reducir la diversidad microbiana y favorecer la aparición de enfermedades alérgicas y autoinmunes.
5. **Factores genéticos:** Aunque la microbiota está fuertemente influenciada por factores ambientales, la genética del huésped también desempeña un papel importante en su composición y funcionamiento. Estudios recientes han demostrado que algunos genes humanos están implicados en la selección de ciertos microorganismos que habitan en el intestino, lo que sugiere que la interacción entre la genética y la microbiota es un proceso bidireccional que afecta tanto al huésped como a los microorganismos.
6. **Estado de salud:** La presencia de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes y las enfermedades inflamatorias del intestino se relaciona con alteraciones en la microbiota. Estas condiciones pueden fomentar un perfil microbiano inflamatorio, perpetuando la disbiosis y exacerbando la inflamación sistémica, lo que puede agravar ciertas enfermedades, incluidas las alergias.

Mantener una microbiota equilibrada es clave para preservar la salud, y la comprensión de estos factores es esencial para desarrollar estrategias de intervención personalizadas que permitan prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el desequilibrio de la microbiota.

## 6. Microbiota como diana terapéutica en ensayos de intervención en alergia: Probióticos, prebióticos y simbióticos

Dentro de las estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota, destaca la administración de probióticos, prebióticos y simbióticos.

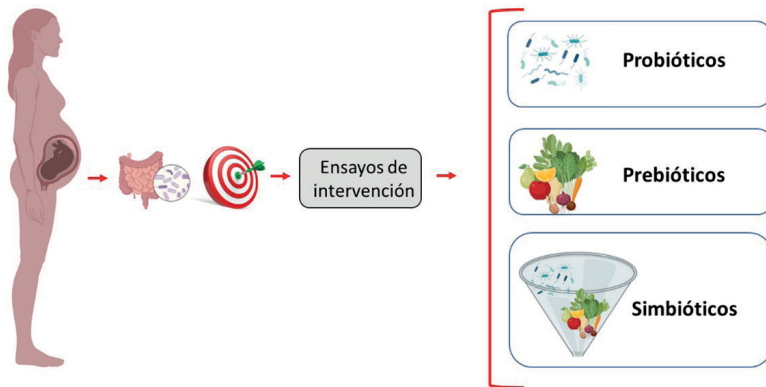


Figura 6. Microbiota intestinal como diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades.

Aunque existen dudas acerca de su efectividad en el tratamiento de la alergia, en muchos casos se ha observado una considerable mejoría sintomática.

### 6.1. Probióticos

Según la OMS, los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un efecto beneficioso para la salud del huésped.

Desempeñan un papel inmunomodulador ya que ayudan a establecer una microbiota diversa y saludable, pero también ejercen un efecto protector al competir con bacterias patógenas, mantener la integridad de la barrera y prevenir la sensibilización antigénica. Los probióticos más comunes y ampliamente estudiados son *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacteria*.

La eficacia de la intervención depende de la cepa, de la cantidad administrada (normalmente oscila entre  $10^8$ - $10^{10}$ UFC/g) y el momento de la intervención (siendo más eficaz durante la maduración del sistema inmune) y obteniéndose mejores resultados cuando se administran varias cepas de manera conjunta.

Los probióticos administrados por vía oral pueden desplazar temporalmente a las bacterias que residen en el intestino delgado, competir con microorganismos patógenos, producir AGCC que favorecen la producción de IgA por parte de los LB inmunológicamente activos. Otros, favorecen también la producción de mucina en la mucosa intestinal, que sirve de barrera protectora. Pero al dejar de administrarlos la composición bacteriana tiende a reestablecerse como antes del tratamiento.

El papel de los probióticos en la prevención de alergias sigue siendo incierto. En el metaanálisis de 2015 realizado por la Organización Mundial de la Salud sobre la prevención de enfermedades alérgicas, tales como dermatitis atópica, alergia alimentaria y sibilancias persistentes y/o asma, la mayoría de los estudios revisados mostraron que los probióticos se administraron durante el último trimestre del embarazo, durante la lactancia materna y/o directamente al recién nacido. En los estudios que evaluaron el uso de probióticos en la prevención de la dermatitis atópica, se observó una disminución significativa en el riesgo relativo de desarrollar eczema en comparación con el grupo placebo (0.72; IC del 95%, 0.61-0.85). Para la alergia alimentaria y las sibilancias/asma persistente, la suplementación con probióticos no pudo demostrarse que redujera el riesgo relativo de estas condiciones en los niños.

El estudio más reciente publicado sobre probióticos y asma, Probiotics in Pediatric Asthma Management (PROPAM), señala dos cepas específicas, *Ligilactobacillus salivarius* LS01 y *Bifidobacterium breve* B632, como remedios auxiliares para el tratamiento del asma, ya que redujeron la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en más de un tercio en 422 niños asmáticos.

No obstante, la evidencia actual no apoya el uso de los probióticos en la prevención primaria de las patologías alérgicas, salvo en el caso del eczema. La OMS, en su guía para la prevención de enfermedades alérgicas, concluyó que los probióticos probados en mujeres embarazadas proporcionan un beneficio para la prevención del eczema en lactantes de alto riesgo. Sin embargo, resaltó que se trataba de una recomendación basada en “evidencia de muy baja calidad”.

## 6.2. Prebióticos

El término prebiótico hace referencia a ingredientes fermentados selectivamente por la microbiota intestinal que provocan cambios específicos en la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal, estimulando el crecimiento de microorganismos beneficiosos en el intestino, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, con efectos positivos para la salud.

Los prebióticos más usados son fructanos como la inulina o su producto de hidrólisis la oligofructosa; las pectinas; los fructooligosacáridos (FOS); los galactooligosacáridos (GOS); la lactulosa o los oligosacáridos de leche materna (HMO). Dentro de los ensayos de intervención con prebióticos cabe destacar los llevados a cabo con una combinación de GOS y FOS y los realizados con HMO.

Es importante conocer las propiedades estructurales del tipo de prebiótico que se va a utilizar ya que los resultados pueden variar de un tipo a otro. En el Proyecto JPI Europeo (PCI2018-092930) DIFAMEM: Dietary Intervention in Food Allergy, con participación de nuestra Universidad, se evaluó el efecto de dos variedades de pectinas con diferencias estructurales (pectinas de bajo y de alto metoxilo, LMP y HMP, respectivamente) sobre la microbiota intestinal. El análisis de los metabolitos de las muestras fecales de los ratones administrados con LMP y HMP, mostró efectos bien diferenciados en cuanto a niveles de AGCC y ácidos biliares.

Los efectos metabólicos de los prebióticos se basan en la producción de AGCC, en favorecer la absorción de iones como Ca, Fe o Mg, y aumentar la inmunidad del huésped mediante la producción de IgA. No obstante, como ocurre con los probióticos, el momento de la administración, también resulta importante.

Los resultados de los ensayos clínicos que evalúan el papel de los prebióticos en la prevención de alergias han sido variados y a veces contradictorios. Sin embargo, los ensayos con animales han dado mejores resultados. En estudios en modelos murinos de alergia a trigo, cuando se suministraron durante el embarazo aumentaba la proporción de *Lactobacillus* y *Clostridium leptum*, mostrando un potente efecto protector frente a este tipo de alergia.

En una revisión sistemática de 2016, sobre la administración de prebióticos para la prevención de alergias, el metaanálisis basado en 5 estudios y unos 1313 lactantes, no informó de diferencias en la aparición de eczema (RR: 0,57; IC 95%:



0.30e1.08). De los dos estudios analizados (249 lactantes) sobre el efecto de los prebióticos en la prevención de alergia respiratoria, uno de ellos puso de manifiesto una reducción del asma infantil o de las sibilancias recurrentes (RR:0,37; IC del 95%:0,17e0,80) en los lactantes que habían recibido prebióticos. Sólo un estudio examinó el riesgo de alergia alimentaria y se observó un riesgo reducido (RR: 0,28; IC del 95%: 0,08e1,00) en los lactantes tratados con prebióticos.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se analizó el efecto preventivo de la suplementación con prebióticos (GOS y FOS) durante la etapa final del embarazo y la lactancia, en mujeres embarazadas cuyos bebés tenían un familiar de primer grado con antecedentes de enfermedad alérgica. Los resultados mostraron que no existían diferencias entre las mujeres que tomaron prebióticos y las que tomaron placebo.

En el caso de los estudios del efecto de la fibra sobre el asma, hay estudios prospectivos contradictorios. En algunos se reducen las sibilancias, pero en otros no se encontraba ningún efecto.

### 6.3. Simbióticos

Cuando se administran conjuntamente probióticos y prebióticos aportando un efecto sinérgico y beneficioso al individuo, hablamos de simbióticos, que favorecen una implantación más eficiente de ciertas bacterias en el intestino.

La leche materna puede considerarse como un simbiótico natural, ya que contiene bacterias procedentes del intestino de la madre (probióticos) y los HMO (prebióticos), por lo que el efecto beneficioso de la lactancia materna en la prevención de la alergia podría asociarse a un efecto simbiótico.

La leche de fórmula a base de aminoácidos y suplementada con *Bifidobacterium breve* M-16V y FOS, administrada a niños con sospecha de alergia alimentaria no mediada por IgE, ha mostrado tener un efecto modulador sobre la microbiota intestinal, desviándola hacia un perfil microbiano más saludable, propio de la lactancia materna.

En el caso de la alergia a leche de vaca, la administración de caseína hidrolizada junto con *Lactobacillus rhamnosus* GG, promueve la tolerancia, mediante la instauración de bacterias productoras de butirato.

En el caso de la dermatitis atópica, se ha observado que la administración conjunta de *Lactobacillus salivarius* y FOS ofrece un efecto más beneficioso en los síntomas cutáneos, que la aplicación de FOS únicamente.

Normalmente la eficacia de la intervención es mejor cuando se administran simbióticos que cuando se administran probióticos y prebióticos por separado, tal y como se ha publicado en el último metaanálisis realizado por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, de sus siglas en inglés) sobre intervenciones nutricionales y dietéticas, que evaluaba síntomas cutáneos en niños con dermatitis atópica.

Resulta muy complicado definir el momento óptimo de intervención con pro-, pre- y simbióticos debido a los pocos estudios comparativos existentes y a su heterogeneidad. No obstante, en el caso de los probióticos, los mejores resultados se han obtenido cuando la administración se realiza antes del nacimiento (desde el segundo al último trimestre de gestación) o en los primeros meses de vida, coincidiendo con la maduración del sistema inmunológico del niño (preferiblemente a través de la lactancia materna).

En la actualidad, no hay evidencia científica suficiente que permita establecer unas recomendaciones claras y precisas sobre el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en la prevención de alergia en población infantil, que puedan trasladarse a la práctica clínica. Se necesitarán enfoques multidisciplinares en el futuro para profundizar en la comprensión de los efectos de estos suplementos y su interacción específica con el microbioma del huésped.

## 7. Conclusiones y perspectivas futuras

En los últimos años, el estudio de la microbiota ha revolucionado nuestra comprensión de la salud humana. Hoy sabemos que los microorganismos que habitan en nuestro organismo no son simples “inquilinos pasivos”, sino que juegan un papel crucial en la modulación y regulación de nuestro sistema inmunológico y por tanto en la homeostasis de nuestra salud.

La microbiota intestinal ha demostrado ser un factor esencial en el desarrollo del sistema inmunológico del huésped, especialmente durante las etapas tempranas

de la vida. A lo largo de estas líneas, hemos explorado cómo se produce la colonización primaria de la microbiota y los principales factores que afectan esa colonización inicial, así como los que pueden afectar a su composición a lo largo de la vida. Hemos resumido la interacción entre la microbiota intestinal y los mecanismos inmunológicos de la respuesta alérgica y también hemos discutido cómo el desequilibrio microbiano, o disbiosis, puede estar en el origen de diversas patologías incluidas las alérgicas, lo que subraya la importancia de mantener una microbiota equilibrada. En definitiva, hemos analizado el efecto de la microbiota “en la salud y en la enfermedad”.

A medida que profundizamos en nuestra comprensión del microbioma, se abren nuevas puertas hacia enfoques terapéuticos personalizados que puedan transformar el manejo de las enfermedades inflamatorias.

El futuro de la investigación se orienta hacia la predicción y modificación de las respuestas inmunitarias del huésped mediante la modulación dirigida del microbioma. En este sentido, la optimización del uso de probióticos, prebióticos y simbióticos es fundamental, así como el desarrollo de intervenciones basadas en el perfil microbiológico individual de cada paciente. Un abordaje destacado en esta línea es el **trasplante de microbiota fecal (TMF)**, un procedimiento en el que se transfieren microorganismos fecales de un donante sano a un paciente, con el objetivo de restaurar su microbiota intestinal. Este tratamiento ha ganado atención por su eficacia en ciertas condiciones, especialmente relacionadas con la disbiosis, y está siendo investigado para un amplio rango de enfermedades, como la diabetes tipo II, la obesidad, las enfermedades inflamatorias intestinales (como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa), el síndrome del intestino irritable, e incluso enfermedades neurodegenerativas, como el autismo o la depresión. Actualmente, su uso está aprobado solo para infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* en pacientes que no responden a los antibióticos, mientras que para otras patologías sigue siendo experimental y requiere más investigación.

En definitiva, el estudio de la microbiota no solo nos brinda una mayor comprensión de los mecanismos que subyacen a las enfermedades alérgicas, sino que también nos ofrece una ventana hacia el futuro de la salud preventiva y terapéutica, donde la modulación del microbioma se convertirá en una pieza clave en el manejo de las alergias y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico.

## 8. Bibliografía

- Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. 2014 Dec;14(12):827-35.
- Gomez de Agüero M, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*. 2016;351:1296-302.
- Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013 Mar;69(1):1-10.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14:e1002533.
- Barker-Tejeda TC, Zubeldia-Varela E, Macías-Camero A, Alonso L, Martín-Antoniano IA, Rey-Stolle ME, Mera-Berriatua L, Bazire R, Cabrera-Freitag P, Shanmuganathan M, Britz-McKibbin P, Ubeda C, Francino MP, Barber D, Ibáñez-Sandín MD, Barbas C, Pérez-Gordo M, Villaseñor A. Comparative characterization of the infant gut microbiome and their maternal lineage by a multi-omics approach. *Nat Commun*. 2024 Apr 8;15(1):3004.
- Inchingolo F, Inchingolo AM, Latini G, Ferrante L, de Ruvo E, Campanelli M, Longo M, Palermo A, Inchingolo AD, Dipalma G. Difference in the Intestinal Microbiota between Breastfed Infants and Infants Fed with Artificial Milk: A Systematic Review. *Pathogens*. 2024 Jun 24;13(7):533.
- Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Obeso D, Villaseñor A, Barber D, Pérez-Gordo M. Microbiome and Allergy: New Insights and Perspectives. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Oct;32(5):327-344.
- Alfvén T, Braun-Fahrländer C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, van Hage M, Wickman M, Benz MR, Budde J, Michels KB, Schram D, Ublagger E, Waser M, Pershagen G; PARSIFAL study group. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):414-21.

Mera-Berriatua L, Zubeldia-Varela E, Martín-Antoniano IA, López de Maturana E, Rojo D, Bazire R, Cabrera-Freitag P, Barker-Tejeda TC, Ubeda C, Barber D, Francino MP, Ibáñez-Sandín MD, Pérez-Gordo M. Unravelling the Gut Microbiota of Cow's Milk-Allergic Infants, Their Mothers, and Their Grandmothers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Oct;32(5):395-398.

Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, Manso L, Matheu V, Seoane E, Zamorano M, Labrador M, Mayorga C. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2018 Jul 17;9:1584.

Zubeldia-Varela E, Barker-Tejeda TC, Blanco-Pérez F, Infante S, Zubeldia JM, Pérez-Gordo M. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Protein-Induced Allergic Disorders. Clinical Perspectives and Analytical Approaches. *Foods*. 2021 Nov 2;10(11):2662.

Izquierdo E, Rodriguez-Coira J, Delgado-Dolset MI, Gomez-Casado C, Barber D, Escribese MM. Epithelial Barrier: Protector and Trigger of Allergic Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022;32:81-96.

Pérez-Gordo M (2023). Prevención de las enfermedades alérgicas. En *Alergología en la Infancia y la Adolescencia* (pp. 1083-1109). Springer Healthcare Ibérica S.L. ISBN: 978-84-09-48029-6.

Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Toledano LA, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, et al. Probiotic Supplementation During the Perinatal and Infant Period: Effects on Gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients*. 2020;12:1-42.

Vassilopoulou E, Comotti A, Douladiris N, Konstantinou G, Zuberbier T, Alberti I, Agostoni C, Berni Canani R, Bocsan IC, Corsello A, De Cosmi V, Feketea G, Laitinen K, Mazzocchi A, Monzani NA, Papadopoulos NG, Peroni DG, Pitsios C, Roth-Walter F, Skypala I, Tsabouri S, Baldeh AK, O'Mahony L, Venter C, Milani GP. A systematic review and meta-analysis of nutritional and dietary interventions in randomized controlled trials for skin symptoms in children with atopic dermatitis and without food allergy: An EAACI task force report. *Allergy*. 2024 Jul;79(7):1708-1724.