

[r e v i s i ó n]

Revisión sobre microbiota intestinal y uso de probióticos en el tratamiento médico nutricional

Review of the Gut Microbiota and the Use of Probiotics in Medical Nutrition Therapy

Miriam Zambrano-Mármol, Irene Gonzalez Navarro y Ana Piñar-Gutierrez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Cómo citar este trabajo

∴ Zambrano-Mármol, M, Gonzalez Navarro, I, Piñar-Gutierrez, A. Revisión sobre microbiota intestinal y uso de probióticos en el tratamiento médico nutricional. Nutr Clin Med 2026;20(2):103-117

Palabras clave

Microbiota intestinal, disbiosis, nutrición enteral, nutrición parenteral, probióticos, prebióticos, fibra dietética, ácidos grasos de cadena corta, barrera intestinal, nutrición clínica.

>>RESUMEN

La microbiota intestinal constituye un ecosistema complejo con un papel central en la homeostasis metabólica, inmunológica y neuroendocrina del huésped. Su alteración (disbiosis) se ha asociado con múltiples patologías gastrointestinales, metabólicas, endocrinas y sistémicas. En el contexto hospitalario, el tratamiento médico nutricional representa un modulador relevante de la microbiota intestinal.

La nutrición enteral preserva en mayor medida la integridad de la barrera intestinal, pero su administración prolongada o exclusiva puede asociarse a reducción de diversidad microbiana y cambios funcionales. En este escenario, diversas estrategias coadyuvantes —probióticos, prebióticos, fibra fermentable y fórmulas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados omega-3— han

mostrado capacidad para modular la microbiota, aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta y mejorar parámetros de función barrera e inflamación. La evidencia clínica sugiere beneficios potenciales en tolerancia digestiva y reducción de diarrea, aunque con heterogeneidad metodológica y sin respaldo suficiente para recomendaciones universales en pacientes críticos.

En nutrición parenteral total, la ausencia de estimulación luminal induce atrofia mucosa, aumento de permeabilidad y disbiosis profunda. Los probióticos podrían ejercer efectos beneficiosos en subgrupos seleccionados, especialmente en insuficiencia intestinal y síndrome de intestino corto, pero la evidencia en humanos es limitada y existen consideraciones de seguridad en pacientes con inmunosupresión o catéter venoso central.

Correspondencia

Miriam Zambrano-Mármol
Email: miriam.zambrano29@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



En conjunto, la modulación dirigida de la microbiota representa un área prometedora en nutrición clínica, aunque se requieren ensayos clínicos bien diseñados para definir indicaciones, cepas, dosis y perfiles de seguridad.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 103-117
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0024

Key words

Gut microbiota, dysbiosis, enteral nutrition, parenteral nutrition, probiotics, prebiotics, dietary fiber, short-chain fatty acids, intestinal barrier, clinical nutrition.

<<ABSTRACT

Interest in dietary interventions among patients with cancer has increased substantially, although clinical evidence regarding their impact on oncological outcomes remains limited. The aim of this article is to critically review the available evidence after cancer diagnosis, distinguishing between healthy eating, nutritional support, and interventions with presumed antitumor intent. A clinically oriented narrative review was conducted through a targeted search in PubMed and in reference documents from relevant scientific societies and organizations in oncology and clinical nutrition. Clinical practice guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and studies applicable to adult patients

during active treatment and survivorship were prioritized.

Current evidence has not demonstrated an antitumor benefit from any specific dietary intervention. During active treatment, nutritional care should aim to preserve dietary intake, body weight, muscle mass, and treatment tolerance; therefore, restrictive diets may be harmful. Interventions such as the ketogenic diet, intermittent fasting, or fasting-mimicking diets show biological plausibility but lack sufficient clinical evidence to support routine use and may predispose to malnutrition. By contrast, higher-quality dietary models, such as the Mediterranean diet and well-planned plant-based dietary patterns, are associated with more favorable observational outcomes, although a direct therapeutic effect on the tumor cannot be inferred.

In addition, widely disseminated dietary myths and beliefs, including sugar restriction, exclusion of dairy products or soy, alkaline diets, and supplements with presumed antitumor activity, lack robust clinical support and may interfere with priority nutritional goals. In conclusion, nutritional care in oncology should focus on early nutritional assessment of nutritional status in order to detect the risk of malnutrition, as well as on individualized interventions aimed at optimizing treatment tolerance and patient quality of life.

Nutr Clin Med 2026; 20 (2): 103-117
DOI: 10.7400/NCM.2026.20.2.0024

>>INTRODUCCIÓN

El estudio de la microbiota humana se remonta a principios del siglo XX, cuando se constató la coexistencia de una amplia diversidad de microorganismos en distintas localizaciones del organismo, especialmente en la cavidad oral, el tracto respiratorio, la vagina, el intestino y la piel¹.

El término microbiota hace referencia a la composición biológica de las comunidades microbianas (es decir, qué microorganismos están presentes), mientras que el microbioma engloba el conjunto de genomas de dichos microorganismos,

así como sus componentes estructurales, metabolitos y las interacciones con el entorno. En conjunto, el microbioma humano aporta una cantidad de información genética muy superior a la del genoma humano, estimada en más de un centenar de veces².

La microbiota intestinal se define como el conjunto de microorganismos que colonizan de forma estable el tracto gastrointestinal. Está constituido predominantemente por bacterias, aunque también incluye arqueas, virus, hongos y protozoos^{1,3}. Su número total se estima en alrededor de 10^{13} a 10^{14} células microbianas,

una cifra comparable al número total de células humanas^{1,2}.

>>COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es la comunidad microbiana con mayor relevancia para el mantenimiento de la homeostasis del huésped. En la [figura 1](#) se muestran las principales cepas bacterianas dependiendo de su localización en los distintos sistemas¹.

La densidad microbiana no es uniforme a lo largo del tracto gastrointestinal, sino que aumenta de forma progresiva desde el estómago hasta el colon, donde alcanza su máxima concentración^{1,3}. Desde el punto de vista taxonómico, los filos bacterianos predominantes en la microbiota intestinal son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. El filo *Firmicutes* incluye géneros como *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, mientras que *Bacteroidetes* comprende principalmente los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*¹⁻³. El equilibrio relativo entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se ha propuesto clásicamente como un marcador de eubiosis intestinal; sin embargo, este cociente está influido por múltiples factores como la dieta, la edad, el sexo y el estilo de vida, lo que hace que tenga un valor limitado y no pueda utilizarse como marcador clínico aislado, especialmente fuera de estudios poblacionales¹. Además, otros filos bacterianos

relevantes incluyen Actinobacteria, que contribuyen de forma significativa a la diversidad y funcionalidad del ecosistema intestinal¹⁻³.

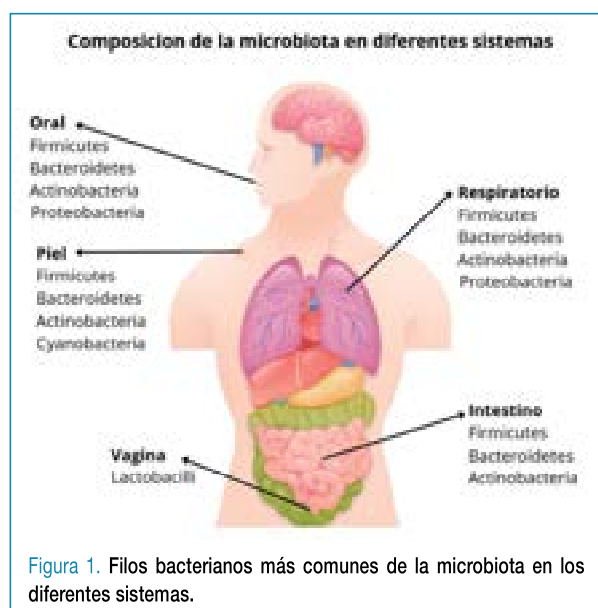
Junto a las bacterias, la microbiota intestinal incluye otros microorganismos. Entre los hongos, los géneros más estudiados son *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Cladosporium*. Asimismo, se encuentran arqueas metanogénicas, como *Methanobrevibacter smithii*, implicadas en la eliminación del hidrógeno generado durante los procesos fermentativos. El viroma intestinal está constituido principalmente por bacteriófagos, que desempeñan un papel regulador sobre la composición bacteriana, mientras que también se han identificado protozoos comensales, como *Blastocystis hominis*, cuya función fisiológica continúa siendo objeto de debate¹⁻³.

>>DETERMINANTES QUE AFECTAN A LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA

La configuración inicial de la microbiota intestinal comienza en el momento del nacimiento y está fuertemente condicionada por factores perinatales, entre los que destacan el tipo de parto, la alimentación en los primeros meses de vida y la exposición temprana a antibióticos.

El parto vaginal favorece la colonización inicial por microorganismos maternos, principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, mientras que el nacimiento por cesárea se asocia a una microbiota menos diversa y con mayor abundancia de microorganismos ambientales y potencialmente patógenos, lo que puede tener implicaciones a largo plazo sobre la maduración inmunológica^{1,4}. La alimentación durante la lactancia representa otro determinante clave. La lactancia materna promueve el crecimiento selectivo de bacterias beneficiosas, en particular *Bifidobacterium*, gracias a la presencia de oligosacáridos de la leche humana. Por otro lado, la alimentación con fórmulas infantiles se asocia a una mayor diversidad microbiana temprana, pero con una composición distinta y menos especializada^{1,4}.

Por su parte, la exposición a antibióticos, especialmente durante los primeros años de vida, produce una reducción significativa de la diversidad bacteriana y una alteración de la estructura



del microbioma intestinal, cambios que pueden persistir en el tiempo y afectar al desarrollo metabólico e inmunitario del huésped⁴.

A lo largo de la vida, la microbiota intestinal continúa siendo un ecosistema dinámico, modulada por múltiples factores ambientales y conductuales. Entre ellos, la dieta desempeña un papel central, ya que patrones alimentarios ricos en fibra vegetal favorecen una mayor diversidad microbiana y una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta, mientras que dietas occidentales ricas en grasas saturadas y azúcares simples se asocian a disbiosis. Asimismo, el área geográfica, el entorno socioeconómico, el estilo de vida y la exposición a agentes infecciosos contribuyen de forma significativa a las variaciones interindividuales en la composición de la microbiota⁵.

En edades avanzadas, se observa una tendencia a la reducción de la diversidad microbiana, acompañada de un aumento de microorganismos oportunistas y una disminución de bacterias beneficiosas. Estos cambios se han relacionado con el envejecimiento inmunológico, el incremento del estado inflamatorio basal y una mayor fragilidad, lo que podría contribuir al desarrollo de comorbilidades asociadas a la edad y a una mayor vulnerabilidad frente a enfermedades infecciosas y metabólicas¹.

>> FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal puede considerarse un auténtico “órgano metabólico” funcional, dada su elevada actividad bioquímica y su capacidad para interactuar de forma dinámica con el huésped a nivel metabólico, inmunológico y neuroendocrino^{1,6}. Esta interacción da lugar a una relación simbiótica altamente especializada, en la que el huésped proporciona nutrientes, un entorno físico estable y mecanismos de tolerancia inmunológica, mientras que los microorganismos intestinales desempeñan funciones esenciales para el mantenimiento de la homeostasis y la salud global del organismo.

Digestión y metabolismo

Una de las funciones primordiales de la microbiota intestinal es la fermentación de carbohidra-

tos complejos y fibra dietética no digeribles por las enzimas humanas. Este proceso es llevado a cabo principalmente por bacterias pertenecientes a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, dando lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), fundamentalmente acetato, propionato y butirato^{1,7,8}. Los AGCC constituyen una fuente energética relevante para los colonocitos, especialmente el butirato, y actúan como moléculas señalizadoras con efectos locales y sistémicos. Diversos estudios han demostrado que los AGCC regulan la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos, como la inhibición de las histona desacetilasas, y activan receptores acoplados a proteínas G (GPR41 y GPR43), implicados en el metabolismo energético y la respuesta inflamatoria^{7,8}.

A nivel endocrino-metabólico, los AGCC estimulan la secreción de hormonas intestinales como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY), que desempeñan un papel clave en el control de la saciedad, la regulación de la homeostasis glucémica y la mejora de la sensibilidad a la insulina^{1,7}. Estos mecanismos explican, en parte, la asociación entre una microbiota rica en bacterias productoras de AGCC y un perfil metabólico más favorable.

Síntesis de vitaminas y metabolismo de micronutrientes

La microbiota intestinal contribuye de forma significativa a la síntesis de vitaminas esenciales, como la vitamina K y varias vitaminas del complejo B (incluyendo folatos, riboflavina y vitamina B12), a partir de sustratos no absorbidos en el intestino delgado¹. Además, participa en el metabolismo de ácidos biliares, aminoácidos y compuestos bioactivos de la dieta, modulando su biodisponibilidad y sus efectos sistémicos. La alteración de estos procesos en situaciones de disbiosis puede contribuir a déficits nutricionales y alteraciones metabólicas clínicamente relevantes⁶.

Inmunidad y protección de la barrera intestinal

Desde el punto de vista inmunológico, la microbiota intestinal desempeña un papel central en el desarrollo, maduración y regulación del sistema inmunitario. Actúa como una barrera biológica frente a la colonización por patógenos mediante

la competencia por nutrientes y nichos ecológicos, así como a través de la producción de sustancias antimicrobianas y la estimulación de la secreción de mucinas y péptidos defensivos¹. Asimismo, los metabolitos microbianos, en particular los AGCC, promueven la diferenciación y expansión de linfocitos T reguladores (Treg), fundamentales para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y el control de la inflamación intestinal y sistémica^{1,2,6,8}. La microbiota también participa activamente en la formación y función de los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT), incluidos las placas de Peyer, los folículos linfoides aislados y las poblaciones de células plasmáticas productoras de IgA, contribuyendo a una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz y equilibrada^{1,6,8}. La alteración de estas interacciones se ha vinculado a un aumento de la permeabilidad intestinal, inflamación crónica de bajo grado y mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades inmunomediadas¹.

Eje intestino-cerebro

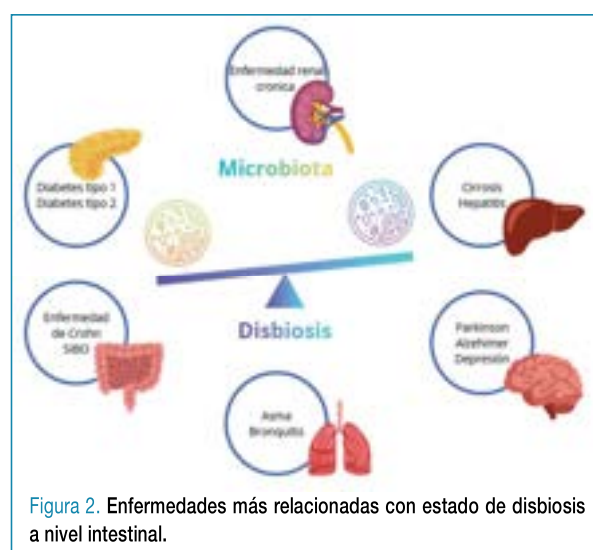
La microbiota intestinal forma parte de un sistema de comunicación bidireccional complejo conocido como eje intestino-cerebro, que conecta el tracto gastrointestinal con el sistema nervioso central a través de vías neurales, principalmente el nervio vago, endocrinas, inmunológicas y metabólicas⁹⁻¹¹. A través de estas vías, la microbiota puede modular la función cerebral, el comportamiento y la respuesta al estrés, mientras que el sistema nervioso central influye sobre la motilidad, la secreción y la permeabilidad intestinal. Se ha demostrado que determinados microorganismos intestinales son capaces de sintetizar o modular la disponibilidad de neuromoduladores y precursores neuroactivos, como triptófano, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y catecolaminas, influyendo en el estado de ánimo, la función cognitiva, el sueño y la ansiedad^{1,9,12}. Estos hallazgos han reforzado el interés por la microbiota como diana terapéutica potencial en trastornos neuropsiquiátricos y enfermedades sistémicas asociadas a inflamación crónica.

>>DISBIOSIS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La disbiosis intestinal se caracteriza por una alteración cualitativa y cuantitativa del ecosistema

microbiano, implicando una pérdida de diversidad bacteriana y una reducción de microorganismos productores de metabolitos antiinflamatorios (en particular bacterias productoras de AGCC), un aumento relativo de patógenos oportunistas y una disfunción metabólica e inmunológica del ecosistema intestinal^{1,6,13}. Este desequilibrio compromete la integridad de la barrera epitelial intestinal, favorece el aumento de la permeabilidad, con el paso de sustancias como lipopolisacárido (LPS) hacia la circulación sistémica, lo que se traduce en un incremento del estado inflamatorio crónico de bajo grado¹. Estas alteraciones influyen de manera directa en múltiples ejes de comunicación huésped-microbiota, incluyendo el eje intestino-hígado, intestino-páncreas, intestino-tejido adiposo y el eje intestino-cerebro, lo que contribuye al desarrollo y progresión de diversas enfermedades crónicas^{6,14}.

La evidencia disponible asocia de forma consistente la disbiosis intestinal con un amplio espectro de patologías. Entre las más estudiadas se encuentran los trastornos gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO); las enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la enfermedad hepática metabólica asociada a disfunción metabólica (MASLD); así como diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas la diabetes mellitus tipo 1 y la artritis reumatoide (figura 2)^{1,6,13,14}. Asimismo, estudios recientes vinculan la disbiosis con trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión, la ansiedad, la enfermedad de Parkinson



y los trastornos del espectro autista, a través de mecanismos neuroinflamatorios y metabólicos mediados por el eje intestino–cerebro, explicados con anterioridad. Además, se ha descrito una relación entre alteraciones de la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, mediada en parte por metabolitos derivados de la dieta, como la trimetilamina N-óxido (TMAO), y por el aumento del tono inflamatorio sistémico¹⁵. En conjunto, estos hallazgos refuerzan el papel central de la microbiota intestinal como modulador inmunometabólico clave y subrayan la importancia clínica de preservar su equilibrio. No obstante, en la mayoría de estas entidades, la disbiosis debe interpretarse como un fenómeno bidireccional y dinámico, más que como un factor etiológico único.

Dentro de las enfermedades asociadas a la disbiosis intestinal, destaca el SIBO, una entidad de creciente reconocimiento clínico. El SIBO se caracteriza por la presencia de un número excesivo y/o de una composición anómala de bacterias en el intestino delgado, lo que conlleva un aumento de la fermentación de sustratos a este nivel y la aparición de síntomas gastrointestinales como distensión abdominal, dolor, diarrea y malabsorción^{1,13}. En la actualidad, se han descrito distintos subtipos de SIBO en función del gas predominante producido por el sobrecrecimiento bacteriano, principalmente hidrógeno, metano y sulfuro de hidrógeno, cada uno de ellos asociado a perfiles clínicos y fisiopatológicos diferenciados¹³. El diagnóstico del SIBO puede establecerse mediante el aspirado y cultivo del contenido del intestino delgado, considerado el patrón de referencia, aunque su uso se ve limitado por su carácter invasivo y la falta de estandarización. En la práctica clínica, la prueba del aliento con medición de hidrógeno (H₂) y/o metano (CH₄) tras la administración de sustratos fermentables constituye el método diagnóstico más empleado, pese a sus limitaciones en sensibilidad y especificidad^{12,13}. El tratamiento se basa fundamentalmente en la antibioterapia dirigida, siendo la rifaximina el antibiótico de primera línea en la mayoría de los casos, así como en la implementación de estrategias dietéticas, entre las que destaca la dieta baja en FODMAPs¹³. Los FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos fermentables y polioles) son carbohidratos de cadena corta y alcoholes de azúcar que, en condiciones de sobrecrecimiento bacteriano,

incrementan la fermentación intestinal y contribuyen al desarrollo de la sintomatología característica del SIBO¹⁶.

Entre las patologías endocrinológicas, las más ampliamente estudiadas en relación con la disbiosis intestinal son la diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2, y la obesidad. En la diabetes mellitus tipo 1 se ha descrito una reducción de bacterias pertenecientes al filo *Firmicutes*, particularmente aquellas con capacidad productora de AGCC^{1,17}. Esta alteración se asocia a una disfunción de la respuesta inmunitaria intestinal, caracterizada por una disminución de linfocitos Treg y una alteración de la integridad de la barrera mucosa, lo que podría favorecer la activación de linfocitos autorreactivos frente a los islotes pancreáticos. No obstante, la evidencia disponible es fundamentalmente asociativa y aún limitada en cuanto a su implicación causal directa¹⁷.

En la diabetes mellitus tipo 2, la evidencia que vincula la disbiosis intestinal con la fisiopatología de la enfermedad es más consistente. Diversos estudios han demostrado una disminución de bacterias productoras de AGCC, como *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*, junto con un aumento de microorganismos potencialmente proinflamatorios, incluyendo *Bacteroides caccae*, miembros del orden *Clostridiales*, *Shigella* y *Escherichia coli*^{7,18-20}. Estos cambios se asocian a una menor diversidad microbiana y a una alteración de la permeabilidad intestinal, facilitando el paso de LPS y otros productos bacterianos al torrente sanguíneo, lo que induce inflamación sistémica de bajo grado e insulinoresistencia, y favorece la ganancia ponderal en modelos experimentales y clínicos²¹.

Finalmente, la obesidad constituye la patología endocrinológica más estudiada en relación con las alteraciones de la microbiota intestinal. Como se ha señalado previamente, los AGCC desempeñan un papel fundamental en la homeostasis glucémica y en la mejora de la sensibilidad a la insulina^{7,22}. Además, estos metabolitos activan la AMP-quinasa (AMPK) en tejidos periféricos, promoviendo la oxidación de ácidos grasos y la inhibición de la lipogénesis, lo que contribuye a un perfil metabólico más eficiente y a un aumento del gasto energético total^{14,22}. En este contexto, un estudio observacional realizado en población ucraniana mostró una asociación entre

una mayor proporción del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes* y un mayor índice de masa corporal (IMC)²³. Pero como se dijo con anterioridad, este tiene un valor limitado y no puede utilizarse como marcador clínico aislado, especialmente fuera de estudios poblacionales.

>> ESTRATEGIAS DE MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL

Nutrición enteral

La nutrición enteral (NE) administrada de forma temprana a los pacientes se ha demostrado que mantiene la integridad intestinal, reduce la permeabilidad y promueve respuestas inmunológicas apropiadas. Esto es debido a que el fracaso en utilizar el tracto gastrointestinal durante la enfermedad aguda puede amplificar la respuesta inflamatoria sistémica y empeorar la gravedad de la enfermedad²⁴. Sin embargo, cuando la NE es prolongada o exclusiva, reduce la estimulación fisiológica del intestino al disminuir la masticación, el tránsito y el aporte de fibra fermentable. Estos cambios favorecen la aparición de alteraciones en la microbiota, con incremento de bacterias patógenas, menor diversidad y mayor riesgo de translocación bacteriana, lo que puede contribuir a síntomas gastrointestinales como diarrea, que constituye la complicación gastrointestinal más frecuente en pacientes hospitalizados que reciben NE, con una prevalencia estimada entre el 15% y el 63% según las series; y representa un factor determinante de interrupción prematura de la nutrición enteral y de peor pronóstico nutricional²⁵.

La NE influye en la microbiota intestinal de manera dosis-dependiente²⁶. Cambios en la microbiota fecal y en la fermentación de los AGCC son detectables cuando la NE representa al menos el 50% de los requerimientos energéticos. Cuando la NE cubre el 85-100% de dichos requerimientos reduce la abundancia de bacterias fermentadoras de fibra como *Agathobacter*, *Faecalibacterium*, *Succinivibrio* y *Acidaminococcus*, mientras que aumenta la presencia de organismos potencialmente dañinos como *Eubacterium*, *Actinomyces* y *Klebsiella*²⁶.

Por otro lado, muchos de los pacientes que reciben soporte nutricional con NE se encuentran en

unidades de cuidados intensivos (UCI) donde la diarrea asociada a antibióticos adquiere especial relevancia clínica, dado que hasta el 80% de los pacientes críticos reciben tratamiento antibiótico durante su estancia. La antibioterapia produce una reducción significativa de la diversidad microbiana y favorece la colonización por patógenos oportunistas, siendo *Clostridioides difficile* el más relevante desde el punto de vista clínico, responsable del 15-25% de los casos de diarrea asociada a antibióticos en el entorno hospitalario²⁷. Metaanálisis recientes han demostrado que la suplementación con probióticos reduce la incidencia de diarrea asociada a antibióticos en un 37-42% (RR 0,58; IC 95% 0,50-0,68), con un número necesario a tratar (NNT) de 13 pacientes, siendo las cepas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii* las que acumulan mayor evidencia²⁸.

Por este motivo, se ha planteado el efecto beneficioso del uso de probióticos, prebióticos o simbióticos (combinación de los anteriores) en estos pacientes, así como el de otras estrategias terapéuticas encaminadas a mantener la integridad de la barrera intestinal.

Probióticos en NE

Los probióticos se definen, según el consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped"²⁹. Esta definición, originalmente propuesta por la FAO/OMS en 2001 y actualizada en 2014, subraya la necesidad de demostrar viabilidad, dosis eficaz y beneficio clínico documentado para cada cepa específica. Los géneros con mayor respaldo científico en el ámbito de la nutrición clínica incluyen *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y la levadura *Saccharomyces boulardii*²⁹.

A nivel fisiopatológico, los probióticos administrados junto con NE fortalecen la barrera intestinal regulando la expresión génica y la localización de proteínas de uniones estrechas mediante vías de señalización específicas³⁰. Dentro de estos mecanismos estudiados se han descrito cepas de *Lactobacillus acidophilus* que inducen un aumento rápido y sostenido de la expresión de TLR-2 e inhiben la activación de

NF- κ B p50/p65 en la membrana apical de las células epiteliales intestinales, formando complejos que mejoran la función de barrera intestinal^{30,31}. Entre otros beneficios en las vías de señalización celular que producen los probióticos se encuentran la activación de vías antiapoptóticas PI3K/Akt y vías dependientes de proteína quinasa C, que regulan el citoesqueleto de actina y las uniones estrechas, contribuyendo a la regeneración del epitelio intestinal³². Cepas de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus paracasei* modulan la autofagia y reducen la apoptosis en las células epiteliales³³. Algunos probióticos aumentan la producción de mucina y estimulan la secreción de péptidos antimicrobianos, fortaleciendo la capa de moco y promoviendo la adhesión mucosa³⁴.

En cuanto a estudios realizados en pacientes con NE acompañada de probióticos, destaca una revisión integrativa realizada por Almeida GM et al. en 2025, que analizó 21 estudios realizados entre 2014 y 2025 en un total de 4.350 pacientes adultos que recibían NE junto con suplementación probiótica³⁵. Esta revisión incluyó diversos entornos asistenciales. En pacientes críticos ingresados en UCI, los probióticos más utilizados fueron *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y combinaciones multicepa. En este grupo se observó una reducción de la diarrea asociada a antibióticos, de forma menos consistente, se describe una disminución de la neumonía asociada a ventilación mecánica, menor incidencia de infecciones nosocomiales y una posible reducción de la estancia en UCI, sin poder establecer una clara relación causal³⁵. En los estudios realizados en plantas de hospitalización, los probióticos se asociaron a mejor tolerancia digestiva, menor diarrea y reducción de la necesidad de modificar o interrumpir la fórmula enteral. En los tres estudios realizados en domicilio, los pacientes en NE prolongada experimentaron mejoría de síntomas como flatulencia y estreñimiento, así como mejor adherencia al tratamiento médico nutricional³⁵. A nivel global, la revisión sugiere el efecto beneficioso del uso de probióticos en adultos con NE. Sin embargo, el estudio presenta importantes limitaciones metodológicas, como la heterogeneidad en las cepas, dosis, duración del tratamiento y escasa población incluida en algunos estudios, además de la falta de significación estadística.

Pese a que los probióticos son generalmente considerados seguros, es imprescindible reconocer los riesgos descritos en poblaciones vulnerables. El ensayo PROPATRIA (PRObiotics in PANcreatitis TRIAl) constituye la referencia más relevante en este sentido. Este estudio evaluó la administración de una formulación multiespecie de probióticos (Ecologic 676, conteniendo seis cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) frente a placebo en pacientes con pancreatitis aguda grave. El grupo tratado con probióticos presentó una mortalidad significativamente superior (16% vs. 6%; RR 2,53; IC 95% 1,22-5,25), con nueve casos de isquemia intestinal no oclusiva frente a ninguno en el grupo placebo, sugiriendo un efecto deletéreo mediado por el aumento de la demanda de oxígeno en una mucosa intestinal ya comprometida³⁶.

En general, la bibliografía es muy limitada y con escasa evidencia de los beneficios que podría suponer para pacientes con NE. Como se ha expuesto, estudios realizados en pacientes críticos revelan que la evidencia no es suficiente para recomendar su uso rutinario en UCI. Por este motivo, tanto ESPEN como otras sociedades científicas insisten en una postura de precaución en determinados perfiles, especialmente pacientes inmunodeprimidos, con catéter venoso central o con mayor permeabilidad intestinal, debido al riesgo, aunque poco frecuente, de bacteriemias o fungemias asociadas a probióticos descritas en la literatura³⁷. Por ello, el uso debe individualizarse cuidadosamente, evaluando riesgo-beneficio en cada paciente.

Prebióticos en NE

Los prebióticos se definen como sustratos, que pueden provenir de la fibra de la dieta o no, que son utilizados selectivamente por bacterias a nivel intestinal, confiriendo un beneficio para la salud. En la NE, los más estudiados son los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y la inulina.

Los GOS se obtienen por transgalactosilación enzimática de la lactosa. Los FOS son fructanos de cadena corta (grado de polimerización 2-10) producidos por hidrólisis enzimática de la inulina o por síntesis a partir de sacarosa. Ambos son fermentados a nivel del colon dando lugar a la síntesis de AGCC, principalmente acetato y butirato, estimulando selectivamente el crecimiento

de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. El butirato, además, ejerce un papel trófico esencial al servir como fuente de energía primordial para los colonocitos y al inducir la expresión de proteínas de unión estrecha (*tight junctions*), fortaleciendo así la barrera epitelial. Además, la producción de estos ácidos disminuye el pH luminal, lo cual inhibe el crecimiento de microorganismos sensibles al ácido y mejora la biodisponibilidad de minerales³⁸. La inulina, por su parte, es un fructano de cadena larga (grado de polimerización 10-60) presente de forma natural en vegetales como la achicoria, el ajo y la cebolla, cuya fermentación colónica es más lenta y sostenida que la de los FOS, lo que permite una producción más prolongada de AGCC a lo largo del colon^{38,39}.

Además de estos prebióticos clásicos, la goma guar parcialmente hidrolizada (GGPH) constituye una fibra soluble fermentable cada vez más utilizada en fórmulas de NE. La GGPH se obtiene mediante hidrólisis enzimática controlada de la goma guar, lo que reduce su viscosidad y permite su incorporación a fórmulas líquidas sin comprometer la administración por sonda. La GGPH parece reducir la incidencia de diarrea en pacientes con NE y mejora la consistencia de las deposiciones, probablemente a través de un efecto regulador sobre la producción de AGCC y la composición de la microbiota⁴⁰.

En la práctica clínica actual, muchas fórmulas de NE incorporan mezclas de prebióticos como fibras solubles e insolubles (combinaciones de FOS, inulina, GGPH, celulosa, pectina y goma arábiga) con el objetivo de replicar la diversidad de sustratos presentes en la dieta habitual y optimizar la fermentación colónica³⁹. Sin embargo, la evidencia en reducción de síntomas gastrointestinales como diarrea es muy limitada.

Aporte adecuado de fibra en NE

El aporte adecuado de fibra, compuesta por la fracción fermentable (que puede actuar como prebiótico) y la fracción insoluble de esta, administradas en pacientes con NE favorece un estado de eubiosis porque actúa como sustrato para bacterias comensales, especialmente géneros como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, promoviendo su crecimiento y actividad metabólica. Esta fermentación produce AGCC, fundamentales para la integridad de la barrera intestinal, la modu-

lación inmunológica y la reducción de la inflamación local y sistémica^{41,42}. El aporte de ≥ 20 g/día de fibra con fórmulas de NE en las primeras 24 horas de estancia en UCI, se asocia con disminuciones significativas en la duración de la estancia hospitalaria (MD -5,62; IC 95%, -8,04 a -3,21; $P = 0,0001$) y riesgo de mortalidad (RR 0,18; IC 95%, 0,06-0,57; $P = 0,004$)⁴³.

No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela dado el reducido tamaño muestral de los estudios incluidos y la heterogeneidad en los tipos de fibra utilizados y las poblaciones estudiadas. Las guías ESPEN recomiendan el uso de fórmulas con fibra en pacientes hemodinámicamente estables, evitando su administración en pacientes con riesgo de isquemia intestinal o dismotilidad grave⁴⁴.

Fórmulas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Fórmulas de NE enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ω -3 PUFAs), han demostrado mejorar la composición de la microbiota intestinal y aumentar la producción de AGCC⁴⁵.

Su mecanismo principal se ejerce al incorporarse a las membranas celulares, desplazando el ácido araquidónico y reduciendo la síntesis de eicosanoides proinflamatorios^{45,46}. A nivel inmunológico, modulan la función de los linfocitos T y disminuyen la expresión de genes proinflamatorios como la ciclooxigenasa-2, lo que reduce la liberación de citocinas inflamatorias (IL-6, TNF- α) y proteína C reactiva, mejorando el perfil inflamatorio y la recuperación postoperatoria en pacientes quirúrgicos y críticos⁴⁷. Además, mejoran parámetros nutricionales (albúmina, prealbúmina) y reducen la incidencia de complicaciones postoperatorias⁴⁸. A nivel intestinal, los ω -3 PUFAs mejoran la composición de la microbiota, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas (*Barnesiella*, *Lactobacillus*) y la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que fortalece la barrera intestinal y reduce la permeabilidad y el riesgo de translocación bacteriana⁴⁹.

En pacientes con cáncer gastrointestinal y sometidos a cirugía, la NE enriquecida con ω -3 PUFAs ha demostrado mejoría en la recuperación inmunológica, reducción de marcadores inflamatorios

y menor incidencia de complicaciones postoperatorias, como infecciones de herida y sepsis, aunque los efectos sobre el estado nutricional y la estancia hospitalaria son variables^{50,51}.

Nutrición triturada por vía enteral

Por último, fórmulas de NE a base de alimentos habituales triturados podrían impactar positivamente la microbiota intestinal. Se comparó la alimentación triturada por sonda versus fórmula estándar y se observó que, en los pacientes con alimentación triturada, existía una prevalencia significativamente menor de emesis (0% vs 41%, $p = 0,02$), aunque no se observaron diferencias significativas en diversidad microbiana⁵². La literatura es muy limitada y pese a estos potenciales beneficios, la NE con alimentos triturados presenta importantes limitaciones técnicas y de seguridad, lo que restringe su uso a pacientes seleccionados y entornos bien controlados.

La combinación de varias de las estrategias expuestas con anterioridad podría resultar beneficiosa (tabla I). Por ejemplo, la acción de la fibra es sinérgica con los probióticos, ya que proporciona el sustrato necesario para su actividad y supervivencia, y complementa los efectos de los ω -3 PUFAs, que también modulan la microbiota

y potencian la producción de AGCC.

Nutrición parenteral

En los pacientes que reciben nutrición parenteral total (NPT), la ausencia de estimulación luminal del tracto gastrointestinal induce alteraciones estructurales y funcionales profundas en el ecosistema intestinal. La falta de nutrientes intraluminales, la reducción de la motilidad intestinal, la ausencia de fibra fermentable y la atrofia mucosa condicionan cambios significativos en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Estos fenómenos favorecen el sobrecrecimiento bacteriano, la expansión clonal de microorganismos potencialmente patógenos y la pérdida de bacterias comensales productoras de AGCC, elementos clave para el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial²⁶⁻²⁸. Desde el punto de vista fisiopatológico, la privación enteral prolongada se asocia a una disminución de la secreción de mucinas, una alteración de las uniones estrechas intercelulares y una reducción de la producción local de AGCC, especialmente butirato, principal fuente energética de los colonocitos. Como consecuencia, se incrementa la permeabilidad intestinal y se facilita la translocación bacteriana y de productos derivados de la pared microbiana, como el LPS,

TABLA I. RESUMEN DE LAS POSIBLES ESTRATEGIAS ASOCIADAS QUE NE CON EFECTO BENEFICIOSO SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Estrategia asociada a NE	Mecanismo fisiopatológico sobre microbiota/barrera	Beneficios clínicos potenciales
Probióticos (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>)	Modulación de microbiota, ↑ AGCC, ↓ NF-κB, ↑ TLR-2, ↑ mucina, ↑ IgA	↓ diarrea asociada a NE y antibióticos, ↓ infecciones nosocomiales, ↑ tolerancia digestiva
Fórmulas con prebióticos (FOS/ GOS/inulina)	↑ <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> , ↓ pH luminal	Escasa evidencia
Fibra fermentable (≥20 g/día)	Sustrato para fermentación bacteriana → ↑ AGCC → integridad barrera	↓ diarrea asociada a NE, ↓ estancia hospitalaria, ↓ mortalidad en UCI
PUFA ω -3 en NE	Modulación eicosanoides, ↓ COX-2, ↓ IL-6 y TNF- α , efecto indirecto sobre microbiota	↓ complicaciones infecciosas postquirúrgicas, ↓ inflamación
NE con alimentos triturados	Mayor diversidad de sustratos → microbiota más estable	Escasa evidencia

NE: Nutrición Enteral; AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta; TLR-2: Toll like receptor 2; IgA: Inmunoglobulina A; FOS: Fructooligosacáridos; GOS: Galactooligosacáridos; PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados; COX-2: Ciclooxygenasa-2; IL-6: Interleucina 6; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

hacia la circulación sistémica y portal, como se ha comentado con anterioridad. Este fenómeno contribuye al desarrollo de inflamación crónica de bajo grado, infecciones sistémicas y complicaciones metabólicas, incluyendo la enfermedad hepática asociada a la insuficiencia intestinal (IFALD)^{35,37,53,54}.

En este contexto, el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos ha sido propuesto como una estrategia potencial para modular la microbiota intestinal residual, preservar la función de la barrera epitelial y atenuar la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes dependientes de NPT. Dado que la mayor parte de la evidencia clínica en este ámbito procede de la población pediátrica con síndrome de intestino corto (SBS), un modelo paradigmático de disbiosis intestinal asociada a NPT, es relevante describir los hallazgos en esta población. En estos pacientes se ha descrito de forma consistente un predominio de *Proteobacteria*, especialmente *Enterobacteriaceae*, junto con una reducción significativa de *Bacteroidetes* y de bacterias productoras de AGCC, patrón que se asocia a mayor permeabilidad intestinal, riesgo infeccioso e inflamación persistente^{55,56}.

Determinados probióticos pueden ejercer efectos beneficiosos sobre la mucosa intestinal incluso en condiciones de mínima estimulación enteral. Entre estos efectos destacan la inducción de la expresión de proteínas de uniones estrechas, el aumento de la secreción de mucinas, la modulación de receptores tipo Toll y la reducción de la activación de vías proinflamatorias dependientes de NF- κ B. Asimismo, algunos probióticos y prebióticos estimulan la producción de AGCC y favorecen la secreción de péptidos intestino-tróficos como el péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2), hormona clave en la adaptación intestinal y la regeneración epitelial⁵⁴⁻⁵⁶.

En modelos experimentales, la suplementación con oligofructosa y *Bifidobacterium animalis* se ha asociado a un aumento de los niveles colónicos de GLP-2, una reducción de la permeabilidad intestinal y una disminución de la concentración plasmática de LPS, lo que sugiere una mejora de la función de barrera intestinal^{55,56}. Aunque estos resultados proceden principalmente de estudios preclínicos, proporcionan una base fisiopatológica sólida para explorar su aplicación clínica en pacientes con NPT.

En humanos, la evidencia clínica sigue siendo limitada, pero existen estudios observacionales y ensayos piloto que aportan información relevante. En adultos con insuficiencia intestinal, el estudio más relevante es un análisis retrospectivo de 282 pacientes dependientes de NPT durante al menos dos semanas, observando que los pacientes que recibían probióticos presentaban una menor prevalencia de IFALD en comparación con los no tratados (35,9% vs. 54,4%; $p = 0,005$)⁵⁴. Estos hallazgos sugieren un posible efecto hepatoprotector mediado por la reducción de la translocación de endotoxinas bacterianas hacia la circulación portal, aunque el diseño observacional impide establecer relaciones causales.

Como se ha referido con anterioridad, la mayor parte de estudios han sido realizados en población pediátrica con SBS, varios estudios clínicos han evaluado el impacto de probióticos específicos. Los probióticos con mayor eficacia demostrada en esta población pertenecen principalmente a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, estos compuestos reducen el pH luminal e inhiben el crecimiento de patógenos⁵⁷. En concreto, *Lactobacillus rhamnosus* GG produce proteínas solubles que favorecen el crecimiento de las células epiteliales intestinales y previenen la apoptosis inducida por citocinas⁵⁸.

Otros estudios clínicos en humanos han explorado el uso de probióticos como coadyuvantes durante la transición de la NPT a la NE, observando mejoras en la tolerancia digestiva, una menor incidencia de infecciones y una recuperación más rápida de la función intestinal, aunque los resultados son heterogéneos y no siempre reproducibles^{54,59,60}.

No obstante, el perfil de seguridad constituye un aspecto crítico en este contexto. La NPT se asocia intrínsecamente a un mayor riesgo de bacteriemia relacionada con el catéter venoso central (CVC), se han descrito casos de fungemia por *Saccharomyces boulardii* en pacientes portadores de catéter venoso central (CVC), probablemente por contaminación del catéter durante la manipulación de las cápsulas probióticas en proximidad al acceso vascular. Se han notificado bacteriemias por *Lactobacillus spp.* en pacientes inmunodeprimidos, aunque su incidencia global es baja⁶¹⁻⁶³. Aunque estos eventos son infrecuentes y proceden

mayoritariamente de series clínicas y notificaciones de farmacovigilancia, subrayan la necesidad de extremar la precaución en pacientes con inmunosupresión, sepsis activa o accesos venos centrales de larga duración.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que los probióticos podrían desempeñar un papel modulador beneficioso en pacientes con insuficiencia intestinal y dependencia de NPT, especialmente durante fases de transición hacia la reintroducción progresiva de la vía enteral. Sin embargo, la evidencia clínica en pacientes con NPT exclusiva sigue siendo escasa, heterogénea y basada en estudios de baja potencia. En consecuencia, las guías clínicas actuales no recomiendan el uso rutinario de probióticos durante la nutrición parenteral total, reservando su empleo para contextos de investigación o situaciones clínicas muy seleccionadas, siempre tras una evaluación individualizada del balance riesgo-beneficio.

>>CONCLUSIONES

La microbiota intestinal debe considerarse un componente funcional clave en la fisiopatología de múltiples procesos metabólicos, inmunológicos y sistémicos. La evidencia actual confirma su papel como modulador activo de la integridad de la barrera intestinal, la inflamación y la señalización endocrino-metabólica, lo que la convierte en una diana de interés en el ámbito de la nutrición clínica.

El tratamiento médico nutricional influye de forma directa sobre la composición y función de la microbiota. La NE, especialmente cuando incluye fibra fermentable y componentes bioactivos, contribuye a mantener la eubiosis relativa y la producción de metabolitos beneficiosos como AGCC. Diversas estrategias coadyuvantes —probióticos, prebióticos, fibra y fórmulas enriquecidas con omega-3— muestran mecanismos

fisiopatológicos plausibles y señales de beneficio clínico, particularmente en tolerancia digestiva y complicaciones infecciosas; sin embargo, la heterogeneidad de cepas, dosis, poblaciones y desenlaces limita la solidez de las recomendaciones generales.

En contraste, la NPT se asocia a cambios disbióticos profundos derivados de la deprivación luminal, con impacto en la barrera intestinal y el eje intestino-hígado. Aunque los probióticos podrían desempeñar un papel modulador en pacientes con insuficiencia intestinal y durante la transición a NE, la evidencia clínica es aún insuficiente y obliga a una evaluación individualizada del riesgo-beneficio, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o portadores de accesos venos centrales.

En conjunto, la integración de estrategias de tratamiento médico nutricional orientadas a preservar o restaurar la microbiota representa una línea de desarrollo relevante. Son necesarios ensayos clínicos controlados, con adecuada potencia estadística y estandarización de intervenciones, para definir con precisión su papel terapéutico y su implementación segura en la práctica clínica.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Declaración sobre el uso de Inteligencia Artificial

Durante la preparación de este trabajo, los autores han utilizado herramientas basadas en inteligencia artificial exclusivamente para la revisión ortográfica y corrección de estilo formal. Tras utilizar estas herramientas, los autores revisaron y editaron el contenido según fue necesario y asumen la total responsabilidad del contenido de la publicación.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, *et al.* Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 23;7(1):135. doi:10.1038/s41392-022-00974-4
2. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018 Apr 1;24(4):392-400. doi:10.1038/nm.4517
3. Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, *et al.* The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019 May;569(7758):641-8. doi:10.1038/s41586-019-1238-8

4. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, Chu MLJN, Arp K, de Waal WJ, *et al.* Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun.* 2022 Feb 16;13(1):893. doi:10.1038/s41467-022-28525-z
5. Yatsunenken T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012 Jun;486(7402):222-7. doi:10.1038/nature11053
6. Cani PD. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Feb;15(2):69-70. doi:10.1038/s41574-018-0143-9
7. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 7;27(25):3837-50. doi:10.3748/wjg.v27.i25.3837 PubMed PMID: 34321848; PubMed Central PMCID: PMC8291023.
8. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1332-45. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041
9. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 24;23(19):11245. doi:10.3390/ijms231911245 PubMed PMID: 36232548; PubMed Central PMCID: PMC9570195.
10. Schächtle MA, Rosshart SP. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Health and Disease and Its Implications for Translational Research. *Front Cell Neurosci.* 2021 Jul 15;15. doi:10.3389/fncel.2021.698172
11. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi:10.1038/nrn3346 PubMed PMID: 22968153.
12. Singh R, Zogg H, Wei L, Bartlett A, Ghoshal UC, Rajender S, *et al.* Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan 30;27(1):19–34. doi:10.5056/jnm20149
13. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2020 Feb;115(2):165. doi:10.14309/ajg.0000000000000501
14. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh SATE, *et al.* The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:4095789. doi:10.1155/2018/4095789 PubMed PMID: 29849617; PubMed Central PMCID: PMC5933040.
15. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017 Mar 31;120(7):1183-96. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309715 PubMed PMID: 28360349; PubMed Central PMCID: PMC5390330.
16. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP Diet for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* 2012 Nov;8(11):739-45. PubMed PMID: 24672410; PubMed Central PMCID: PMC3966170.
17. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2019 Aug;46:512-21. doi:10.1016/j.ebiom.2019.06.031 PubMed PMID: 31257149; PubMed Central PMCID: PMC6710855.
18. Deli CK, Fatouros IG, Poullos A, Liakou CA, Draganidis D, Papanikolaou K, *et al.* Gut Microbiota in the Progression of Type 2 Diabetes and the Potential Role of Exercise: A Critical Review. *Life.* 2024 Aug 15;14(8). doi:10.3390/life14081016
19. Slouha E, Rezazadah A, Farahbod K, Gerts A, Clunes LA, Kollias TF. Type-2 Diabetes Mellitus and the Gut Microbiota: Systematic Review. *Cureus.* 2023 Nov;15(11):e49740. doi:10.7759/cureus.49740 PubMed PMID: 38161953; PubMed Central PMCID: PMC10757596.
20. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 Oct;490(7418):55-60. doi:10.1038/nature11450
21. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, *et al.* Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *eBioMedicine.* 2020 Jan 1;51. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051 PubMed PMID: 31901868.
22. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):261-73. doi:10.1038/s41574-019-0156-z
23. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, *et al.* Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol.* 2017 May 22;17(1):120. doi:10.1186/s12866-017-1027-1 PubMed PMID: 28532414; PubMed Central PMCID: PMC5440985.
24. McClave SA, Omer E. Clinical nutrition for the gastroenterologist: the physiologic rationale for providing early nutritional therapy to the hospitalized patient. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020 Mar;36(2):118-21. doi:10.1097/MOG.0000000000000618 PubMed PMID: 31990710.
25. Whelan K, Judd PA, Tuohy KM, Gibson GR, Preedy VR, Taylor MA. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):240-7. doi:10.3945/ajcn.2008.26219 PubMed PMID: 19056551.
26. Jatkovska A, Gkikas K, Nichols B, Short B, Rizou VK, Kapranos P, *et al.* Dose-dependent effects of enteral nutrition on the faecal microbiota and short chain fatty acids. *Clin Nutr.* 2024 May;43(5):1200-7. doi:10.1016/j.clnu.2024.04.010
27. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 2015. doi:10.1056/NEJMra1403772
28. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, *et al.* Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 19;2017(12):CD006095. doi:10.1002/14651858.CD006095.pub4 PubMed PMID: 29257353; PubMed Central PMCID: PMC6486212.

29. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506-14. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
30. Al-Sadi R, Nighot P, Nighot M, Haque M, Rawat M, Ma TY. *Lactobacillus acidophilus* Induces a Strain-specific and Toll-Like Receptor 2-Dependent Enhancement of Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier and Protection Against Intestinal Inflammation. *Am J Pathol.* 2021 May;191(5):872-84. doi:10.1016/j.ajpath.2021.02.003 PubMed PMID: 33607043; PubMed Central PMCID: PMC8110190.
31. Haque M, Kaminsky L, Abdulqadir R, Engers J, Kovtunov E, Rawat M, *et al.* *Lactobacillus acidophilus* inhibits the TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability via a TLR-2 and PI3K-dependent inhibition of NF- κ B activation. *Front Immunol.* 2024;15:1348010. doi:10.3389/fimmu.2024.1348010 PubMed PMID: 39081324; PubMed Central PMCID: PMC11286488.
32. Paveljšek D, Ivičak-Kocjan K, Treven P, Benčina M, Jerala R, Rogelj I. Distinctive probiotic features share common TLR2-dependent signalling in intestinal epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2021 Jan;23(1):e13264. doi:10.1111/cmi.13264 PubMed PMID: 32945079; PubMed Central PMCID: PMC7757178.
33. Orlando A, Maqoud F, Mallardi D, Drago S, Malerba E, Chimienti G, *et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Lactobacillus paracasei* IMPC2.1 Mitigate LPS-Induced Epithelial Barrier Dysfunction: A Focus on Autophagy Regulation. *Int J Mol Sci.* 2025 Nov 18;26(22):11148. doi:10.3390/ijms262211148 PubMed PMID: 41303631; PubMed Central PMCID: PMC12652688.
34. Mercado-Monroy J, Falfán-Cortés RN, Muñoz-Pérez VM, Gómez-Aldapa CA, Castro-Rosas J. Probiotics as modulators of intestinal barrier integrity and immune homeostasis: a comprehensive review. *J Sci Food Agric.* 2025 Sep 12. doi:10.1002/jsfa.70168 PubMed PMID: 40937527.
35. Almeida GM de, Egea MB. Probiotics: A Little Help for Enteral Nutritional Therapy in Critically Ill Adults. *Int J Mol Sci.* 2025 Aug 30;26(17):8458. doi:10.3390/ijms26178458 PubMed PMID: 40943377; PubMed Central PMCID: PMC12429282.
36. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Feb 23;371(9613):651-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)60207-X PubMed PMID: 18279948.
37. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, *et al.* ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr.* 2020 Jan;39(1):5-22. doi:10.1016/j.clnu.2019.04.022
38. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients.* 2013 Apr 22;5(4):1417-35. doi:10.3390/nu5041417
39. Whelan K. Mechanisms and effectiveness of prebiotics in modifying the gastrointestinal microbiota for the management of digestive disorders. *Proc Nutr Soc.* 2013 Aug;72(3):288-98. doi:10.1017/S0029665113001262
40. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DBA. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 15;27(2):120-45. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03544.x PubMed PMID: 17922802.
41. Cai Y, Folkerts J, Folkerts G, Maurer M, Braber S. Microbiota-dependent and -independent effects of dietary fibre on human health. *Br J Pharmacol.* 2020 Mar;177(6):1363-81. doi:10.1111/bph.14871 PubMed PMID: 31663129; PubMed Central PMCID: PMC7056464.
42. McClave SA, Omer E, Eisa M, Klosterbauer A, Lowen CC, Martindale RG. The importance of providing dietary fiber in medical and surgical critical care. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2024 Jun;39(3):546-56. doi:10.1002/ncp.11092 PubMed PMID: 37947011.
43. Liu T, Wang C, Wang YY, Wang LL, Ojo O, Feng QQ, *et al.* Effect of dietary fiber on gut barrier function, gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and clinical outcomes in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 Jul;46(5):997-1010. doi:10.1002/jpen.2319 PubMed PMID: 34951702.
44. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, *et al.* guía Práctica EsPEN: nutrición enteral domiciliaria. *Nutr Hosp.*
45. Martindale R, Mundi MS, Waitzberg D, De Waele E, Scarcella M, Umbrello M, *et al.* Integrating downstream mediators of Omega-3 fatty acids into enteral nutrition for improved patient care: An expert panel consensus. *Clin Nutr.* 2026 Jan;56:106529. doi:10.1016/j.clnu.2025.11.014 PubMed PMID: 41406625.
46. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids1,2. *J Nutr.* 2012 Mar 1;142(3):592S-599S. doi:10.3945/jn.111.155259
47. Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023 Mar 1;26(2):129-37. doi:10.1097/MCO.0000000000000896 PubMed PMID: 36892961.
48. Yang J, Zhang X, Li K, Zhou Y, Hu Y, Chen X, *et al.* Effects of EN combined with PN enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on immune related indicators and early rehabilitation of patients with gastric cancer: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2022 Jun;41(6):1163-70. doi:10.1016/j.clnu.2022.03.018 PubMed PMID: 35500316.
49. Tao F, Xing X, Wu J, Jiang R. Enteral nutrition modulation with n-3 PUFAs directs microbiome and lipid metabolism in mice. *PloS One.* 2021;16(3):e0248482. doi:10.1371/journal.pone.0248482 PubMed PMID: 33764993; PubMed Central PMCID: PMC7993877.

50. Yang J, Zhang X, Li K, Zhou Y, Hu Y, Chen X, *et al.* Effects of EN combined with PN enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on immune related indicators and early rehabilitation of patients with gastric cancer: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2022 Jun;41(6):1163-70. doi:10.1016/j.clnu.2022.03.018 PubMed PMID: 35500316.
51. van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Brouwer IA, van Leeuwen PA. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation¹²³. *Am J Clin Nutr.* 2011 Oct 1;94(5):1248-65. doi:10.3945/ajcn.110.007377
52. Ferrer MF, Retuerto M, Thavamani A, San Valentin EM, Sferra TJ, Ghannoum M, *et al.* Clinical and Gut Microbiome Characteristics of Medically Complex Patients Receiving Blenderized Tube Feeds vs. Standard Enteral Feeds. *Nutrients.* 2025 Jun 17;17(12):2018. doi:10.3390/nu17122018 PubMed PMID: 40573129; PubMed Central PMCID: PMC12196097.
53. O'Keefe SJD. Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 Jan;24(1):51-8. doi:10.1097/MOG.0b013e3282f323f3 PubMed PMID: 18043233.
54. Alomari M, Nusairat L, Al Momani L, Chadalavada P, Covut F, Olayan M, *et al.* Effects of Probiotics on Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Adult Patients Receiving Prolonged Parenteral Support: A Tertiary Care Center Experience. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2020 Jun;35(3):454-63. doi:10.1002/ncp.10437 PubMed PMID: 31721285.
55. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials¹²³. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar 1;91(3):687-703. doi:10.3945/ajcn.2009.28759
56. Piper HG, Fan D, Coughlin LA, Ho EX, McDaniel MM, Channabasappa N, *et al.* Severe Gut Microbiota Dysbiosis Is Associated With Poor Growth in Patients With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Sep;41(7):1202-12. doi:10.1177/0148607116658762 PubMed PMID: 27406942.
57. Caporilli C, Giannì G, Grassi F, Esposito S. An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications. *Nutrients.* 2023 May 17;15(10):2341. doi:10.3390/nu15102341 PubMed PMID: 37242224; PubMed Central PMCID: PMC10221592.
58. Engstrand Lilja H, Wefer H, Nyström N, Finkel Y, Engstrand L. Intestinal dysbiosis in children with short bowel syndrome is associated with impaired outcome. *Microbiome.* 2015;3:18. doi:10.1186/s40168-015-0084-7 PubMed PMID: 25941569; PubMed Central PMCID: PMC4418071.
59. Goulet O, Joly F. Intestinal microbiota in short bowel syndrome. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2010 Sep 1;The intestinal microbiota: Equilibrium and disorders³⁴:S37-43. doi:10.1016/S0399-8320(10)70019-1
60. Sentongo TA, Cohran V, Korff S, Sullivan C, Iyer K, Zheng X. Intestinal Permeability and Effects of Lactobacillus rhamnosus Therapy in Children With Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(1):41-7. doi:10.1097/01.mpg.0000304452.92175.f5
61. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2009 Aug;28(4):387-400. doi:10.1016/j.clnu.2009.04.024 PubMed PMID: 19505748.
62. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018 Aug 21;169(4):240-7. doi:10.7326/M18-0343 PubMed PMID: 30014150.
63. Lherm T, Monet C, Nougère B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, *et al.* Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002 Jun 1;28(6):797-801. doi:10.1007/s00134-002-1267-9