



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2022-2023

Trabajo de Fin de Grado

**POSTBIÓTICOS: SUS BENEFICIOS EN
SALUD**

Ainhoa García García

Tutor/a: M^o José Cao Torija

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Un postbiótico es una sustancia bioactiva producida por un probiótico o liberada por un microorganismo, que influye en la respuesta fisiológica humana. El estudio y desarrollo de preparados postbióticos surge debido a preocupaciones asociadas con la suplementación de microbios probióticos vivos, puesto que existe simbiosis cuando la colonización microbiana de bacterias vivas está en rangos y condiciones idóneos. Por lo que genera riesgos en personas con ciertas patologías.

OBJETIVO: Establecer las evidencias científicas respecto a los efectos beneficiosos de los postbióticos en población con disbiosis de la microbiota intestinal.

METODOLOGÍA: Se realiza una revisión sistemática a partir de 16 artículos seleccionados tras una búsqueda selectiva en las bases de datos Pudmed, Cochrane, SciELO y Google Académico.

RESULTADOS : Los principales postbiótico encontrados en los artículos se clasifican en ácidos grasos de cadena corta (AGCC), bacteriocinas, sustancias poliméricas extracelulares (EPS), vitaminas, neurotransmisores, triptófano, dipéptidos de muramilo y microorganismos inanimados tipo *Akkermansia Muciniphila*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Todos ellos tienen poca interacción con los ingredientes de los alimentos siendo fáciles de procesar, en consecuencia, adquieren un efecto óptimo en la restauración del ecosistema intestinal saludable en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII). En cuanto a beneficios en la fisiopatología humana destaca la acción protectora de la barrera epitelial del intestino junto a efectos antiinflamatorios, bactericidas, insulínoréticos, hipoglucemiantes e hipocolesterolémicos que adoptan un papel importante en la prevención de trastornos metabólicos como obesidad y diabetes mellitus (DM). Además, los neurotransmisores con papel postbiótico, cooperan con el sistema nervioso central (SNC) a través de vías neuroendocrinas afectando en el comportamiento de la ansiedad y estado de ánimo en la depresión.

CONCLUSIONES: Se ha determinado que estos bioactivos, teniendo en cuenta las evidencias científicas analizadas, modulan la microbiota intestinal aportando beneficios en salud en relación con trastornos metabólicos, autoinmunes y psicológicos.

Implicaciones en la práctica clínica: El uso de preparados postbióticos se ha ido implantando en diferentes países desarrollados debido a los beneficios que ha demostrado su utilización. Su aplicación tiene importancia en la labor de enfermería, tanto en el ámbito hospitalario como en atención primaria.

Palabras clave: postbiótico, probiótico, microorganismo, bioactivo, beneficios, suplementación, disbiosis, microbiota intestinal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: A postbiotic is a bioactive substance produced by a probiotic or released by a microorganism, which influences the human physiological response. The study and development of postbiotic preparations arises due to concerns associated with the supplementation of live probiotic microbes, since symbiosis exists when the microbial colonisation of live bacteria is at ideal rates and conditions. This creates risks for people with certain pathologies.

OBJECTIVE: To establish the scientific evidence regarding the beneficial effects of postbiotics in populations with gut microbiota dysbiosis.

METHODOLOGY: A systematic review was carried out of 16 articles selected after a selective search of the Pubmed, Cochrane, SciELO and Google Scholar databases.

RESULTS : The main postbiotics found in the articles are classified as short-chain fatty acids (SCFA), bacteriocins, extracellular polymeric substances (EPS), vitamins, neurotransmitters, tryptophan, muramyl dipeptides and inanimate microorganisms such as *Akkermansia Muciniphila*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. All of them have little interaction with food ingredients and are easy to process.

Consequently, they have an optimal effect on the restoration of a healthy intestinal ecosystem in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). In terms of benefits in human pathophysiology, the protective action on the epithelial barrier of the intestine together with anti-inflammatory, bactericidal, insulinotropic, hypoglycaemic and hypocholesterolemic effects play an important role in the prevention of metabolic disorders such as obesity and diabetes mellitus (DM). In addition, neurotransmitters with a postbiotic role cooperate with the central nervous system (CNS) through neuroendocrine pathways, affecting anxiety and mood behaviour in depression.

CONCLUSIONS: It has been determined that these bioactives, taking into account the scientific evidence analysed, modulate the intestinal microbiota, providing health benefits in relation to metabolic, autoimmune and psychological disorders. **Implications for clinical practice:** The use of postbiotic preparations has been implemented in different developed countries due to the benefits demonstrated by their use. Their application is important in nursing work, both in the hospital setting and in primary care.

Keywords: postbiotic, probiotic, microorganism, bioactive, benefits, supplementation, dysbiosis, gut microbiota.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	1
CONCEPTOS.....	1
CONTEXTUALIZACIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN	5
HIPÓTESIS	5
OBJETIVOS	5
OBJETIVO PRINCIPAL.....	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
MATERIAL Y MÉTODOS	6
DISEÑO	6
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	6
ESTRATEGIA DE SELECCIÓN.....	6
HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	7
DIAGRAMA DE FLUJO	7
RESULTADOS	9
PRINCIPALES BENEFICIOS SEGÚN LOS ARTICULOS REVISADOS.....	10
BENEFICIOS RESPECTO A LOS PROBIÓTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES	11
BENEFICIOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS METABÓLICOS	11
RELACIÓN MICROBIOTA- SALUD MENTAL.....	12
DISCUSIÓN	18
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	19
APLICACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA	20
FUTURA LINEA DE INVESTIGACIÓN	21
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema gráfico de la familia bióticos en la microbiota intestinal y órganos sistémicos a los que afecta la modulación de la microbiota.	2
Figura 2: Representación esquemática de metabolitos derivados de microorganismos viables y componentes bacterianos con papel postbiótico.....	4
Figura 3: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de bibliografía.....	8

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1- Criterios de inclusión y exclusión.	7
Tabla 2- Exposición detallada de los artículos seleccionados.	14
Tabla 3: Esquema DAFO: Limitaciones y fortalezas.	20

ABREVIATURAS

AGCC	Ácidos Grasos de Cadena Corta.
GRAS	Generalmente Reconocido como Seguro.
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.
ISAPP	Asociación científica internacional de Probióticos y Prebióticos.
EPS	Sustancias Poliméricas Extracelulares.
Vit	Vitamina.
GABA	Acido Gamma Amino Butírico.
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
DM	Diabetes Mellitus.
DM 2	Diabetes Mellitus Tipo 2.
NV	Nervio Vago.
SNA	Sistema Nervioso Autónomo.
SNC	Sistema Nervioso Central.

INTRODUCCIÓN

CONCEPTOS

Los probióticos son microorganismos vivos no patógenos que sobreviven en el interior del organismo humano y que en cantidades y condiciones idóneas, aportan efectos beneficiosos en salud, entre ellos la modulación del sistema inmunitario y producción de sustancias antimicrobianas. El origen puede ser humano (procedentes de intestino grueso, delgado o leche materna) o a través de la ingesta (yogurt, kéfir, quesos curados etc) (1).

Los prebióticos son sustratos no digeribles que los microorganismos utilizan de forma favorable. Varias fuentes podrían ser la miel, el arroz, los cereales, las frutas y las verduras. Entre otros beneficios, regulan la acción de enzimas lipogénicas hepáticas, contribuyendo en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y estimulan la actividad fagocítica de los macrófagos intrainflamatorios (1).

Un postbiótico es una sustancia bioactiva producida por un probiótico o liberada tras la lisis bacteriana, que influye en la respuesta fisiológica humana (2).

El termino microbiota hace alusión a la agrupación de microorganismos vivos (colonizadores microbianos) que habitan en un mismo nicho ecológico. El microbioma hace referencia al conjunto de microorganismos, sus genes y sus metabolitos en dicho nicho ecológico (3).

Hablamos de simbiosis cuando existe vida en común entre el hospedador y los microorganismos, nos referimos a mutualismo si existe beneficio mutuo en la relación. En contraposición la disbiosis es el desequilibrio entre las células del ser humano y las células microbianas que habitan en él, dando lugar a daños perjudiciales para el hospedador.

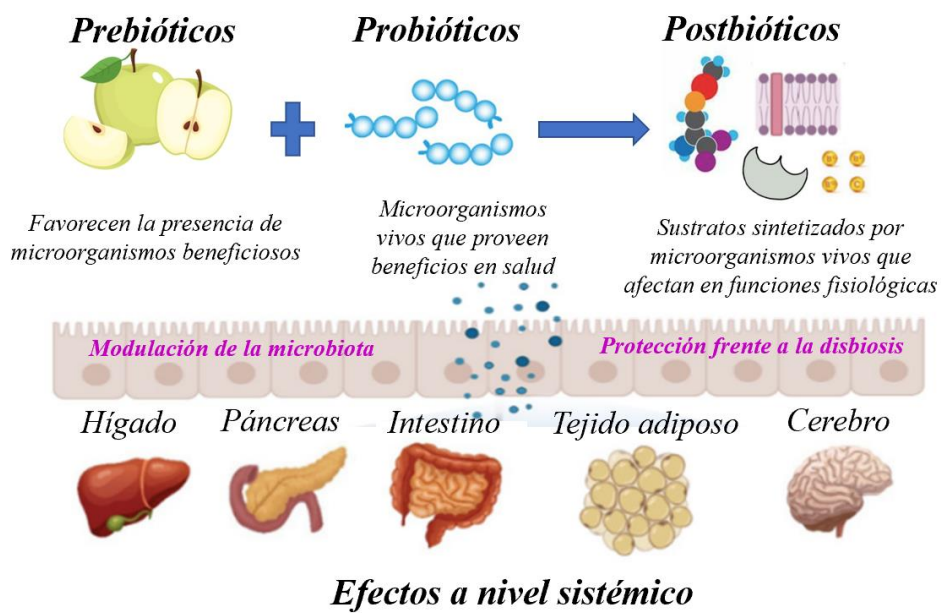
CONTEXTUALIZACIÓN

Se estima que más de 1.000 especies bacterianas distintas habitan en la cavidad intestinal, en el adulto el 90% de dichas bacterias corresponden a dos filos principales: *Bacteroides* y *Firmicutes* (3). Los últimos incluyen gran variedad de géneros, siendo los *Lactobacillus* y *Clostridium* los más importantes. En cuanto a las *Bacteroides* abarcan principalmente bacterias concernientes al género *Bacteroides* y *Prevotella*. La propiedad principal de los microorganismos y sus metabolitos es el carácter mutualista y simbiótico que adquiere con el hospedador (4).

Cada individuo alberga cepas microbianas exclusivas del resto de ser humanos, sin embargo estudios sobre diversidad bacteriana entre individuos dividen las bacterias del intestino humano en tres grandes grupos denominados enterotipos; diferentes estados de equilibrio o simbiosis que puede adoptar la flora intestinal humana de acuerdo a la variación de géneros bacterianos existentes. Se diferencian tres enterotipos distintos; *Bacteroides* (enterotipo 1), *Prevotella* (enterotipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo 3) (5).

La microbiota intestinal es imprescindible en la regulación metabólica; fermenta hidratos de carbono complejos dando lugar a AGCC, produce complejos bioactivos como vitamina B y K y regulariza la reserva de lípidos mediante la lipogénesis adoptando un papel importante en la obesidad y síndrome metabólico. Además, contribuye en la desregulación inmunológica cuando existe desequilibrio entre los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal frente a agentes ambientales adversos y la composición de la microbiota comensal que reside en él, dando lugar a manifestación de trastornos inflamatorios y autoinmunes crónicos (3,6). Existen estudios estadísticos asociados a disbiosis gastrointestinal y enfermedades crónicas no transmisibles tales como resistencia a la insulina relacionada con la obesidad, trastornos metabólicos como la hipertensión, enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y trastornos depresivos (7) (Figura 1).

Figura 1. Esquema gráfico de la familia bióticos en la microbiota intestinal y órganos sistémicos a los que afecta la modulación de la microbiota (adaptado de Palade et al. [1]).



La disbiosis se asocia a la edad, factores ambientales y estilo de vida; durante el envejecimiento existe una disminución de la diversidad microbiana así como de la cantidad de microorganismos existentes. A su vez, los cambios en la transmisión vertical del microbioma, el uso de antisépticos y antibióticos y los hábitos dietéticos de la sociedad industrializada intervienen en el desequilibrio entre las células del ser humano y las células microbianas (6). Mediante intervenciones dietéticas se inducen variaciones drásticas en la composición microbiana con impacto en los estados de equilibrio (enterotipos)(8); el enterotipo tipo 1, en el cual predomina el género *Bacteroides*, está asociado a una dieta rica en proteínas y grasa, en contraposición el enterotipo tipo 2, con predominancia del género *Prevotella*, se asocia a mayor consumo de hidratos de carbono (5,8).

Para mantener una adecuada homeostasis entre microorganismos y huésped, desde hace bastantes años han sido de gran interés los métodos no invasivos tales como el consumo de alimentos funcionales que aportan beneficios en salud, los denominados prebióticos (yogurt, kéfir, quesos curados etc) o probióticos (frutas y verduras). Las terapias con probióticos están limitadas a microbios Generalmente Reconocidos como Seguros (GRAS) por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) o disponen de la Presunción Cualificada de Seguridad (QPS) por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)(8).

Durante años se consideraba que la viabilidad celular (probiótico) era imprescindible para obtener beneficios en salud, no obstante, se ha reconocido que tanto los microbios no viables, como sus componentes celulares y metabolitos pueden aportar beneficios en salud igualmente. En un principio se utilizaban diferentes términos para estos preparados, tales como probióticos no viables, probióticos muertos por calor, lisados celulares y paraprobióticos, dando lugar a definiciones no consensuadas de postbióticos (9).

Varias definiciones consideraban la pérdida de viabilidad de un probiótico el camino para la obtención de un postbiótico, sin embargo se ha estudiado que un probiótico muerto en un alimento no lo convierte siempre en postbiótico, ya que es necesario que esté caracterizado correctamente, preparado premeditadamente con métodos reproducibles de inactivación y que se demuestre que posee beneficios en salud (9).

En los últimos años, han surgido preocupaciones asociadas con la suplementación de microbios probióticos vivos, ya que para mantener la eficiencia es necesario la existencia de una colonización microbiana de bacterias vivas en rangos y condiciones idóneos. Esto puede generar riesgos en personas con ciertas patologías. Por lo que da lugar a la utilización y estudio del efecto de los postbióticos (2,10).

A mediados de 2021, la Asociación científica internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) definió los postbióticos de tal manera “*preparado de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped*”(11). Por lo tanto se trata de un sustrato derivado de microorganismos inanimados o fragmentos estructurales del mismo, así como sustancias derivadas o producidas por el microbio; metabolitos, que aportan beneficios en salud. A través de procedimientos de ciclos de calor, sonicación, irradiación con rayos gamma o ultravioleta y mediante la utilización de altas presiones en bacterias se elaboran componentes bacterianos con papel postbiótico (3) (Figura 2).

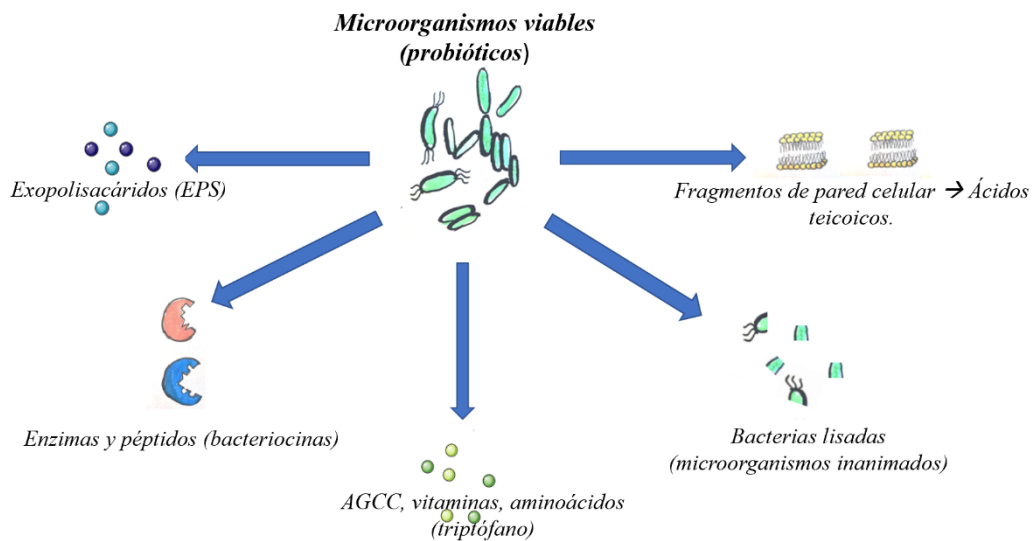


Figura 2. Representación esquemática de metabolitos derivados de microorganismos viables y componentes bacterianos con papel postbiótico (adaptado de Żólkiewicz, J et al. [12]).

Aun así, al tratarse de un término reciente, hoy en día sigue en estudio y no se sabe con certeza que valor adquiere el uso de este bioactivo.

JUSTIFICACIÓN

La suplementación de la dieta con preparados postbióticos puede llegar a aportar beneficios de notable importancia .

El trabajo enfermero y sobre todo la enfermería comunitaria está enfocado en la promoción de la salud. La utilización de probióticos en los suplementos dietéticos y alimenticios o formulas infantiles de alimentación, incluso en productos sanitarios es global y está generalizada como posibles opciones terapéuticas de distintas enfermedades, excluyendo a la población vulnerable donde los posibles efectos secundarios al utilizar microorganismos vivos comprometen la salud. Por ello, como profesionales sanitarios en formación continua, y considerando la alimentación saludable una de las competencias enfermeras, sería conveniente ampliar su conocimiento acerca del funcionamiento, los beneficios y los riesgos que pueden llegar a aportar estos bioactivos como tratamiento, ofreciendo a la población la oportunidad de su utilización.

HIPÓTESIS

La modulación de la microbiota intestinal mediante los postbióticos puede influir y beneficiar la salud en relación con trastornos metabólicos, autoinmunes y psicológicos.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer las evidencias científicas respecto a los efectos beneficiosos de los postbióticos en población con disbiosis de la microbiota intestinal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar las ventajas de consumir postbióticos respecto a los probióticos en pacientes con enfermedades autoinmunes.
- Determinar la utilidad de los postbióticos en pacientes con trastornos metabólicos.
- Identificar la relación microbiota- salud mental.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Revisión sistemática de artículos encontrados en las siguientes bases de datos: Pudmed, Cochrane, SciELO y Google Académico.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para comenzar se planteó la pregunta de investigación “¿Qué beneficios aporta el consumo de postbióticos en salud?”, y se analizó siguiendo el **esquema PICO**:

- Paciente: población con enfermedades asociadas a una disbiosis de la microbiota intestinal.
- Intervención: utilización de postbióticos microbianos.
- Comparación: no procede.
- Resultado (outcome): beneficios.

Se utilizaron como descriptores: *postbiotics, disbiome, gut microbiote, obesity, diseases, microbial therapeutics, biotics products, metabolic disorders, inflammatory bowel diseases, psychoogical disorders y brain*, y sus respectivos sinónimos en español. Se emplearon los **operadores booleanos AND y OR**, y truncamientos para incluir todas las posibles variaciones.

Se limitó la búsqueda a artículos publicados en los últimos once años (2011- 2022), en español e inglés y que fueran estudios centrados en humanos.

ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

En el proceso de selección se han seguido los siguientes pasos:

1. Filtrado de artículos por título y palabras clave.
2. Cribado de artículos por resumen.
3. Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión en el artículo completo.

Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la tabla 1.

Tabla 1- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos referidos a prevención y/o tratamiento de enfermedades autoinmunes; enfermedad de Crohn y trastornos metabólicos; obesidad o diabetes mellitus.	Artículos referidos a prevención y/o tratamiento del cáncer colorrectal.
Artículos que aborden beneficios y/o efectos en enfermedades psicológicas; depresión.	Artículos que aborden los beneficios y/o efectos en enfermedades pediátricas.
Artículos referidos a humanos.	Estudios llevados a cabo únicamente con animales.
Se ajusta a los objetivos a desarrollar: beneficios-efectos.	No acceso al texto completo.

MATERIAL UTILIZADO

Se ha utilizado Mendeley como gestor bibliográfico.

HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Para analizar la calidad científica de los artículos ha sido utilizada la guía de **PRISMA** (13).

DIAGRAMA DE FLUJO

En el siguiente diagrama de flujo (figura 3) se representa el esquema seguido para la selección de artículos revisados posteriormente.

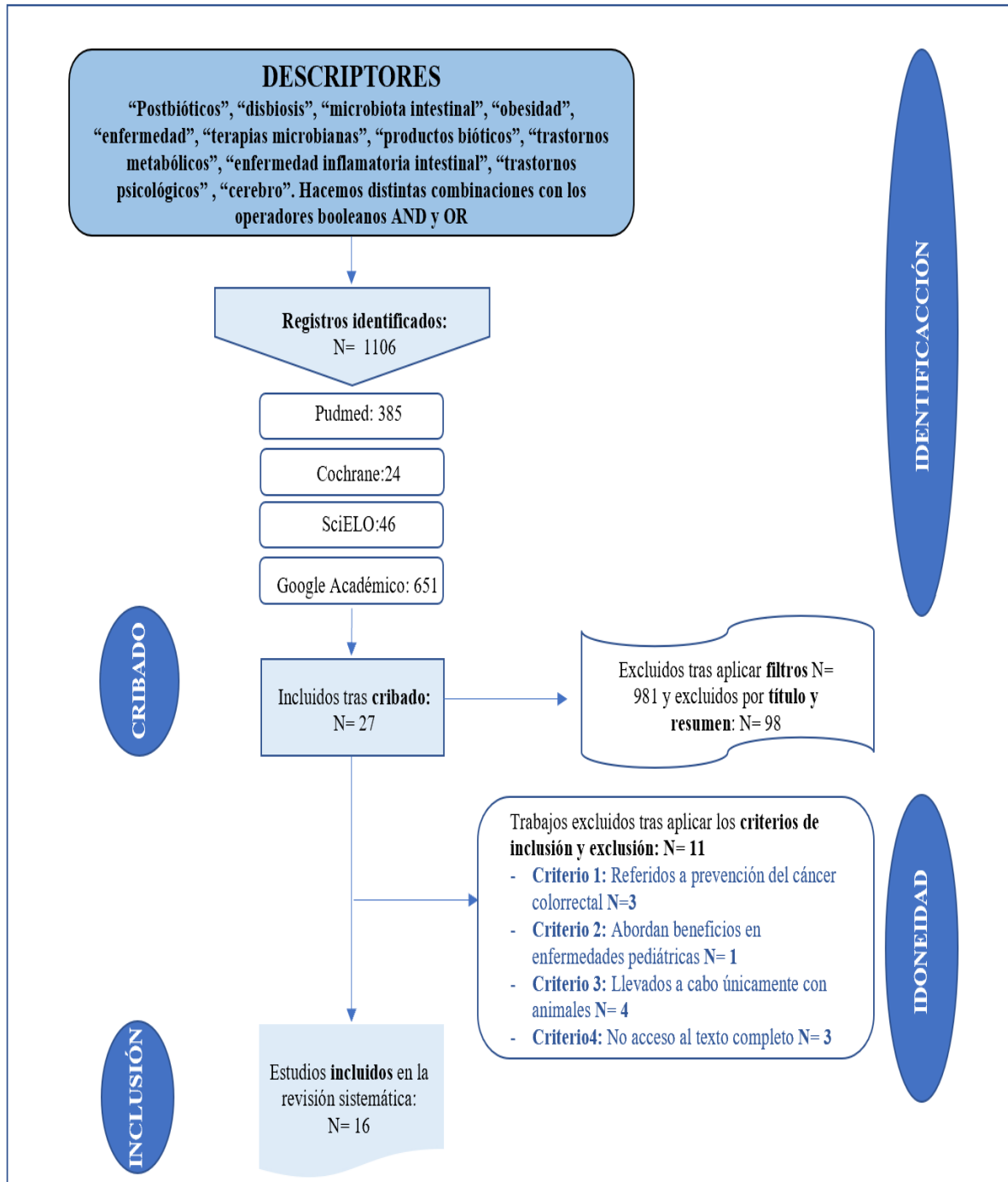


Figura 3- Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de bibliografía.

RESULTADOS

Del resultado de la búsqueda en las distintas bases de datos se obtuvieron 1.106 estudios. Tras aplicar los filtros anteriormente descritos, se redujeron los resultados a 984 artículos. De estos se excluyeron 98 tras la lectura del título, palabras clave y/o resumen, obteniéndose 27 resultados. Después, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión (tabla 1). Finalmente, se contó un total de 16 estudios para realizar la revisión.

Estos 16 artículos se pueden catalogar como:

- ❖ 15 son revisiones sistemáticas (6,7,12,14–26).
- ❖ 1 artículo es una revisión narrativa (25).

Todos los artículos concluyen que la producción de los postbióticos deriva tanto del metabolismo de los probióticos (postbióticos exógenos) como del metabolismo de microbios intestinales (postbióticos endógenos) así como de microorganismos inanimados (6,7,12,14–26). Algunos artículos declaran *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Saccharomyces*, *Bacilo*, *Streptococo* o *Faecalibacterium* como probióticos más comunes productores de postbióticos (21,22).

Los principales **metabolitos microbianos** con papel postbiótico encontrados en los artículos se clasifican en:

- ❖ AGCC (6,7,12,14–24): Dentro de los AGCC intestinales más representativos destacan el **butirato**, **propionato** y **acetato**. Las bacterias comensales como *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Enterobacter*, *Faecalibacterium* y *Lactobacillus* son las responsables de la fermentación de dichos polisacáridos (17,18).
- ❖ Bacteriocinas (6,7,12,14–23) (péptidos extracelulares).
- ❖ Sustancias poliméricas extracelulares (EPS) (6,7,12,14–23): se caracterizan como componentes de la membrana que se liberan al medio ambiente, destacan EPS de *B. Licheniformis*, *Bifidobacterias*, *Bacillus Subtillis* y de *Lactobacillus Plantarum* (14).
- ❖ Vitaminas (Vit) (19–22) : **Vit B12**, **Vit B9** y **Vit K** se declaran metabolitos producidos por probióticos que el ser humano debe adquirir mediante suplementación exógena debido a la incapacidad de las células para biosintetizarlas.
- ❖ Neurotransmisores(24–26): **acetilcolina**, **dopamina**, **noradrenalina**, **serotonina**, **acido gamma amino butírico (GABA)**.

- ❖ Triptófano (24): derivado de *Bifidobacterium infantis*afecta.
- ❖ Dipéptido de muramilo (16,21) (péptidos de la pared bacteriana).

En cuanto a los principales **microorganismos inanimados** con papel postbiótico encontrados en los artículos destacan:

- ❖ *Akkermansia Muciniphila* inactivada (16).
- ❖ *Lactobacillus* inactivados (26).
- ❖ *Bifidobacterium* inactivados (22).

PRINCIPALES BENEFICIOS SEGÚN LOS ARTICULOS REVISADOS

Se incluyeron 16 artículos en la revisión (tabla 2), que identifican los principales beneficios de los postbióticos en la fisiopatología humana.

El beneficio más destacado es el mantenimiento de la barrera epitelial (6,7,14–18,21) del intestino.

El más estudiado de los AGCC es el ácido butírico por sus efectos antiinflamatorios, siendo la fuente de energía principal para los coloncitos del colon; aumentando la producción de mucina que desencadena un efecto estimulante sobre la proliferación de enterocitos (14,22). El propionato se asocia más con la reducción de la lipogénesis y los niveles de colesterol sérico, además de proteger contra el daño cardiovascular hipertensivo y de adquirir efectos antiinflamatorios en el tejido adiposo (6,7,14,15,25,26). El acetato acidifica el medio ambiente, proporcionando una barrera protectora contra la colonización de microorganismos patógenos (7,14,15).

Se destaca mayor producción de los AGCC por microbios intestinales al digerir polisacáridos vegetales; fibra dietética y carbohidratos no digeribles (22,25). A medida que aumenta el consumo de fibra dietética y carbohidratos no digeribles, también lo hace la producción de este bioactivo.

Las bacteriocinas como potentes bioactivos bactericidas, previenen la formación de biopelículas, ocupando el nicho de microorganismos patógenos (6,14–18,21).

Estudios relacionan las bacteriocinas como potente inhibidor contra patógenos resistentes a los antibióticos en infecciones como *Tuberculosis micobacteriana* y *Listeria monocytogenes* (6,21).

Los EPS de *Bifidobacterias* también mejoran la función de la barrera intestinal (22).

Resaltan la Vit K que actúa como coenzima en la síntesis de aminoácidos y nucleósidos y la Vit B12 la cual resulta esencial para la hematopoyesis y el mantenimiento de la salud neuronal (21,22).

BENEFICIOS RESPECTO A LOS PROBIÓTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las bacterias endógenas productoras de butirato se agotan en el microbiota intestinal de pacientes con enfermedad de Crohn (14,21), dando lugar a escasa protección antiinflamatoria y más riesgo de inflamación de bajo grado. Los artículos correlacionan la enfermedad inflamatoria intestinal, en concreto la enfermedad de Crohn, como principal causa de diarrea crónica. Así pues, existe reducción de la diversidad del microbioma en pacientes con EII; aumento de *Bacteroides* y disminución de *Lactobacillus*, que produce pérdida de tolerancia a las bacterias comensales y sus respectivos metabolitos (15).

La suplementación de metabolitos microbianos se usa como sustituto de los probióticos en personas con enfermedades autoinmunes (EII) puesto que tienen poca interacción con los ingredientes de los alimentos y por lo tanto son fáciles de procesar y adquieren un efecto óptimo en la restauración del ecosistema intestinal saludable (16,22,23). Como ventaja destaca la incapacidad de transferir genes resistentes a antibióticos a bacterias patógenas o comensales, por lo que pueden usarse con la administración concomitante de agentes antibióticos y antifúngicos (12,14,22,25).

BENEFICIOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS METABÓLICOS

Actualmente la actuación frente a los trastornos metabólicos se centra no solo en la restricción calórica y la suplementación con macronutrientes, sino también en el efecto de los bioactivos emitidos a partir de fuentes naturales o producidos en el colon por bacterias endógenas a causa de la fermentación de sustancias no digeribles, con el fin de mantener el peso corporal y restaurar la sensibilidad a la insulina (21,22).

Obesos mostraron diferencias en la composición general del microbiota intestinal; 50% menos de *Bacteroides* y mayor cantidad de *Firmicutes* en el intestino (21,22). Así pues, la microbiota diabética incluye pérdida de especies productoras de butirato, y como consecuencia alteración de la permeabilidad intestinal, lo que conlleva a un mayor riesgo de endotoxemia metabólica (afectando en las concentraciones de AGCC y la respuesta al

estrés oxidativo) y bacteriemia (enriquecimiento de microorganismos oportunistas) que termina desencadenando una respuesta inflamatoria la cual influye en la sensibilidad a la insulina y en consecuencia en la Diabetes Mellitus (DM) (19). Según un artículo, en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), el estrés oxidativo puede ser producido por la deficiencia de folato (Vit B9) y Vit B12 (21) puesto que el folato juega un papel crucial en la reducción del estrés oxidativo.

Estudios demostraron que la suplementación con butirato en la obesidad inducida por una dieta alta en grasas previene el desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad, puesto que reducen el colesterol, ácidos grasos totales y triglicéridos, con la consiguiente disminución de la adiposidad y mejora de la sensibilidad a la insulina (21). Además, se concluye que los AGCC modulan los receptores GPR43 y GPR41 (receptores acoplados a proteínas G), el receptor GPR43 ha demostrado estar involucrado en la homeostasis del tejido adiposo aumentando su actividad metabólica (21,22).

El postbiótico dipéptido de muramilo de la pared bacteriana, modula la secreción de GLP-1 (hormona que contribuye al control de la homeostasis de la glucosa) (16,21), y aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorando la tolerancia a la glucosa. Según un estudio *Akkermansia Muciniphila* inactivada por pasteurización, potencia su efecto frente al microorganismo viable sobre la adiposidad, resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa (16).

En un estudio con un modelo de células HepG2 resistentes a la insulina, como línea celular humana, se observó una disminución del nivel de glucosa en sangre y un aumento en los niveles de insulina y perfil lipídico mejorado mediante EPS de *B. Licheniformis* que contrarrestaba el estrés oxidativo previniendo complicaciones diabéticas al proteger tejidos y órganos claves (19). Microorganismos inanimados como *Akkermansia Muciniphila* provocó en voluntarios con exceso peso corporal (sobrepeso u obesidad) y resistencia a la insulina una mejora del índice de sensibilidad a la insulina con un correcto mantenimiento de los niveles (19).

RELACIÓN MICROBIOTA- SALUD MENTAL

Varios trastornos neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad etc) están correlacionados con condiciones de estrés crónico, que ahora se encuentra como objetivo potencialmente modificable a través de la modulación de la microbiota intestinal (21,24).

El intestino se comunica directamente con el cerebro a través del nervio vago (NV) y el sistema nervioso autónomo (SNA) en la medula espinal. Las bacterias y sus metabolitos construyen una conexión neuronal entre el cerebro y la microbiota intestinal a través de la activación vagal, que puede llegar a representar efectos antiinflamatorios. Debido a metabolitos de triptófano derivados de *Bifidobacterium Infantisafecta*, se regulan los niveles de serotonina (26). También se ha informado que diferentes especies bacterianas endógenas sintetizan varios neurotransmisores como acetilcolina, dopamina y noradrenalina (24,26).

Cabe destacar la eficacia de la producción de GABA como metabolito por fermentación de ciertas bacterias que actúa de neurotransmisor y neuromodulador (21,24,26). La evidencia indica que coopera con el sistema nervioso central (SNC) a través de vías neuroendocrinas afectando en el comportamiento de la ansiedad y estado de ánimo de la depresión (21). Se documentó el papel de *Lactobacillus* inactivado por calor el cual redujo la ansiedad y los trastornos del sueño (26). Un estudio destaca el papel significativo que adquiere el propionato y acetato en la regulación de la saciedad a través de la regulación de los neuropéptidos que controlan la saciedad en el hipotálamo (24).

Tabla 2- Exposición detallada de los artículos seleccionados.

Título	Autores	Año/ País	Revista	Diseño	Muestra	Principales resultados y conclusiones	PRISMA
Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules (14).	Emma Scott, Kim de Paeppe y Tom Van de Wiele	2022 Bélgica	Multidisciplinar y Digital Publishing Institute (Mdpi)	Revisión sistemática	107 artículos	Impacto de los postbióticos en microbiota intestinal: <ul style="list-style-type: none"> - Protección antiinflamatoria intestinal. - Mantenimiento de la barrera epitelial del intestino y regulación inmunitaria. - Reducción de la lipogénesis y los niveles de colesterol sérico, protegiendo contra el daño cardiovascular hipertensivo. - Modo bactericida de acción antimicrobiana. 	18
Prebiotics, Probiotics, Symbiotics, Parabiotics and Postbiotic compounds in IBD (15)	Martyniak, A. Medynska-Przeczek, A. Wędrzychowicz y A. Skoczen, S.	2021 Suiza	Multidisciplinar y Digital Publishing Institute (Mdpi)	Revisión sistemática	162 artículos	Beneficios de estos bioactivos: <ul style="list-style-type: none"> - Ayuda a mantener la homeostasis del sistema inmunitario. - Acidifican el medio ambiente proporcionando una barrera protectora. - Fuente principal de energía para los colonocitos, aumentando la producción de mucina. - Propiedades antibacterianas y antifúngicas. 	16
The clinical evidence for postbiotics as microbial therapeutics (16)	Alexis Mosca, Ana Teresa Abreu Y Abreu, Kok Ann Gwee, Gianluca Ianiro, Jan Tack, Thi Viet Ha Nguyen y Colin Hill	2022 Irlanda	Taylor & Francis online	Revisión sistemática	101 artículos	Tiene efectos positivos a nivel de: <ul style="list-style-type: none"> - Mayor vida útil y menos sensibles a condiciones ambientales. - Mas eficaz al usarse en combinación con antimicrobianos. - Fortalecimiento de los microorganismos endógenos activos, convirtiéndose en ingredientes funcionales para su metabolismo. - Estimulación de las uniones estrechas del epitelio intestinal. 	20
Regulation of intestinal Barrier Function by microbial metabolites (17)	Sweta Ghosh, Caleb Samuel Whitley, Bodduluri Haribabu, y Venkatakrishna Rao Jala	2021 EEUU	Celular and molecular gastroenterology and hepatology (cmgh)	Revisión sistemática	207 artículos	Principales resultados: <ul style="list-style-type: none"> - Protege la integridad de la barrera intestinal. - Genera metabolitos antimicrobianos. 	17

1Postbiotics as Dynamic Biological Molecules for Antimicrobial Activity (18)	Aziz Homayouni Rad, Samira Hosseini y Hadi Pourjafar	2021 Irán	Biointerface Research in Applied Chemistry	Mini revisión sistemática	104 artículos	Adquieren efectos de: <ul style="list-style-type: none"> - Inmunización. - Antioxidantes. - Prevención de la inflamación. - Bajos niveles de colesterolemia. - Antimicrobianos. - Antagonistas de la obesidad, hipertensión arterial y retinopatía diabética. 	18
Role of postbiotics in Diabetes Mellitus; Current knowledge and future prespective (19)	Cabello-Olmo, M. Araña, M.; Urtasun, R.; Encio, I.J y Barajas, M.	2021 España	Multidisciplinar y Digital Publishing Institute (Mdpi)	Revisión sistemática	147 artículos	Los postbioticos son agentes para la prevención o el manejo de la Diabetes Mellitus: <ul style="list-style-type: none"> - Existencia de pocos ensayos en humanos. - Influye en la homeostasis energética. - Mejor metabolismo de la glucosa. - Actividad hepatoprotectora. - Importante efecto inhibidor en el SNC. 	22
Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with host Genetics and Epigenetics and Potential Aplications (20)	Amanda Cuevas-Sierra, Omar, Ramos-Lopez y Jose Riezu	2017 España	Science Direct	Revisión sistemática	171 artículos	Los postbióticos afectan en: <ul style="list-style-type: none"> - El metabolismo del huésped regulando el apetito, la lipogénesis, la glucogénesis y la inflamación. 	20
Postbiotics as potential new therapeutic agents for metabolic disorders management (21)	Yasmina Bourebaba a, Krzysztof Marycz, y Malwina Mularczyk	2022 Polonia	Science Direct	Revisión sistemática	204 artículos	Son un elemento clave en: <ul style="list-style-type: none"> - La mejora del sistema inmunitario e intestinal. - La adquisición de propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, inmunomoduladoras, antioxidantes, antihipertensivas e hipocolesterolemicas. - La homeostasis intestinal. - La regulación de las vías metabólicas. - La prevención, mitigación y tratamiento de trastornos metabólicos. 	22
Role of Postbiotics in Diet-Induced Metabolic Disorders (22)	Park, M. Joung, M., Park, J.-H., Ha, S.K. y Park, H.-Y	2022 Korea	Multidisciplinar y Digital Publishing Institute (Mdpi)	Revisión sistemática	99 artículos	Los resultados fueron: <ul style="list-style-type: none"> - Poca interacción con los ingredientes de los alimentos, fáciles de procesar y ventajosos para el almacenamiento. - Regulan la inflamación de bajo grado. - Tienen efectos contra la obesidad. - Adquieren efectos antidiabéticos. - Previenen la hipertensión. 	18

The Concept of Postbiotics (23)	Vinderola, G, Sanders, M.E y Salminen,S.	2022 Finlandia	Multidisciplinar y Digital Publishing Institute (Mdpi)	Revisión sistemática	39 artículos	Los metabolitos microbianos se pueden clasificar en derivados de productos dietéticos o metabolitos sintetizados de novo. La microbiota puede ser modulada positiva o negativamente por el estilo de vida y factores dietéticos.	16
A comprehensive Review on the role of gut microbiome in human neurological disorders (24).	Shokufeh Ghasemian Sorboni y Hanieh Shakeri	2022 EEUU	American Society for Microbiology (ASM)	Revisión sistemática	473 artículos	Eficaces en condiciones de estrés y neurológicas cooperando directamente con el SNC a través de vías neuroendocrinas y metabólicas que afectan en el comportamiento de la ansiedad y desarrollo de la depresión.	20
Effects and mechanisms of probiotics,prebiotics,synbiotics, and postbiotics on the metabolic diseases targeting gut microbiota (25).	Li, H.-Y.; Zhou, D.-D.; Gan, R.-Y.; Huang	2021 China	Multidisciplinar y Digital Publishing Institute (Mdpi)	Revisión narrativa	151 artículos	Eficacia en trastornos gastrointestinales: - Potencia su efecto frente al microorganismo viable sobre la adiposidad, resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa. - Ayuda a prevenir la diabetes total en personas con prediabetes.	16
Linking the microbiome to disease (7)	Yorick Janssens,Joachim Nielandt y Antoon Bronselaer.	2018 Alemania	BMC Microbiology	Revisión sistemática	56 artículos	La interrupción en la producción de postbiotics tiene efecto significativo en el desarrollo de la diabetes tipo II, ya que el microbiota intestinal envía señales para reducir el azúcar en la sangre. Fortalece el sistema inmunitario y cambia la flora intestinal, previniendo la inflamación.	20
Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics(12)	Jakub Z' ólkiewicz, Aleksandra Marze, Marek y Ruszczynski	2020 Polonia	Multidisciplinar y Digital Publishing Institute (Mdpi)	Revisión sistemática	107 artículos	Enfoque valioso en la mejora de las fisiopatologías: - Imitan el efecto terapéutico de los probióticos, evitando el riesgo de que los microorganismos vivos se administren a barreras intestinales alteradas o a personas con defensas inmunitarias comprometidas. Además son más estables y tienen mayor vida útil.	17
The role of the brain–gut–microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders (26)	Michael Ganci,Emra Suleyman,Henry Butt y Michelle Ball.	2019 Australia	Taylor & Francis online	Revisión sistemática	207 artículos	Esenciales para un correcto tratamiento en las nuevas estrategias terapéuticas de afecciones neurológicas, incluidos los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Actúan como mediador de la regulación neuroendocrina del apetito.	19

Gut microbes and health(6)	Julia Álvarez José Manuel Fernández Real.	2021 España	Science Direct	Revisión sistemática	121 artículos	Efectos: <ul style="list-style-type: none"> - Antiinflamatorios y antioxidantes. - Inmunomoduladores e inhibidores de patógenos. - Antiobesogénicos, antibiofilm, antihipertensivos y hipocolesterolémicos. 	17
----------------------------	---	----------------	----------------	-------------------------	------------------	---	----

DISCUSIÓN

Artículos concluyen que los microorganismos endógenos de la microbiota intestinal son la principal fuente constituyente de los beneficios de los postbióticos, adoptando un papel clave y directo en la regulación de las vías metabólicas (14,16–21). Sin embargo, la GRAS o QPS no considera seguros para los alimentos la mayoría de los microbios endógenos dentro del microbioma intestinal humano saludable, por lo que no se permite el uso de dichos microbios endógenos en aplicaciones humanas, aun existiendo evidencia de investigación que demuestra que podrían tener propiedades beneficiosas en salud. En consecuencia, bacterias endógenas, no se consideran seguras para el uso humano ya que no están incluidos en las listas GRAS o QPS, limitando las terapias postbióticas que apuntan a mejorar la salud intestinal (7,14).

En escasos artículos se llega a plantear la posibilidad de que la disbiosis esté mediada por dichos metabolitos (19–21).

Estudios asocian lo que se conoce como “*efecto probiótico*” a un probable efecto de las moléculas postbióticas resultantes que potencian la eficacia de los microorganismos activos estimulando el crecimiento y actividad de las *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* (16,22,23).

A pesar de los pocos efectos adversos en relación a la utilización de preparados postbióticos que los artículos refieren tener, estudios reportaron limitaciones y efectos adversos secundarios como hinchazón y vómitos (22,25).

Respecto a los AGCC, según uno de los artículos el ácido butírico, que posee efectos antiinflamatorios, no muestra efectos beneficiosos en concentraciones altas (17). En cuanto al acetato, algún estudio correlaciona daño de la barrera con excesiva acidificación del medio (6,15).

Al producirse muy cerca del epitelio intestinal hay controversia sobre el impacto significativo que pueden llegar a adquirir estos bioactivos; previniendo enfermedades o por el contrario fomentando la disbiosis en ciertas enfermedades (EII como enfermedad de Crohn y en trastornos metabólicos tales como la diabetes u obesidad). Artículos afirman que niveles elevados de ácido acético promueve la aparición del síndrome metabólico debido al aumento de la secreción de insulina y grelina (7,22). Otros confirman que el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal provoca endotoxemia metabólica, considerado el contribuyente principal del desarrollo de

enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad (21,22). Esta condición patológica conduce a una inflamación sistémica que puede contribuir en la resistencia a la insulina y diabetes (22).

Se observa que los EPS dependen de la composición del medio, la temperatura, el pH, así como de la etapa de crecimiento celular pudiendo ocasionar alteración del equilibrio entre microbiota intestinal y sistema inmunitario provocando translocación de fragmentos bacterianos en el intestino y como resultado endotoxemia metabólica (causada por dichos fragmentos bacterianos) (20,21). Aunque algunos estudios resaltan el poder antioxidante de enzimas postbióticas que eliminan estos radicales libres, afrontando el estrés oxidativo (20,21). Sin embargo, según dos artículos la obesidad y los trastornos metabólicos se pueden prevenir y tratar con EPS; EPS de *Lactobacillus Plantarum* puede mejorar la absorción de glucosa y disminución de la acumulación de lípidos de los adipocitos, lo que sugiere la utilización para tratar la resistencia a la insulina y DM2, además EPS de *Bacillus Subtilis* ha demostrado ser beneficioso en el control de la hiperglucemia y la dislipemia (20,22).

Un estudio mediado mediante enemas de butirato y combinaciones de diferentes AGCC como tratamiento en pacientes con EII activa, demostraron disminución de sangrado intestinal, baja frecuencia de deposiciones y menos segmentos del colon afectados endoscópicamente comparados con pacientes no tratados con dichos enemas (16). Sin embargo otros estudios no han encontrado ninguna mejora significativa (15). Aun así, se observa que tanto los *Lactobacillus* como los *Bifidobacterium* inactivados mejoran significativamente los síntomas de la diarrea crónica; disminución de deposiciones semanales, dolor y distensión abdominales (16). Se documentó de acuerdo a un estudio que los ESP pueden poseer efectos similares (18).

Para concluir destacar que hay estudios que ponen en duda la eficacia de estos bioactivos debido a los pocos ensayos realizados en humanos, siendo más frecuentes los estudios en animales experimentales (6,19,21).

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Cabe reconocer las limitaciones y fortalezas de este trabajo desarrollando el esquema DAFO (tabla 3). Las principales **limitaciones** fueron la falta de experiencia y conocimientos previos sobre la investigación y el propio tema a analizar.

Además, la utilización de preparados postbióticos tiene todavía poco uso en países desarrollados como España, por lo que no hay tantas evidencias de los beneficios en humanos. Como **fortalezas** podemos destacar que es un bioactivo cada vez más estudiado por sus características, por lo que se encontraron muchos artículos sobre el tema durante la búsqueda, y se demostraron claros beneficios en la fisiopatología humana.

Tabla 3: Esquema DAFO: Limitaciones y fortalezas

DEBILIDADES	FORTALEZAS
<ul style="list-style-type: none"> - Falta de experiencia y conocimientos previos sobre la investigación. - Limitada utilización de los postbióticos en países desarrollados. - Escaso conocimiento sobre el bioactivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bioactivo cada vez más estudiado. - Beneficios que trae consigo su utilización. - Búsqueda de información en varias bases de datos.
AMENAZAS	OPORTUNIDADES
<ul style="list-style-type: none"> - Pocas evidencias en humanos sobre los beneficios de la utilización de los postbióticos. - Mayor desarrollo e innovación de preparados probióticos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la tasa de enfermedades metabólicas. - Disminución de los síntomas en enfermedades autoinmunes inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn. - Mejora de la calidad de vida en pacientes con síntomas intestinales (mala digestión, diarrea, dolor abdominal etc).

APLICACIONES A LA PRÁCTICA CLÍNICA

En los comienzos de la utilización de preparados bioactivos como suplementos dietéticos para la modulación de la microbiota intestinal, solo se utilizaban los probióticos de manera generalizada como opción terapéutica. Poco a poco los preparados postbióticos se han ido implantando en diferentes países desarrollados debido a los beneficios que ha demostrado su utilización, señalados anteriormente en esta revisión.

Al tratarse de productos dietéticos y alimenticios, las enfermeras, como responsables de la educación para la salud de la población son las indicadas de dar a conocer la existencia de estos preparados postbióticos y su correcta utilización junto a una alimentación saludable. Su desarrollo tiene importancia tanto a nivel hospitalario para reducir los síntomas gastrointestinales en pacientes inmunodeficientes, como a nivel de atención primaria mejorando la calidad de vida de pacientes con síntomas intestinales. Debido a esto, las enfermeras deberían profundizar en su conocimiento sobre el tema.

FUTURA LINEA DE INVESTIGACIÓN

Teniendo en cuenta el contexto actual, en un futuro cercano, la utilización de este bioactivo como opción terapéutica podría mejorarse en muchos aspectos. Uno de los principales aspectos a investigar son los riesgos y efectos adversos derivados del uso de preparados postbióticos en los seres humanos y cómo actuar ante ellos (7,22,25). De igual manera, desarrollar estrategias para una mayor implementación del uso de este bioactivo como método terapéutico, al igual que buscar una técnica de formación para profesionales más eficientes y cursos de concienciación sobre la importancia de la microbiota intestinal y la dieta en la prevención de enfermedades intestinales (6,17,22), ya que en nuestro país tanto el conocimiento como su aplicación es todavía escasa (14).

CONCLUSIONES

Tras la búsqueda de artículos y su posterior análisis, se ha determinado, teniendo en cuenta las evidencias científicas que existen, que los postbióticos son bioactivos beneficiosos en muchos aspectos.

Concretamente los postbióticos, adquieren acción antimicrobiana e inmunomoduladora que previenen la formación de biopelículas evitando la aparición de microorganismos patógenos en población con disbiosis de la microbiota intestinal. Incluyendo a su vez, protección antiinflamatoria y manteniendo la barrera intestinal.

Por otra parte pueden prevenir la aparición de trastornos metabólicos, mediante efectos insulino-trópicos, hipoglucemiantes e hipocolesterolémicos, los cuales contribuyen en la reducción de lípidos en sangre facilitando la pérdida de masa grasa.

Además, hay múltiples ventajas en su utilización en relación con bioactivos viables (probióticos), ya que han demostrado ser más fáciles de procesar y por lo tanto logran restaurar el ecosistema intestinal saludable en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, pudiéndose usar junto a tratamientos terapéuticos que requieran el uso tanto de antibióticos como de antifúngicos.

Otro aspecto a destacar es el papel que adquieren los postbióticos como acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina y GABA en la regularización de la depresión y ansiedad puesto que además de ser metabolitos bioactivos también actúan como

neurotransmisores, manteniendo una conexión neuronal con el cerebro mediante el control de las respuestas a señales de estrés oxidativo.

Fuera de los beneficios propiamente humanos, cabe mencionar la limitación que sufre la utilización de preparados postbióticos debido a la inexistencia de un marco regulatorio específico para dichas preparaciones de aplicación humana. En consecuencia cierra la oportunidad de incorporar postbióticos de microbios endógenos que no están en las listas QPS o GRAS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palade CM, Vulpoi GA, Vulpoi RA, Drug VL, Barboi OB, Ciocoiu M. The Biotics Family: Current Knowledge and Future Perspectives in Metabolic Diseases. *Life*. 19 de agosto de 2022;12(8):1263. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1784522>
2. Martínez V, Ortíz M, Bautista E, Beatriz R, Armendáriz P. Postbióticos microbianos y sus efectos en la salud. *ELEMENTOS* [Internet]. mayo de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];126:76-80. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/360091253_Postbioticos_microbianos_y_sus_efectos_en_la_salud
3. Gold A, González Ruibal E. Microbiota intestinal como blanco farmacológico para el tratamiento de la depresión [Internet]. [Buenos Aires]: Universidad de Belgrano; 2021 [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/9336>
4. Gosálbez Cisneros-Miret L, Ramón Vidal DrD. La microbiota humana como estrategia farmacológica en el entorno regulatorio europeo [Internet]. [Murcia]: Universidad católica de Murcia; 2016 [citado 16 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10952/2496>
5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 12 de mayo de 2011 [citado 16 de mayo de 2023];473(7346):174-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature09944>
6. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. agosto de 2021 [citado 16 de mayo de 2023];44(7):519-35. Disponible en: [10.1016/j.gastrohep.2021.01.009](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009)
7. Janssens Y, Nielandt J, Bronselaer A, Debonne N, Verbeke F, Wynendaele E, et al. Disbiome database: linking the microbiome to disease. *BMC Microbiol* [Internet]. 4 de diciembre de 2018 [citado 16 de mayo de 2023];18(1):50. Disponible en: [10.1186/s12866-018-1197-5](https://doi.org/10.1186/s12866-018-1197-5)
8. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* [Internet]. 2017 [citado 16 de mayo de 2023];110. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4947/2017>
9. Cabello Córdova LC. Los productos bióticos, definición y modo de acción. *Archivos Latinoamericanos de Producción Animal* [Internet]. 15 de octubre de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];30(Supl. 1):55-70. Disponible en: <https://doi.org/10.53588/alpa.300506>
10. Bolívar Jacobo NA, Reyes Villagrana RA, Chávez-Martínez A. Relación entre probióticos - postbióticos y sus principales efectos bioactivos. *TECNOCENCIA Chihuahua* [Internet]. 18 de noviembre de 2021 [citado 16 de mayo de 2023];15(2):124-39. Disponible en: <https://doi.org/10.54167/tecnociencia.v15i2.836>
11. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 4 de septiembre de 2021 [citado 16 de mayo de 2023];18(9):649-67. Disponible en: [10.1038/s41575-021-00440-6](https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6)
12. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients* [Internet]. 23 de julio de 2020 [citado 16 de mayo de 2023];12(8):2189. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12082189>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 16 de mayo de 2023];74(9):790-9. Disponible en: [10.1016/j.recesp.2021.06.016](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016)
14. Scott E, De Paepe K, Van de Wiele T. Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules. *Biomolecules* [Internet]. 4 de noviembre de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];12(11):1640. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom12111640>
15. Yu DG, Zhao P. The Key Elements for Biomolecules to Biomaterials and to Bioapplications. *Biomolecules* [Internet]. 4 de septiembre de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];12(9):1234. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom12091234>

16. Mosca A, Abreu Y Abreu AT, Gwee KA, Ianiro G, Tack J, Nguyen TVH, et al. The clinical evidence for postbiotics as microbial therapeutics. *Gut Microbes* [Internet]. 31 de diciembre de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2117508>
17. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado 16 de mayo de 2023];11(5):1463-82. Disponible en: [10.1016/j.jcmgh.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007)
18. Aziz Homayouni, Rad SH, Hadi Pourjafar. Postbiotics as Dynamic Biological Molecules for Antimicrobial Activity: A Mini-Review. *Biointerface Res Appl Chem* [Internet]. 19 de noviembre de 2021 [citado 16 de mayo de 2023];12(5):6543-56. Disponible en: <https://doi.org/10.33263/BRIAC125.65436556>
19. Cabello-Olmo M, Araña M, Urtasun R, Encio IJ, Barajas M. Role of Postbiotics in Diabetes Mellitus: Current Knowledge and Future Perspectives. *Foods* [Internet]. 8 de julio de 2021 [citado 16 de mayo de 2023];10(7):1590. Disponible en: [10.3390/foods10071590](https://doi.org/10.3390/foods10071590)
20. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition* [Internet]. enero de 2019 [citado 16 de mayo de 2023];10:S17-30. Disponible en: [10.1093/advances/nmy078](https://doi.org/10.1093/advances/nmy078)
21. Bourebaba Y, Marycz K, Mularczyk M, Bourebaba L. Postbiotics as potential new therapeutic agents for metabolic disorders management. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. septiembre de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];153:113138. Disponible en: [10.1016/j.biopha.2022.113138](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113138)
22. Cabello-Olmo M, Araña M, Urtasun R, Encio IJ, Barajas M. Role of Postbiotics in Diabetes Mellitus: Current Knowledge and Future Perspectives. *Foods* [Internet]. 8 de julio de 2021 [citado 16 de mayo de 2023];10(7):1590. Disponible en: [10.3390/foods10071590](https://doi.org/10.3390/foods10071590)
23. Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, Babu KS, Mundanat AS, Deliephan A, et al. Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods* [Internet]. 5 de octubre de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];11(19):3094. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/foods11193094>
24. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 19 de enero de 2022 [citado 16 de mayo de 2023];35(1). Disponible en: [10.1128/CMR.00338-20](https://doi.org/10.1128/CMR.00338-20)
25. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* [Internet]. 15 de septiembre de 2017 [citado 16 de mayo de 2023];9(9):1021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
26. Ganci M, Suleyman E, Butt H, Ball M. The role of the brain–gut–microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders. *Brain Behav* [Internet]. 30 de noviembre de 2019 [citado 16 de mayo de 2023];9(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/brb3.1408>