

REVISIÓN

Del refuerzo inmunitario a la resiliencia inmunitaria: el eje intestino-inmunidad como fundamento del bienestar durante todo el año

José M. López, BSc, MD, PhD, LLD (C)

ND Pharma & Biotech - INTABIOTECH

Correspondencia con el autor: jmlopez@consultant.com

Título abreviado: Eje intestino-inmunidad y resiliencia inmunitaria

Fecha del artículo: agosto de 2026

Puntos clave

- El eje intestino-inmunidad se entiende mejor como un sistema de regulación y resiliencia inmunitarias que como una diana para la estimulación indiscriminada del sistema inmunitario.
- La integridad de la barrera, la inmunidad mucosal, la ecología microbiana y los metabolitos microbianos forman una red funcional continua que conecta la digestión con la homeostasis inmunitaria local y sistémica.
- Los probióticos, prebióticos, simbióticos y postbióticos requieren evidencia específica del producto; la mera asociación con el microbioma no demuestra eficacia clínica.
- Es probable que la siguiente fase de innovación evolucione desde el «equilibrio del microbioma» impulsado por la taxonomía hacia la ecología funcional, la metabolómica, los sustratos de precisión y resultados validados de relevancia inmunitaria.

Resumen

La relación entre la fisiología intestinal y la función inmunitaria ha pasado de ocupar una posición periférica en la ciencia de la nutrición a convertirse en un tema central de la nutrición funcional, la investigación del microbioma y la salud preventiva. Este cambio está modificando la base conceptual de los productos destinados al apoyo inmunitario. En lugar de considerar la inmunidad como una preocupación estacional que requiere una estimulación inespecífica, la evidencia actual describe la competencia inmunitaria como una propiedad dinámica que depende de la integridad de la barrera epitelial, la tolerancia mucosal, la ecología microbiana, la señalización metabólica y la capacidad de iniciar, regular y resolver adecuadamente las respuestas inflamatorias. El tracto gastrointestinal ocupa el centro de este sistema. Es, simultáneamente, un órgano digestivo, una gran interfaz inmunológica y uno de los ecosistemas microbianos más densamente colonizados del organismo humano. Las interacciones entre las células epiteliales intestinales, el moco, la inmunoglobulina A secretora, el tejido linfóide asociado al intestino, las células inmunitarias innatas y adaptativas, los sustratos dietéticos y los metabolitos microbianos generan señales que influyen en la homeostasis inmunitaria local y sistémica. Los ácidos grasos de cadena corta, los derivados de los ácidos biliares y los metabolitos derivados del triptófano se encuentran entre los mediadores moleculares mejor caracterizados, aunque representan solo una fracción del metaboloma asociado a la microbiota. Esta comprensión mecanística en expansión ha estimulado el interés por la fibra alimentaria, los prebióticos, probióticos, simbióticos, postbióticos y los ingredientes de nueva generación dirigidos al microbioma para aplicaciones de bienestar diario. Sin embargo, la plausibilidad biológica no debe confundirse con la eficacia clínica demostrada: los efectos dependen con frecuencia de la cepa, el sustrato, la dosis, la población y el criterio de valoración, y los cambios en la composición del microbioma no pueden asumirse por sí solos como un beneficio para la salud. Esta revisión narrativa examina los fundamentos biológicos del eje intestino-inmunidad, la evidencia que respalda su modulación nutricional, la convergencia

entre salud digestiva y bienestar inmunitario durante todo el año, y los desafíos tecnológicos y regulatorios que configurarán la próxima generación de productos. La tesis central es que el futuro de la categoría dependerá menos de las afirmaciones de «refuerzo inmunitario» indiscriminado y más de un apoyo demostrable a la resiliencia inmunitaria, la función de barrera intestinal y una regulación inmunitaria fisiológicamente apropiada.

Palabras clave: *eje intestino-inmunidad; microbioma intestinal; resiliencia inmunitaria; barrera intestinal; inmunidad mucosal; probióticos; prebióticos; simbióticos; postbióticos; metabolitos microbianos; nutrición funcional*

Marco editorial: por qué «resiliencia inmunitaria» es preferible a «refuerzo inmunitario»

Un sistema inmunitario competente no es aquel que permanece más activo de forma permanente. Una defensa eficaz requiere discriminar entre peligro y exposición inocua, una activación proporcionada, el mantenimiento de la tolerancia y una resolución oportuna una vez controlado el desafío.

En los productos nutricionales, esto desplaza la diana desde la estimulación inespecífica hacia la preservación de la función de barrera, la defensa mucosal, el equilibrio regulador y la recuperación hacia la homeostasis.

1. Introducción: la inmunidad se está convirtiendo en una cuestión de salud cotidiana

Durante décadas, la salud inmunitaria del consumidor se trató principalmente como una categoría estacional. Los productos se posicionaban en torno al invierno, los viajes, los periodos de estrés o la recuperación de enfermedades respiratorias, mientras que los productos para la salud digestiva evolucionaban en un espacio comercial en gran medida separado, centrado en la regularidad, la distensión abdominal, el confort intestinal y la suplementación con probióticos. La inmunología mucosal moderna hace cada vez más difícil defender esa separación. El intestino no es simplemente un tubo digestivo habitado por microorganismos; es una interfaz biológica altamente regulada en la que la exposición dietética, el metabolismo microbiano, la detección epitelial y la vigilancia inmunitaria tienen lugar de manera continua. La relación entre estos dominios está tan integrada que el intestino se considera hoy un lugar central de educación inmunitaria, tolerancia y defensa (Belkaid & Hand, 2014; Zheng et al., 2020).

El cambio conceptual es importante porque cuestiona una de las simplificaciones más persistentes del mercado del bienestar: la idea de que un sistema inmunitario sano simplemente debe «potenciarse». Una inmunidad excesiva o mal dirigida puede ser patológica en sí misma, como ilustran las alergias, la autoinmunidad y las enfermedades inflamatorias crónicas. Una inmunidad fisiológicamente eficaz requiere capacidad para identificar amenazas, movilizar una respuesta de magnitud adecuada, evitar daños innecesarios en los tejidos del huésped y regresar hacia la homeostasis una vez controlado el desafío. Por ello, esta revisión utiliza el término resiliencia inmunitaria para describir la capacidad de mantener la preparación funcional preservando al mismo tiempo la tolerancia, el control regulador y la resolución.

El eje intestino-inmunidad ofrece una base biológica particularmente rica para este modelo de resiliencia. Las células epiteliales intestinales, los complejos de uniones estrechas, el moco, los péptidos antimicrobianos, la inmunoglobulina A secretora (sIgA), el tejido linfoide organizado asociado al intestino, las células inmunitarias de la lámina propia y la microbiota constituyen un sistema multicapa de defensa y señalización. La dieta aporta sustratos tanto al huésped como a los microorganismos; el metabolismo microbiano genera moléculas bioactivas; la inmunidad del huésped configura los nichos microbianos; y la fisiología sistémica retroalimenta el sistema a través de vías endocrinas, neurales y metabólicas. El resultado no es una vía lineal, sino una red bidireccional.

Esta red también explica por qué está convergiendo el interés de los consumidores por la salud digestiva y la salud inmunitaria. Si la integridad de la barrera, el metabolismo microbiano y la regulación inmunitaria mucosal son determinantes continuos de la defensa del huésped, la justificación biológica del apoyo dirigido al intestino no es intrínsecamente estacional. Sin embargo, esta misma popularidad genera un riesgo científico: la existencia de un eje

intestino-inmunidad no valida todos los productos para el microbioma, todas las cepas propuestas ni todas las afirmaciones de «equilibrio». El campo solo conservará su credibilidad si la plausibilidad mecanística se conecta con beneficios humanos reproducibles.

2. Alcance y enfoque de esta revisión

Este artículo es una revisión narrativa, no una revisión sistemática ni un metaanálisis. Prioriza declaraciones de consenso internacional, revisiones de referencia, síntesis sistemáticas de la evidencia, estudios relevantes de intervención en humanos y fuentes regulatorias europeas pertinentes disponibles hasta agosto de 2026. Se presta especial atención a la evidencia que aclara la distinción entre composición del microbioma, función gastrointestinal, biomarcadores inmunitarios y resultados clínicamente significativos.

El objetivo no es catalogar todos los taxones ni todas las vías inmunitarias asociadas a la biología intestinal. En su lugar, la revisión aborda cuatro cuestiones especialmente relevantes para la innovación en nutrición e ingredientes: (1) qué componentes del eje intestino-inmunidad poseen la base mecanística más sólida; (2) qué evidencia respalda la modulación nutricional y mediante bióticos; (3) en qué puntos el lenguaje comercial actual excede la certeza científica; y (4) qué principios de investigación, formulación y regulación tienen mayor probabilidad de determinar la calidad de los productos futuros.

3. La salud intestinal es más amplia que la composición del microbioma

El término salud intestinal se ha utilizado de manera tan amplia que puede hacer referencia a la digestión normal, la ausencia de enfermedad, la regularidad de las deposiciones, la diversidad microbiana, el bienestar psicológico o combinaciones de estos elementos. El consenso de 2026 de la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) trató de reducir esta ambigüedad definiendo la salud intestinal en torno a una función gastrointestinal normal, la ausencia de enfermedad gastrointestinal activa y la ausencia de síntomas relacionados con el intestino que afecten de forma sustancial a la calidad de vida, reconociendo al mismo tiempo dominios funcionales, subjetivos y extrínsecos (Marco et al., 2026). Esta definición resulta más útil desde el punto de vista clínico que equiparar la salud intestinal con un perfil concreto de microbioma.

Esta distinción importa porque no existe una composición microbiana universalmente aplicable que defina la salud. Los microbiomas varían de forma sustancial según la geografía, la dieta habitual, la edad, la exposición a medicamentos, la genética del huésped, el tiempo de tránsito y otros factores ambientales. Una elevada diversidad alfa puede asociarse con salud en determinados contextos, pero la diversidad no es beneficiosa de forma intrínseca y puede constituir una diana universal engañosa. Las revisiones contemporáneas ponen el énfasis en la función ecológica, la estabilidad, la capacidad metabólica y el contexto, más que en una única lista ideal de microorganismos (Shanahan et al., 2021; Van Hul et al., 2024).

La misma cautela se aplica a las pruebas comerciales del microbioma. El consenso internacional de 2025 sobre pruebas del microbioma en la práctica clínica concluyó que muchas de las interpretaciones actuales dirigidas directamente al consumidor no están suficientemente validadas para la toma rutinaria de decisiones clínicas, especialmente cuando generan puntuaciones deterministas de salud o intervenciones personalizadas a partir de la composición de las heces por sí sola (Porcari et al., 2025). La capacidad analítica para detectar microorganismos ha avanzado más deprisa que la capacidad para interpretar el significado clínico de cada diferencia detectada.

Para la nutrición funcional, la implicación práctica es directa: un producto no debe considerarse eficaz simplemente porque modifique la abundancia relativa de un género bacteriano, aumente un índice de diversidad o produzca un cambio metagenómico estadísticamente significativo. Estas mediciones pueden respaldar el mecanismo, pero el beneficio para la salud debe demostrarse mediante resultados fisiológicos, sintomáticos o clínicos relevantes.

4. La barrera intestinal: donde la digestión se encuentra con la inmunidad

La barrera intestinal se describe en ocasiones como un muro, pero su biología se comprende con mayor precisión como una frontera selectivamente permeable e inmunológicamente activa. Debe permitir una absorción eficiente de agua, electrolitos y nutrientes y, al mismo tiempo, restringir la invasión por patógenos y limitar la exposición inapropiada a moléculas microbianas, antígenos dietéticos y compuestos ambientales. Este equilibrio se consigue mediante mecanismos físicos, químicos e inmunológicos coordinados (Neurath et al., 2025).

La capa epitelial está formada por poblaciones celulares especializadas cuyas funciones van mucho más allá de la absorción. Los enterocitos participan en el transporte de nutrientes y la detección innata; las células caliciformes producen moco; las células de Paneth secretan factores antimicrobianos; las células enteroendocrinas integran información nutricional, microbiana y neuroendocrina; y las células M facilitan el muestreo de antígenos. Las proteínas de las uniones estrechas, incluidas las claudinas, la ocludina y los complejos asociados a zonula occludens, regulan la vía paracelular y responden dinámicamente a señales inflamatorias y metabólicas.

Bajo el epitelio, las células dendríticas, los macrófagos, los linfocitos T, los linfocitos B y las células linfoides innatas forman una densa red inmunológica. Estas células deben responder rápidamente ante una ruptura de la barrera, preservando al mismo tiempo la tolerancia frente a los antígenos alimentarios y los microorganismos comensales. La importancia de esta distinción suele perderse en las discusiones de consumo sobre el denominado «intestino permeable» o leaky gut. El aumento de la permeabilidad intestinal es medible y relevante en enfermedades y contextos experimentales definidos, pero el término se ha extendido en el marketing del bienestar para explicar un amplio espectro de síntomas inespecíficos cuya evidencia causal puede ser débil. Apoyar la fisiología normal de la barrera es un objetivo científicamente defendible; diagnosticar un síndrome universal de permeabilidad no lo es.

La barrera tampoco es independiente de la ecología microbiana. Los comensales influyen en la utilización del moco, el metabolismo epitelial y la señalización antimicrobiana, mientras que el huésped controla la disponibilidad de nutrientes y la presión inmunitaria dentro de los nichos microbianos. La integridad de la barrera es, por tanto, una propiedad emergente de las células del huésped, los microorganismos, la dieta y la regulación inmunitaria, y no una única diana molecular.

5. El intestino como órgano inmunitario

El tracto gastrointestinal contiene extensas estructuras inmunitarias organizadas y difusas, denominadas colectivamente tejido linfoide asociado al intestino. Las placas de Peyer, los folículos linfoides aislados, los ganglios linfáticos mesentéricos y las células inmunitarias distribuidas por el epitelio y la lámina propia constituyen un sistema de vigilancia capaz de muestrear antígenos limitando al mismo tiempo la inflamación innecesaria. Esta es una de las razones por las que el intestino resulta central tanto para la defensa inmunitaria como para la tolerancia inmunológica.

La sIgA ofrece un ejemplo especialmente ilustrativo. La IgA mucosal puede restringir el contacto microbiano con el epitelio e influir en la localización de los microorganismos sin provocar necesariamente las respuestas inflamatorias lesivas para los tejidos asociadas a la eliminación sistémica de patógenos. Las células dendríticas integran señales microbianas y dietéticas y contribuyen a modelar la diferenciación de linfocitos T. Los linfocitos T reguladores favorecen la tolerancia, mientras que poblaciones efectoras como las células Th17 participan en la defensa de barrera, aunque también pueden intervenir en patología inflamatoria cuando se pierde la regulación. La microbiota participa en el desarrollo y ajuste de estas poblaciones celulares (Honda & Littman, 2016; Zheng et al., 2020).

Esta biología ilustra por qué las etiquetas «proinflamatorio» y «antiinflamatorio» suelen ser insuficientes para la ciencia de la nutrición. La inflamación aguda es esencial para la defensa del huésped y la reparación tisular. El problema no es la inflamación en sí misma, sino una iniciación, magnitud, localización o persistencia inadecuadas. Por ello, una intervención creíble sobre el eje intestino-inmunidad debe evaluarse en relación con la regulación fisiológica, y no únicamente por su capacidad para reducir la concentración de una citocina.

6. La microbiota como socio inmunológico y ecológico

La microbiota intestinal contribuye a la fisiología inmunitaria mediante la competencia ecológica, la señalización molecular y el metabolismo. Los microorganismos residentes compiten con los potenciales patógenos por nutrientes y nichos físicos, modifican el pH local, consumen oxígeno y producen compuestos inhibidores. Estos efectos ecológicos contribuyen a la resistencia a la colonización e interactúan con el moco, los péptidos antimicrobianos y las inmunoglobulinas producidos por el huésped (Pickard et al., 2017).

Igualmente importante es que el sistema inmunitario configura la microbiota. Los péptidos antimicrobianos, el recubrimiento por IgA, los gradientes epiteliales de oxígeno y los cambios inflamatorios en la disponibilidad de nutrientes pueden favorecer a determinados organismos y restringir a otros. La inmunidad intestinal y la ecología microbiana son, por tanto, recíprocas: el huésped no se limita a reaccionar ante la microbiota, y la microbiota tampoco se limita a «entrenar» la inmunidad de manera unidireccional.

El término disbiosis es útil cuando describe un ecosistema microbiano alterado, pero puede resultar engañoso si se trata como un diagnóstico unitario. Diferentes enfermedades presentan firmas microbianas distintas; un mismo taxón puede asociarse con resultados opuestos según el contexto; y las diferencias microbianas observadas pueden ser consecuencia de la medicación, la dieta, el tiempo de tránsito o la inflamación, en lugar de causas primarias. La ciencia del microbioma es más sólida cuando supera la asociación y establece una secuencia creíble desde una característica microbiana hasta el mecanismo, la intervención y el resultado de salud.

7. Los metabolitos microbianos como puente bioquímico

7.1 Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente acetato, propionato y butirato, se encuentran entre los mediadores mejor caracterizados de la comunicación dieta-microbiota-huésped. Se generan principalmente mediante la fermentación microbiana de carbohidratos que escapan a la digestión en el tracto gastrointestinal superior. El butirato es un sustrato energético importante para los colonocitos y puede influir en la función de la barrera epitelial, mientras que los AGCC pueden señalar a través de receptores acoplados a proteínas G y afectar a la regulación génica mediante la inhibición de histona desacetilasas.

Estos mecanismos pueden influir en la diferenciación de linfocitos T reguladores, la actividad de las células dendríticas y la función de los macrófagos, pero los AGCC no deben describirse como universalmente antiinflamatorios. Sus efectos dependen de la concentración, el tejido, la expresión de receptores, el estado metabólico del huésped y el contexto patológico. Arifuzzaman et al. (2024) subrayaron que los metabolitos derivados de la interacción dieta-microbiota pueden favorecer o limitar la inflamación según el entorno biológico. La interpretación más precisa es que los AGCC participan en la regulación inmunitaria, más que actuar como simples agentes antiinflamatorios.

7.2 Ácidos biliares

Los ácidos biliares ilustran otra capa del cometabolismo huésped-microbiota. Los ácidos biliares primarios sintetizados por el huésped son transformados por los microorganismos intestinales en ácidos biliares secundarios y derivados estructuralmente diversos. Estas moléculas señalizan a través de receptores como el receptor farnesoide X y TGR5, y pueden influir en vías epiteliales, metabólicas e inmunitarias.

Los trabajos experimentales han demostrado que determinados metabolitos microbianos de los ácidos biliares pueden afectar a la diferenciación o la función de los linfocitos T reguladores y las células Th17, ofreciendo un puente mecanístico entre el metabolismo microbiano y el equilibrio inmunitario mucosal. La enseñanza más amplia es importante para la innovación de productos: modificar la composición microbiana es solo una vía para modificar la fisiología del huésped; alterar los productos metabólicos generados por una comunidad ya existente puede ser igual o más relevante.

7.3 Triptófano y metabolismo de aminoácidos aromáticos

El triptófano dietético puede incorporarse a vías metabólicas del huésped o ser convertido por los microorganismos intestinales en derivados del indol. Varios de estos metabolitos pueden activar el receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), un regulador transcripcional implicado en la integridad epitelial, la función de las células linfoides innatas y las respuestas inmunitarias mucosales. Esta vía demuestra cómo un sustrato dietético puede producir consecuencias fisiológicas diferentes según el repertorio metabólico de la microbiota.

El mismo principio se aplica a un metaboloma mucho más amplio. Los microorganismos intestinales producen miles de compuestos de bajo peso molecular, muchos de los cuales continúan insuficientemente caracterizados. En consecuencia, el campo está desplazándose desde preguntas taxonómicas —qué bacterias están presentes— hacia preguntas funcionales —qué genes se expresan, qué metabolitos se producen y qué vías del huésped se modifican—. Es probable que esta transición resulte decisiva para la próxima generación de nutrición dirigida al microbioma.

Tabla 1. Principales dominios biológicos del eje intestino-inmunidad

Dominio	Mecanismos representativos	Relevancia para la nutrición y el diseño de producto
Integridad de la barrera	Moco, células epiteliales, uniones estrechas, péptidos antimicrobianos	Favorece el paso desde un lenguaje vago de «detox» hacia criterios de valoración definidos relacionados con la barrera.
Inmunidad mucosal	sIgA, células dendríticas, equilibrio Treg/Th17, células linfoides innatas	Favorece la regulación y la resiliencia en lugar de la estimulación indiscriminada.
Ecología microbiana	Resistencia a la colonización, competencia por nutrientes, alimentación cruzada	Requiere contexto ecológico; la abundancia taxonómica por sí sola es insuficiente.
Metabolismo microbiano	AGCC, derivados de ácidos biliares, indoles y otros metabolitos	Crea oportunidades para formulaciones orientadas a metabolitos y diseñadas primero desde la función.
Señalización sistémica	Metabolitos circulantes, tráfico de células inmunitarias, vías neuroendocrinas	Aporta vínculos plausibles con resultados respiratorios, metabólicos, cerebrales y relacionados con el envejecimiento, pero requiere evidencia específica del criterio de valoración.

8. La dieta sigue siendo el aporte ecológico cotidiano más poderoso

El foco comercial sobre ingredientes patentados o exclusivos dirigidos al microbioma puede ocultar un hecho básico: la dieta habitual es uno de los determinantes modificables más importantes del metabolismo microbiano. Los carbohidratos fermentables suministran sustratos para el crecimiento microbiano y la alimentación cruzada; los alimentos vegetales aportan polifenoles y otros compuestos que sufren una extensa transformación microbiana; la cantidad y el origen de las proteínas modifican la fermentación nitrogenada; y la grasa dietética influye en la disponibilidad de ácidos biliares. Por tanto, la dieta modifica el ecosistema intestinal mediante múltiples mecanismos interrelacionados.

Los datos de intervención en humanos demuestran que la dieta puede modificar tanto la función del microbioma como los marcadores inmunitarios. En una intervención prospectiva de 17 semanas, Wastyk et al. (2021) compararon patrones dietéticos ricos en fibra y en alimentos fermentados en adultos sanos. La intervención rica en fibra modificó la capacidad funcional del microbioma sin aumentar uniformemente la diversidad, y las respuestas inmunitarias variaron según la microbiota basal. La intervención con alimentos fermentados aumentó la diversidad de la microbiota y se asoció con reducciones en varios marcadores inflamatorios. El estudio es valioso no porque establezca una dieta universalmente «óptima» para el microbioma, sino porque ilustra la variabilidad individual y la necesidad de integrar resultados microbianos y del huésped.

Para el desarrollo de productos, la implicación es que los suplementos y los alimentos funcionales deben complementar la calidad de la dieta, no sustituirla conceptualmente. Un probiótico o un postbiótico puede aportar valor, pero no cabe esperar razonablemente que compense todas las consecuencias fisiológicas de una dieta crónicamente deficiente. Esto también es relevante para las alegaciones: el posicionamiento a largo plazo más sólido puede corresponder a productos integrados en una estrategia dietética coherente, en lugar de productos comercializados como atajos para eludirlos.

9. Prebióticos: alimentar la función, no simplemente añadir fibra

ISAPP define un prebiótico como un sustrato utilizado selectivamente por microorganismos del huésped que confiere un beneficio para la salud (Gibson et al., 2017). Esta definición es más exigente que la práctica comercial habitual de describir cualquier fibra añadida como «prebiótica». Demostrar fermentabilidad no es suficiente; la utilización microbiana selectiva y el beneficio para la salud forman parte integral del concepto.

Entre las clases de prebióticos establecidas se incluyen fructanos seleccionados y galactooligosacáridos, mientras que otros carbohidratos y sustratos no carbohidratados continúan en investigación activa. Los posibles efectos sobre el eje intestino-inmunidad pueden surgir de cambios en la producción metabólica microbiana, el pH, la competencia ecológica, la producción de AGCC y la modulación indirecta de la fisiología epitelial o inmunitaria mucosal. Sin embargo, la fermentación depende de la dosis. Una dosis suficiente para modificar el metabolismo microbiano también puede aumentar la producción de gas y los síntomas gastrointestinales en individuos susceptibles, de modo que la tolerabilidad forma parte de la ecuación de eficacia.

Es probable que el desarrollo futuro de prebióticos sea más preciso. En lugar de buscar aumentos genéricos de «bacterias beneficiosas», las formulaciones podrían seleccionarse por su capacidad para apoyar vías metabólicas definidas, gremios microbianos o redes de alimentación cruzada. Estos prebióticos de precisión podrían llegar a evaluarse mediante resultados funcionales —por ejemplo, una firma metabolómica reproducible— y no únicamente por cambios taxonómicos amplios.

10. Probióticos: la especificidad de cepa no es opcional

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped (Hill et al., 2014). La importancia operativa de esta definición suele subestimarse. La evidencia es específica de la cepa salvo que exista una base científica sólida para una extrapolación más amplia. Los resultados obtenidos con una cepa no pueden transferirse automáticamente a otra cepa de la misma especie, y la evidencia obtenida para una dosis, un sistema de administración y una población diana definidos no puede validar sin más una formulación superficialmente similar.

Esto es especialmente importante en aplicaciones de apoyo inmunitario. Los ensayos con probióticos y las revisiones sistemáticas han estudiado infecciones respiratorias, diarrea asociada a antibióticos, infecciones gastrointestinales y numerosos biomarcadores inmunitarios. La revisión Cochrane de 2022 sobre probióticos para prevenir infecciones agudas de las vías respiratorias superiores observó beneficios en varios resultados frente a placebo o ausencia de tratamiento, pero las intervenciones incluidas fueron heterogéneas en cuanto a microorganismos, poblaciones y métodos (Zhao et al., 2022). Esta evidencia respalda la proposición de que algunas intervenciones probióticas pueden influir en resultados relacionados con enfermedad respiratoria; no respalda la afirmación de que todos los probióticos «potencian la inmunidad».

Por tanto, el desarrollo de productos de alta calidad requiere una identidad de cepa validada genómicamente o por otros métodos adecuados, justificación de la dosis, estabilidad hasta el final de la vida útil y evidencia generada con una formulación suficientemente similar al producto comercializado. La viabilidad en el momento de fabricación no es suficiente si el recuento viable en el momento de consumo es materialmente inferior a la dosis evaluada clínicamente.

11. Simbióticos: combinaciones racionales, no acumulación de ingredientes

Los simbióticos combinan microorganismos vivos con componentes de sustrato y son definidos por ISAPP como mezclas en las que los microorganismos vivos y los sustratos utilizados selectivamente confieren conjuntamente un beneficio para la salud (Swanson et al., 2020). El consenso distingue los simbióticos complementarios de los diseños sinérgicos, en los que el sustrato está específicamente destinado a favorecer al microorganismo coadministrado.

Esta distinción pone de manifiesto una debilidad frecuente de formulación: añadir una mezcla probiótica y una fibra genérica al mismo producto no genera automáticamente sinergia biológica. Un simbiótico racional debe considerar la utilización del sustrato, la supervivencia de la cepa, la dosis, la competencia ecológica, la alimentación cruzada y el resultado previsto. En este sentido, el diseño de simbióticos se parece cada vez más a la ingeniería ecológica que a un ejercicio de acumulación de ingredientes guiado por la etiqueta.

12. Postbióticos: flexibilidad tecnológica con exigencia de evidencia

Los postbióticos se han convertido en una de las categorías relacionadas con el microbioma más atractivas comercialmente porque pueden ofrecer mayor flexibilidad de procesamiento y almacenamiento que los microorganismos vivos. ISAPP define un postbiótico como una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped (Salminen et al., 2021). Los metabolitos microbianos purificados por sí solos no se incluyen en esta definición.

La distinción no es semántica. La inactivación no elimina la necesidad de demostrar eficacia. Una preparación bacteriana tratada térmicamente no es científicamente un postbiótico por el mero hecho de contener células no viables. El beneficio para la salud debe demostrarse para la preparación definida, y las condiciones de fabricación importan porque la identidad de la cepa, las condiciones de crecimiento, el método de inactivación y la matriz pueden influir en las estructuras celulares y en la actividad biológica.

No obstante, los postbióticos representan una oportunidad importante de formulación. Pueden considerarse para formatos en los que resulta difícil preservar la viabilidad de los probióticos convencionales, incluidas determinadas bebidas, matrices de elevada actividad de agua o procesos que implican calor. Su valor futuro dependerá de una caracterización rigurosa y de validación clínica, y no del uso del término como sustituto comercial de la evidencia exigible a los probióticos.

13. Microorganismos de nueva generación y el caso *Akkermansia*

La secuenciación del microbioma ha ampliado la búsqueda de microorganismos relacionados con la salud más allá de los taxones tradicionales de *Lactobacillaceae* y *Bifidobacterium*. *Akkermansia muciniphila* se ha convertido en un ejemplo destacado por su relación ecológica con la capa de moco intestinal y por la extensa literatura experimental que la vincula con la fisiología de barrera y metabólica. Diversas revisiones la han descrito como paradigma de microorganismo beneficioso de nueva generación, subrayando al mismo tiempo la importancia de la evidencia causal y de las preparaciones bien definidas (Cani et al., 2022).

La investigación de prueba de concepto en humanos ha evaluado *A. muciniphila* viva y pasteurizada en adultos con riesgo metabólico, aportando evidencia traslacional más allá de la asociación observacional. Desde el punto de vista regulatorio, *A. muciniphila* pasteurizada ha sido autorizada en la Unión Europea como nuevo alimento bajo condiciones especificadas, cuyas condiciones de uso fueron posteriormente modificadas. Esta autorización es importante, pero no debe confundirse con la aprobación de alegaciones de salud amplias: la autorización de comercialización aborda la puesta legal en el mercado y las condiciones de seguridad, mientras que una alegación de salud requiere una fundamentación independiente conforme al marco de alegaciones aplicable (European Commission, 2022, 2026).

El ejemplo de *Akkermansia* también demuestra un problema tecnológico más amplio. Muchos microorganismos candidatos de nueva generación son altamente sensibles al oxígeno y difíciles de fabricar, estabilizar y administrar.

Por ello, su desarrollo futuro requiere integrar desde fases tempranas microbiología, ingeniería de fermentación, ciencia de la formulación, caracterización analítica y estrategia regulatoria.

14. De la inmunidad intestinal local a los ejes sistémicos

14.1 Comunicación intestino-pulmón

El intestino y el tracto respiratorio son entornos anatómicos distintos, pero la inmunidad mucosal está conectada sistémicamente. Los metabolitos microbianos pueden alcanzar la circulación, las células inmunitarias activadas o condicionadas en un compartimento mucosal pueden migrar a otros tejidos, y los estados inflamatorios o metabólicos sistémicos pueden influir en la defensa respiratoria. Esto aporta plausibilidad biológica a un eje intestino-pulmón y ayuda a explicar por qué algunas intervenciones dirigidas al intestino se han evaluado utilizando resultados respiratorios.

Sin embargo, la plausibilidad no debe transformarse en una alegación genérica de prevención. La evidencia probiótica en infecciones de las vías respiratorias superiores ilustra el problema: determinadas intervenciones muestran beneficio en análisis agrupados, pero la heterogeneidad de cepas, poblaciones y diseños de estudio impide una generalización indiscriminada. El eje intestino-pulmón constituye, por tanto, un marco mecanístico válido, no una alegación universal de producto.

14.2 Interacciones intestino-cerebro-inmunidad

El estrés psicológico puede alterar la motilidad gastrointestinal, la secreción, la permeabilidad y la actividad inmunitaria a través de vías autonómicas y neuroendocrinas. A la inversa, los metabolitos microbianos y los mediadores inmunitarios pueden participar en señales que influyen en la función cerebral y el comportamiento. El resultado es una red microbiota-intestino-cerebro en la que las vías inmunitarias constituyen uno de varios componentes neurales, endocrinos y metabólicos.

Para el mercado del bienestar, esto crea una oportunidad evidente para productos multifuncionales posicionados en torno al confort digestivo, el estrés y la resiliencia inmunitaria. Sin embargo, desde el punto de vista científico, la multifuncionalidad aumenta, no reduce, la carga de evidencia. Una formulación no debe heredar una alegación sobre estrés de un ingrediente, una alegación inmunitaria de otro y una alegación sobre microbioma de un tercero para después insinuar que la combinación final ha demostrado los tres resultados.

14.3 Envejecimiento, inmunosenescencia e inflamming

El envejecimiento se acompaña de cambios en la función inmunitaria, la regulación inflamatoria, la dieta, la exposición a medicamentos y la ecología del microbioma. Estos cambios son muy heterogéneos: la edad cronológica por sí sola no determina un único estado del microbioma. Las revisiones sobre envejecimiento saludable ponen, por ello, el énfasis en la función, la resiliencia y el contexto ecológico, más que en una pérdida simplista de diversidad asociada a la edad (Ghosh et al., 2022).

No obstante, el eje intestino-inmunidad es altamente relevante para el envejecimiento saludable porque las personas mayores pueden experimentar simultáneamente una menor diversidad dietética, alteraciones de la fisiología gastrointestinal, una mayor carga farmacológica y cambios en la capacidad de respuesta inmunitaria. El objetivo nutricional apropiado no es una estimulación inmunitaria indiscriminada, sino preservar la integridad de la barrera, la adecuación nutricional, la función metabólica microbiana y respuestas inmunitarias proporcionadas.

15. Los micronutrientes siguen siendo importantes

El entusiasmo en torno a la ciencia del microbioma no debe desplazar a la inmunología nutricional establecida. La vitamina D, la vitamina A, la vitamina C, el zinc, el selenio, el folato, la vitamina B6 y la vitamina B12, entre otros nutrientes, contribuyen a la fisiología inmunitaria normal mediante mecanismos bien caracterizados. En la Unión

Europea existen alegaciones de salud autorizadas para varias relaciones nutriente-inmunidad cuando se cumplen las condiciones de uso.

Esto crea una oportunidad racional para formulaciones por capas en las que se aborden simultáneamente la suficiencia de nutrientes, la fisiología epitelial, el metabolismo microbiano y la regulación inmunitaria. La cautela científica es igualmente importante: una alegación autorizada para un nutriente no puede utilizarse como evidencia de que el componente probiótico, prebiótico o postbiótico del mismo producto ha demostrado de forma independiente un beneficio inmunitario. La evidencia a nivel de ingrediente y la evidencia del producto terminado deben mantenerse conceptualmente diferenciadas.

16. El problema de la «inflamación» como criterio de valoración para el consumidor

La inflamación se ha convertido en uno de los conceptos más utilizados en exceso en la comunicación sobre bienestar. Con frecuencia se induce al consumidor a tratarla como si fuera un estado similar a una toxina que siempre debiera reducirse. En inmunología, esto es incorrecto. Las respuestas inflamatorias son esenciales para el control de patógenos, la reparación de heridas y la adaptación tisular. El problema relevante es una inflamación excesiva, inapropiada, crónica o mal resuelta.

Esta distinción tiene consecuencias metodológicas. Un cambio estadísticamente significativo en un biomarcador inflamatorio no indica automáticamente una mejora clínicamente significativa, y las citocinas pueden variar con la infección, el momento circadiano, el ejercicio, la adiposidad y muchos otros factores. Por tanto, los estudios del eje intestino-inmunidad deberían predefinir biomarcadores justificados mecanísticamente y conectarlos, cuando sea posible, con resultados clínicos o funcionales validados, en lugar de medir grandes paneles y destacar selectivamente los resultados favorables.

17. Cómo medir adecuadamente el beneficio sobre el eje intestino-inmunidad

La investigación del microbioma posee una extraordinaria profundidad analítica. La secuenciación de ARNr 16S, la metagenómica shotgun, la metatranscriptómica, la proteómica y la metabolómica pueden generar miles de variables a partir de un número relativamente pequeño de participantes. El riesgo es que la sofisticación tecnológica cree una ilusión de certeza clínica. Un cambio detectable estadísticamente no es necesariamente importante desde el punto de vista fisiológico, y la composición del microbioma suele entenderse mejor como un intermediario mecanístico que como un resultado final de salud.

Para las intervenciones de bienestar diario, entre los resultados potencialmente relevantes se incluyen medidas validadas de síntomas gastrointestinales, frecuencia y consistencia de las deposiciones, medidas cuidadosamente seleccionadas de permeabilidad intestinal, incidencia o duración de enfermedad respiratoria, uso de antibióticos, marcadores inmunitarios mucosales seleccionados, respuesta a un desafío inmunitario estandarizado y resultados validados de calidad de vida. El criterio de valoración debe corresponderse con el beneficio propuesto.

El microbioma puede aportar profundidad mecanística a estos estudios. La composición y la función basales pueden ayudar a explicar respondedores y no respondedores; la metagenómica puede identificar capacidad metabólica potencial; y la metabolómica puede comprobar si ha cambiado la producción bioquímica esperada. El principio de diseño debe ser la jerarquía y no la acumulación: primero el resultado clínico, después el apoyo mecanístico y, en tercer lugar, las ómicas exploratorias.

Tabla 2. Jerarquía de evidencia para clases habituales de intervención sobre el eje intestino-inmunidad

Intervención	Fundamento biológico	Evidencia en humanos	Principal limitación científica
Dietas diversas ricas en fibra	Sólido	Moderada a sólida, según el resultado	Intervención compleja; los mecanismos son difíciles de aislar.
Prebióticos establecidos	Sólido	Moderada a sólida para resultados seleccionados	Dosis, tolerabilidad y especificidad del sustrato.
Probióticos	Sólido para cepas definidas	Sólida para algunas indicaciones específicas de cepa; variable en otras	Los efectos no pueden generalizarse entre cepas, dosis o poblaciones.
Simbióticos	Sólido cuando se diseñan racionalmente	Variable	La combinación final requiere evidencia; la simple coformulación no demuestra sinergia.
Postbióticos	Sólido y en rápida expansión	Creciente	Son esenciales la evidencia específica de la preparación y la caracterización de la fabricación.
Microorganismos de nueva generación	Alto interés mecanístico	Temprana a moderada, según el microorganismo	Complejidad de fabricación, seguridad, estabilidad y regulación.
Nutrición personalizada según el microbioma	Sólido fundamento conceptual	Emergente	La validación predictiva prospectiva sigue siendo limitada.
Mezclas genéricas para «equilibrar el microbioma»	A menudo poco especificado	Con frecuencia limitada	Las alegaciones suelen exceder la evidencia específica del producto.

18. Microbioma basal, respondedores y promesa de la nutrición de precisión

La variabilidad interindividual es uno de los retos definitorios de la nutrición del microbioma. Dos individuos que consumen el mismo sustrato fermentable pueden generar metabolitos diferentes porque sus comunidades contienen vías metabólicas distintas. Una cepa probiótica puede sobrevivir, interactuar y funcionar de manera diferente según la resistencia ecológica basal, la dieta y la fisiología del huésped. Por ello, el efecto medio del tratamiento en un ensayo puede ocultar patrones biológicamente significativos de respondedores y no respondedores.

Esto crea la base conceptual de la nutrición de precisión dirigida al microbioma. Es probable que los ensayos futuros incorporen características metagenómicas basales, firmas metabolómicas, patrones dietéticos y fenotipos del huésped en un intento de predecir la respuesta. Estos trabajos podrían acabar permitiendo una selección dirigida de sustratos o preparaciones microbianas para estados ecológicos específicos.

Sin embargo, la personalización no debe declararse prematuramente. Una prueba fecal dirigida al consumidor que genera una puntuación dietética algorítmica no equivale a una plataforma de nutrición de precisión validada prospectivamente. El estándar debe ser la validez predictiva: una característica basal debe identificar de forma fiable quién tiene mayor probabilidad de beneficiarse de una intervención definida en un contexto independiente o prospectivo. Hasta entonces, muchas recomendaciones personalizadas basadas en el microbioma deben considerarse hipótesis más que hechos clínicos.

19. Diseño de producto: superar el «collage» de ingredientes

El crecimiento de la categoría crea una tentación previsible de combinar tantos ingredientes de moda como sea posible: múltiples cepas probióticas, varias fibras, beta-glucanos, vitaminas, minerales, polifenoles y botánicos en una sola formulación. Estos productos pueden parecer muy completos y, sin embargo, ser científicamente difíciles de interpretar. Una etiqueta puede ser compleja sin que la hipótesis biológica sea coherente.

El desarrollo racional debe comenzar por la población y el resultado previstos y, a continuación, seleccionar el mecanismo y el ingrediente, no proceder en sentido inverso. Para cada componente, los desarrolladores deben preguntarse si la dosis es clínicamente relevante, si las interacciones son plausibles, si el formato de administración preserva la actividad y si el producto final se asemeja al material evaluado en los estudios de apoyo. Cuantos más

ingredientes se combinan, más difícil resulta inferir qué componente impulsa el efecto observado y si la combinación se mantiene estable y tolerable.

Por tanto, es probable que la próxima generación de formulaciones de alta calidad utilice menos componentes arbitrarios y una arquitectura biológica más deliberada. Un producto podría combinar una alegación establecida para un micronutriente con un probiótico específico de cepa respaldado para un criterio de valoración definido, o emparejar un microorganismo con un sustrato seleccionado por una interacción funcional demostrada. Es probable que la coherencia científica se convierta en una ventaja competitiva a medida que los reguladores, los clientes profesionales y los consumidores informados se vuelvan más críticos con el lenguaje genérico sobre el microbioma.

20. La tecnología de administración forma parte de la eficacia

En los microorganismos vivos, la ciencia de la formulación y de la administración no puede separarse de la eficacia biológica. Los probióticos pueden estar expuestos a oxígeno, humedad, estrés de procesado, acidez gástrica, bilis y competencia ecológica antes de alcanzar el lugar de acción previsto. Una cepa que funciona bien en un sistema controlado de laboratorio puede fracasar comercialmente si la viabilidad disminuye durante el almacenamiento o si la liberación se ajusta mal a las condiciones gastrointestinales.

Por ello, pueden ser importantes la microencapsulación, las matrices protectoras, el control de humedad y oxígeno y las tecnologías de liberación dirigida. Los anaerobios estrictos de nueva generación plantean mayores retos de fabricación porque los entornos convencionales de procesado pueden ser incompatibles con su supervivencia. Los enfoques postbióticos eluden parcialmente las limitaciones de viabilidad, pero introducen su propia necesidad de inactivación reproducible y caracterización composicional.

El principio central es que la intervención clínicamente relevante no es simplemente el microorganismo o ingrediente nombrado. Es la preparación completa administrada: cepa o sustrato, dosis, matriz, historial de fabricación, condiciones de almacenamiento y condiciones de uso por el consumidor. La evidencia debe seguir al producto real tan estrechamente como sea factible.

21. Realidad regulatoria: ciencia y alegaciones son cuestiones diferentes

En la Unión Europea, las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables efectuadas en los alimentos se rigen principalmente por el Reglamento (CE) n.º 1924/2006. Las alegaciones de salud deben ajustarse al marco jurídico y, cuando corresponda, estar autorizadas sobre la base de una fundamentación científica. EFSA ha publicado orientaciones específicas para las alegaciones relacionadas con el sistema inmunitario, el tracto gastrointestinal y la defensa frente a microorganismos patógenos (EFSA NDA Panel, 2016; European Parliament & Council, 2006).

Esto establece varios límites prácticos para la categoría intestino-inmunidad. Un mecanismo plausible no constituye automáticamente una alegación de salud autorizada. Un cambio estadísticamente significativo en la composición del microbioma no es necesariamente un efecto fisiológico beneficioso. La autorización de un ingrediente como nuevo alimento establece las condiciones bajo las que dicho ingrediente puede comercializarse; no autoriza automáticamente alegaciones de salud sobre él. Del mismo modo, una alegación autorizada para una vitamina o un mineral no puede utilizarse para insinuar que un ingrediente asociado al microbioma presente en el mismo producto ha demostrado de forma independiente el mismo beneficio.

El desarrollo global de productos añade complejidad adicional porque las definiciones y las formulaciones permitidas difieren entre jurisdicciones. La estrategia más eficiente consiste en integrar la planificación regulatoria con el desarrollo clínico desde el principio. La redacción de la alegación, la población de estudio, la selección del criterio de valoración y los métodos analíticos deben considerarse antes del estudio pivotal, y no después de que el producto ya haya sido formulado.

22. Oportunidad comercial y riesgo científico

La convergencia entre salud digestiva e inmunitaria crea una oportunidad sustancial porque replantea la inmunidad, pasando de una compra reactiva y estacional a una cuestión fisiológica cotidiana. Esa misma convergencia facilita también la exageración. Expresiones como «equilibrio del microbioma», «optimización inmunitaria» y «control de la inflamación» pueden sonar técnicamente sofisticadas y, al mismo tiempo, permanecer mal definidas.

Es probable que las propuestas comerciales más sólidas sean aquellas en las que la diferenciación se construye sobre la evidencia y no únicamente sobre la terminología. Ingredientes bien caracterizados, dosis transparentes, formulaciones estables, fabricación reproducible y resultados clínicamente interpretables generan un valor defendible. En cambio, los productos que dependen de asociaciones taxonómicas de moda o de narrativas indefinidas sobre «disbiosis» pueden enfrentarse a un escrutinio científico y regulatorio creciente.

Para los proveedores de ingredientes, esto significa que los dosieres técnicos deben evolucionar más allá de las especificaciones composicionales y los ensayos in vitro. Un dossier de alto valor debe conectar identidad y fabricación con mecanismo, dosis farmacológica o nutricionalmente plausible, evidencia en humanos, estabilidad, seguridad, población diana y posicionamiento regulatorio. La categoría intestino-inmunidad se está volviendo multidisciplinar por necesidad.

23. Agenda de investigación: de la taxonomía a la función

La primera fase comercial de la ciencia del microbioma estuvo dominada por la taxonomía: qué microorganismos están presentes y si un producto aumenta determinados géneros o la diversidad. La siguiente fase se está desplazando hacia la función. La metagenómica shotgun puede identificar potencial metabólico; la metatranscriptómica puede mostrar qué genes están activos; la proteómica puede identificar proteínas expresadas; y la metabolómica puede medir productos químicos derivados de la interacción huésped-microbiota. Estos enfoques permiten comprobar si una intervención modifica lo que una comunidad hace, y no solo quién está presente.

Este cambio funcional puede modificar la forma en que se diseñan los productos. Los prebióticos de precisión podrían seleccionarse para favorecer un gremio microbiano o una vía bioquímica definida. Los simbióticos podrían diseñarse para generar metabolitos predecibles. Los bioactivos derivados de fermentación podrían caracterizarse independientemente de los microorganismos vivos. Los metabolitos microbianos pueden emerger como clases de ingredientes por derecho propio, aunque no deberían etiquetarse erróneamente como postbióticos cuando queden fuera de la definición aceptada.

Tres prioridades de investigación son especialmente importantes. En primer lugar, los estudios de intervención necesitan replicación y resultados clínicamente significativos con potencia estadística adecuada. En segundo lugar, el campo necesita vínculos causales más sólidos entre función microbiana y beneficio para el huésped, incluida la validación de biomarcadores intermedios. En tercer lugar, la personalización requiere pruebas prospectivas de predicción de respuesta, no el descubrimiento retrospectivo de subgrupos. El progreso en estos puntos determinará si la nutrición del microbioma se convierte en una disciplina madura basada en la evidencia o permanece dominada por un marketing sustentado en asociaciones.

Criterios prácticos para un producto intestino-inmunidad creíble

1. Definir la población diana y el beneficio previsto antes de seleccionar los ingredientes.
2. Utilizar evidencia específica de cepa, sustrato o preparación a una dosis relevante para el producto comercializado.
3. Distinguir los resultados clínicos de los biomarcadores mecanísticos y de los criterios de valoración de composición del microbioma.
4. Validar la estabilidad y la actividad hasta el final de la vida útil en la matriz real de administración.
5. Mantener la autorización regulatoria, la seguridad, el mecanismo y la fundamentación de las alegaciones de salud como cuestiones de evidencia separadas.
6. Evitar un lenguaje que implique un equilibrio universal del microbioma, una estimulación inmunitaria inespecífica o el tratamiento de enfermedades cuando esas proposiciones no hayan sido demostradas.

24. Conclusión

La convergencia entre salud digestiva y bienestar inmunitario es más que una tendencia comercial. Refleja un verdadero avance en la comprensión del tracto gastrointestinal como superficie digestiva, barrera epitelial, órgano inmunitario y ecosistema microbiano que funciona como un sistema integrado. Las células de barrera, las estructuras linfoides mucosales, las comunidades microbianas, los sustratos dietéticos y los metabolitos microbianos intercambian continuamente señales que influyen en la defensa, la tolerancia y la regulación inflamatoria.

Esta biología proporciona una base sólida para una nutrición intestino-inmunidad durante todo el año, pero no valida todos los productos posicionados dentro de la categoría. El microbioma en sí mismo no constituye una alegación de eficacia. Un microorganismo, sustrato o preparación microbiana debe demostrar un beneficio significativo a una dosis definida y en una población relevante, idealmente mediante resultados clínicamente interpretables. Las mediciones del microbioma y los biomarcadores inmunitarios son más valiosos cuando aclaran el mecanismo que cuando sustituyen al beneficio.

La transición conceptual más importante es, por tanto, la que va de la estimulación inmunitaria a la resiliencia inmunitaria. Un sistema inmunitario sano no es el que permanece activado al máximo. Es aquel que distingue las amenazas de las exposiciones inocuas, monta respuestas proporcionadas, preserva la tolerancia mucosal, limita el daño colateral a los tejidos y resuelve eficazmente la inflamación. El intestino participa en todas estas funciones.

Es probable que la próxima generación de innovación evolucione desde afirmaciones amplias sobre el «equilibrio» del microbioma hacia una mejor caracterización de la función microbiana, la producción metabólica y la respuesta del huésped. Los prebióticos de precisión, los simbióticos racionales, los postbióticos validados, los microorganismos de nueva generación y las estrategias orientadas a metabolitos pueden contribuir a ello. Sin embargo, su éxito dependerá de un estándar que sea a la vez científicamente exigente y comercialmente útil: mecanismo cuando el mecanismo sea relevante, evidencia clínica cuando se alegue un beneficio, control tecnológico cuando la actividad dependa de la administración y precisión regulatoria en todo el proceso. Este marco ofrece un futuro más sólido para el bienestar intestino-inmunidad que el antiguo lenguaje del «refuerzo inmunitario».

Referencias

- Arifuzzaman, M., Collins, N., Guo, C.-J., & Artis, D. (2024). Nutritional regulation of microbiota-derived metabolites: Implications for immunity and inflammation. *Immunity*, 57(1), 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.12.009>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Cani, P. D., Depommier, C., Derrien, M., Everard, A., & de Vos, W. M. (2022). *Akkermansia muciniphila*: Paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19, 625-637. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00631-9>
- Depommier, C., Everard, A., Druart, C., Plovier, H., Van Hul, M., Vieira-Silva, S., Falony, G., Raes, J., Maiter, D., Delzenne, N. M., de Barse, M., Loumaye, A., Hermans, M. P., Thissen, J.-P., de Vos, W. M., & Cani, P. D. (2019). Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*, 25, 1096-1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>
- European Commission. (2022). Commission Implementing Regulation (EU) 2022/168 of 8 February 2022 authorising the placing on the market of pasteurised *Akkermansia muciniphila* as a novel food under Regulation (EU) 2015/2283. *Official Journal of the European Union*, L 28, 5-9.
- European Commission. (2026). Commission Implementing Regulation (EU) 2026/391 of 23 February 2026 amending Implementing Regulation (EU) 2017/2470 as regards the conditions of use and specifications of pasteurised *Akkermansia muciniphila*. *Official Journal of the European Union*.
- European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2016). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal*, 14(1), 4369. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4369>
- European Parliament & Council of the European Union. (2006). Regulation (EC) No 1924/2006 of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*, L 404, 9-25.
- Ghosh, T. S., Shanahan, F., & O'Toole, P. W. (2022). The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19, 565-584. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14, 491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Berni Canani, R., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11, 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Honda, K., & Littman, D. R. (2016). The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535, 75-84. <https://doi.org/10.1038/nature18848>
- Marco, M. L., Cunningham, M., Bischoff, S. C., Clarke, G., Delzenne, N., Lewis, J. D., Meisel, M., Merenstein, D., O'Toole, P. W., Staudacher, H. M., Szajewska, H., Wells, J. M., & Quigley, E. M. M. (2026). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of gut health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 23, 432-448. <https://doi.org/10.1038/s41575-026-01176-x>
- Neurath, M. F., Artis, D., & Becker, C. (2025). The intestinal barrier: A pivotal role in health, inflammation, and cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 10, 573-592. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00390-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00390-X)
- Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R., & Nunez, G. (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunological Reviews*, 279(1), 70-89. <https://doi.org/10.1111/immr.12567>
- Porcari, S., Mullish, B. H., Asnicar, F., Ng, S. C., Zhao, L., Hansen, R., O'Toole, P. W., Raes, J., Hold, G. L., Putignani, L., Hvas, C. L., Zeller, G., Koren, O., Tun, H., Valles-Colomer, M., Collado, M. C., Fischer, M., Allegretti, J., Iqbal, T., ... Ianiri, G. (2025). International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 10(2), 154-167. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00311-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00311-X)
- Roager, H. M., & Licht, T. R. (2018). Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nature Communications*, 9, 3294. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05470-4>
- Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18, 649-667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>
- Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O'Toole, P. W. (2021). The healthy microbiome - what is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology*, 160(2), 483-494. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.057>

- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., Scott, K. P., Holscher, H. D., Azad, M. B., Delzenne, N. M., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17, 687-701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
- Van Hul, M., Cani, P. D., Petifils, C., de Vos, W. M., Tilg, H., & El Omar, E. M. (2024). What defines a healthy gut microbiome? *Gut*, 73(11), 1893-1908. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333378>
- van der Hee, B., & Wells, J. M. (2021). Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends in Microbiology*, 29(8), 700-712. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001>
- Wastyk, H. C., Fragiadakis, G. K., Perelman, D., Dahan, D., Merrill, B. D., Yu, F. B., Topf, M., Gonzalez, C. G., Van Treuren, W., Han, S., Robinson, J. L., Elias, J. E., Sonnenburg, E. D., Gardner, C. D., & Sonnenburg, J. L. (2021). Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*, 184(16), 4137-4153.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.019>
- Zhao, Y., Dong, B. R., & Hao, Q. (2022). Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(8), CD006895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006895.pub4>
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30, 492-506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>