

Nota de clase

Relación entre la microbiota intestinal y la aparición de diferentes tipos de anemia.

Relationship between gut microbiota and the onset of different types of anemia.

Ana María Carrera-Sanabria^{1,a}, Tatiana García-Arias^{1,a}, Lina María Martínez-Sánchez^{2,a,b}

1. Estudiante de Medicina.
2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Ana María Carrera Sanabria
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0006-4680-9165>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: ana.carrera@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 09 de marzo de 2025.
ACEPTADO: 01 de agosto de 2025.

RESUMEN

El tracto gastrointestinal alberga aproximadamente el 70 % de la microbiota del cuerpo humano, desempeñando un papel fundamental en la digestión, absorción y metabolismo de nutrientes, así como en la síntesis de micronutrientes como hierro, ácido fólico y vitamina B12. Estos procesos pueden influir en la hematopoyesis y contribuir al desarrollo de anemias, principalmente las carenciales, como la ferropénica, la megaloblástica y la perniciosa. La anemia, definida como la disminución de la concentración de hemoglobina sérica, constituye un problema de salud pública que afecta a millones de personas a nivel mundial, siendo la deficiencia de hierro su causa principal. Estudios recientes han demostrado que la microbiota intestinal está implicada en el metabolismo del hierro y de otros nutrientes involucrados en la aparición y progresión de distintos tipos de anemia. Por ello, se ha propuesto que las alteraciones en la microbiota tienen una relación bidireccional con la fisiopatología de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. Algunas especies probióticas, como *Lactobacillus fermentum* y *Lactiplantibacillus plantarum* 299v, han mostrado mejorar la biodisponibilidad del hierro y de otros micronutrientes esenciales. Se seleccionaron diversas fuentes bibliográficas en las bases de datos Medline, SpringerLink y ScienceDirect, incluyendo trabajos originales y revisiones relacionadas con la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de anemia. La microbiota intestinal desempeña un papel importante en el desarrollo y tratamiento de ciertos tipos de anemia, por lo que la modulación de estos ecosistemas microbianos constituye un posible objetivo terapéutico para optimizar la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Microbiota, microbioma, disbiosis, anemia, relación microbiota intestinal-anemia.

ABSTRACT

The gastrointestinal tract hosts approximately 70% of the human body's microbiota, playing a fundamental role in the digestion, absorption, and metabolism of nutrients, as well as in the synthesis of micronutrients such as iron, folic acid, and vitamin B12. These processes can influence hematopoiesis and contribute to the development of anemia, particularly nutritional anemias, such as iron-deficiency, megaloblastic, and pernicious anemia. Anemia, defined as a decrease in serum hemoglobin concentration, represents a public health problem affecting millions of people worldwide, with iron deficiency being its primary cause. Recent studies have shown that the gut microbiota is involved in the metabolism of iron and other nutrients implicated in the onset and progression of various types of anemia. Therefore, it has been proposed that alterations in the microbiota have a bidirectional relationship with both the pathophysiology of the disease and the response to treatment. Certain probiotic species, such as *Lactobacillus fermentum* and *Lactiplantibacillus plantarum* 299v, have been shown to improve the bioavailability of iron and other essential micronutrients. Various bibliographic sources were selected from the Medline, SpringerLink, and ScienceDirect databases, including original research and review articles related to the association between gut microbiota and the development of anemia. The gut microbiota plays an important role in the development and treatment of certain types of anemia. Modulating these microbial ecosystems may represent a potential therapeutic target to optimize treatment response.

Key words: Microbiota, microbiome, dysbiosis, anemia, gut microbiota-anemia relationship.

Carrera-Sanabria AM, García-Arias T, Martínez-Sánchez LM. Relación entre la microbiota intestinal y la aparición de diferentes tipos de anemia. *Salutem Scientia Spiritus* 2025; 11(3):94-101.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El tracto gastrointestinal hospeda aproximadamente el 70% de los microorganismos del cuerpo humano. La microbiota intestinal, en particular, tiene gran importancia, ya que participa en procesos como la absorción, la digestión y el metabolismo de nutrientes, así como en la síntesis de compuestos como el hierro, el ácido fólico y la vitamina B12. Estos nutrientes son esenciales durante la formación de las células de la línea roja sanguínea, por lo cual alteraciones en estas comunidades microbianas pueden desencadenar el desarrollo de distintos tipos de anemia, como la ferropénica, la megaloblástica y la perniciosa.¹

La anemia es una condición en la cual existe una disminución de las concentraciones plasmáticas de hemoglobina, según el sexo y la edad, lo que impide suplir adecuadamente los requerimientos de oxígeno del organismo.² Es considerada un problema de salud pública en países de bajos y medianos ingresos y afecta principalmente a mujeres en edad fértil, adolescentes, embarazadas y mujeres en puerperio.^{2,3} Se estima que afecta al 40% de los niños entre seis meses y cinco años, al 30% de las mujeres entre 15 y 49 años y al 37% de las mujeres embarazadas.³

Diversos estudios proponen que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden influir en el desarrollo de anemias, especialmente aquellas de origen carencial, al afectar la absorción y disponibilidad de nutrientes esenciales como el ácido fólico, el hierro y la vitamina B12, indispensables para la síntesis de hemoglobina y la producción de eritrocitos. Además, la microbiota intestinal también regula la hematopoyesis en los principales sitios inmunitarios del huésped, ya que tiene el potencial de afectar las concentraciones circulantes de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs). Estos metabolitos, a su vez, pueden impactar la producción de células sanguíneas en la médula ósea, lo que indica el papel esencial del microbioma intestinal en la anemia.³

Este desequilibrio en la composición de las comunidades microbianas se denomina disbiosis y puede referirse a una pérdida en la cantidad de microorganismos o en la diversidad de la comunidad microbiana. Las principales causas de la disbiosis incluyen el uso de antibióticos y otros fármacos, una dieta no balanceada baja en fibra y alta en grasas y azúcares, el estrés, las infecciones, las enfermedades crónicas, los cambios en el estilo de vida y los factores ambientales.⁴

La disbiosis puede generar consecuencias como la reducción de la inmunidad, la alteración de la barrera intestinal por aumento de la permeabilidad e inflamación sistémica, el desarrollo de enfermedades crónicas inflamatorias y metabólicas, un mayor riesgo de infecciones por pérdida de la resistencia a la colonización por patógenos y trastornos gastrointestinales como el síndrome de intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal.^{5,6}

A pesar de que aún no se han descrito completamente sus interacciones en la fisiología humana, cada día es más evidente que un desequilibrio en las comunidades microbianas, sus componentes, dinámicas e interacciones puede estar involucrado activamente en el desarrollo e instauración de diversas patologías. La disbiosis es relevante, ya que puede ser tanto una causa como una consecuencia de una enfermedad.

Esta revisión aborda la evidencia actual de la relación bidireccional entre el desarrollo de anemia y la microbiota intestinal; se discuten los mecanismos biológicos propuestos, las implicaciones clínicas y las posibles intervenciones terapéuticas.

GENERALIDADES DE LA ANEMIA

La anemia es una anormalidad hematológica que afecta a 1,6 billones de personas en el mundo.^{5,7} Desde la perspectiva de la salud pública, esta condición representa un reto persistente, especialmente en los países en vía de desarrollo, donde se asocia con una alta morbilidad.⁸ Sus causas son diversas, siendo la deficiencia de hierro responsable del 75% al 80% de los casos.^{5,9} Sin embargo, la carencia de otros bioelementos esenciales, como el folato, la cobalamina (vitamina B12) y la vitamina D, también causa alteraciones en la síntesis de ADN, en la maduración de los glóbulos rojos y en la regulación de la eritropoyesis, contribuyendo a los distintos tipos de anemia.⁶

El diagnóstico de la anemia se realiza mediante la medición de las concentraciones de hemoglobina, cuyos valores dependen de factores como la edad y el sexo. En mujeres se considera anemia niveles de hemoglobina menores a 12 g/dL y en hombres menores a 13 g/dL.¹⁰ De forma complementaria, el volumen corpuscular medio (VCM) se utiliza para clasificar la anemia según la morfología en microcítica, normocítica y macrocítica, de acuerdo con el tamaño del eritrocito.^{5,11}

La anemia ferropénica se produce debido a que el hierro es un elemento esencial para la formación de hemoglobina, proteína encargada del transporte de oxígeno en la sangre. Cuando las concentraciones de hierro disminuyen, los precursores eritroides no pueden producir hemoglobina de manera adecuada, lo que da como resultado eritrocitos más pequeños (microcíticos) y con menor contenido de hemoglobina (hipocrómicos). Esta alteración disminuye la capacidad de transporte de oxígeno y origina síntomas característicos como palidez, taquicardia, mareos y disnea de esfuerzo.¹²

Por otro lado, la vitamina B12 (cobalamina) y el folato participan como cofactores en la síntesis de ADN, la replicación celular y la maduración de los precursores de las células sanguíneas. Cuando existe disminución de alguno de estos micronutrientes, las células no pueden completar correctamente la síntesis de ADN

o la reparación de las cadenas de nucleótidos, lo que conduce a una maduración adecuada del citoplasma, pero con retraso en la maduración del núcleo celular, dando lugar a la característica megaloblastosis.¹³

La vitamina D, más allá de su rol clásico en el metabolismo óseo, también ha sido asociada con la regulación de la eritropoyesis. Niveles bajos de 25-hidroxivitamina D se han relacionado con mayores concentraciones de hepcidina, lo que disminuye la absorción intestinal y la liberación de las reservas de hierro y, como consecuencia, reduce la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, favoreciendo la aparición o el agravamiento de la anemia.¹⁴

FUNCIONES Y ROLES DE LA MICROBIOTA

El término microbiota hace referencia al conjunto de microorganismos que colonizan un lugar específico del cuerpo. Este grupo no solo incluye bacterias, sino también hongos, arqueas, virus y protozoos, conformando un microecosistema altamente complejo.²⁰ Se calcula que la microbiota intestinal está compuesta por más de 3 500 especies bacterianas distintas; además, se estima que el microbioma humano puede contener alrededor de 10 millones de genes.^{21,22}

Esta comunidad microbiana participa en procesos fisiológicos esenciales, como rutas metabólicas y nutricionales, la maduración y regulación del sistema inmune, y la modulación cerebral y comportamental.²³⁻²⁵ Aunque aún no se han explorado completamente los mecanismos mediante los cuales los microorganismos interactúan entre sí y con las células del hospedero, se ha determinado que parte de esta interacción ocurre a través del contacto directo o mediante metabolitos producidos por los microorganismos, el individuo o el ambiente, los cuales posteriormente son metabolizados y transformados por la microbiota.²⁶

Durante mucho tiempo se consideró que la interacción entre el hospedero humano y su microbiota se relacionaba exclusivamente con un ámbito patológico, debido a la capacidad de algunos microorganismos de producir toxinas y otros compuestos potencialmente perjudiciales, invadir tejidos y diseminarse por el organismo. En la actualidad, se reconoce el beneficio que la microbiota representa para la salud humana, al contribuir a la prevención de la colonización por microorganismos patógenos, al mantenimiento de la función de la barrera intestinal y a la regulación de procesos metabólicos.²⁷

El tracto gastrointestinal es la región más densamente colonizada del cuerpo humano. Se estima que el intestino grueso alberga cerca del 70 % de la microbiota, ya que constituye un entorno rico en nutrientes que promueven el crecimiento y la proliferación microbiana.^{28,29} La composición normal de la microbiota intestinal de un individuo sano está constituida principalmente por bacterias de

los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, seguidas por *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*. No obstante, este ecosistema es dinámico y su diversidad puede variar a lo largo del tracto gastrointestinal.³⁰

Una forma de clasificar la microbiota intestinal es según la composición de sus especies bacterianas; estos perfiles se denominan enterotipos.³¹ El enterotipo 1 se caracteriza por la abundancia del género *Bacteroides*, el enterotipo 2 por una alta proporción de bacterias del género *Prevotella* y el enterotipo 3 por la riqueza del género *Ruminococcus*. Cada uno presenta funciones metabólicas específicas, como la producción de ascorbato, biotina, riboflavina, tiamina y folatos, estos últimos involucrados en la patogenia de las anemias macrocíticas.^{32,33}

Entre las funciones de la microbiota intestinal se encuentran el metabolismo de nutrientes y fármacos, la prevención de la colonización por microorganismos patógenos y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal.³⁴ Dado que gran parte de los nutrientes utilizados por la microbiota provienen de la dieta humana, una de sus funciones principales es el metabolismo, especialmente de los carbohidratos. Los metabolitos resultantes del proceso de fermentación son los ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, el propionato y el acetato, los cuales constituyen una fuente de energía importante para el organismo y, además, poseen actividad antiinflamatoria y moduladora del sistema inmune.³⁵⁻³⁷ Asimismo, apoyan la hidrólisis de lípidos y proteínas e incluso participan en el transporte de aminoácidos.^{38,39}

Otra función de la microbiota es la síntesis de vitamina K y de elementos del complejo de la vitamina B,^{40,41} el metabolismo de xenobióticos y medicamentos,⁴² y la protección antimicrobiana mediante la producción de proteínas antimicrobianas como catelicidinas, lectinas y defensinas.^{43,44}

Como cualquier ecosistema dinámico, la microbiota y su equilibrio pueden verse afectados por múltiples factores a lo largo de la vida de un individuo; la edad, la dieta y el uso de antibióticos son algunos de ellos. Se ha observado que el tracto gastrointestinal se coloniza poco tiempo después del nacimiento, e incluso existe evidencia que propone que esta colonización puede llevarse a cabo de manera intrauterina.^{45,46} El tipo de parto es un factor esencial en el perfil microbiológico de la microbiota. En los partos vaginales, los microorganismos de esta región, como *Lactobacillus* y *Prevotella*, colonizan al neonato, mientras que en los partos por cesárea la principal fuente de microbiota corresponde a los microorganismos presentes en la piel materna, principalmente *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*.⁴⁷ A medida que el individuo crece, la microbiota cambia hasta que alrededor de los tres años se estabiliza y se asemeja entre un 40% y un 60% a la de un adulto; posteriormente permanece relativamente estable desde la tercera década de la vida hasta aproximadamente la séptima.⁴⁸⁻⁵⁰

Otro factor importante es la dieta que mantiene el individuo desde los primeros momentos de vida, ya sea mediante la leche materna o la fórmula infantil. Se han encontrado diferencias significativas entre la microbiota intestinal de los niños que reciben cada uno de estos tipos de alimentación.⁵¹ Se ha observado, por ejemplo, que los niños que reciben leche materna de forma exclusiva presentan mayores cantidades de compuestos bioactivos, como los oligosacáridos de la leche humana, que favorecen el crecimiento del género *Bifidobacterium*.^{52,53} De esta manera, la dieta se mantiene como un determinante clave en la dinámica de la microbiota a lo largo de toda la vida; en general, el consumo de frutas, vegetales y fibra se asocia con una mayor diversidad microbiológica.⁵⁴

Finalmente, el uso de antibióticos es un factor que debe tenerse cada vez más presente, debido a su uso frecuente en los ámbitos hospitalario y ambulatorio. Algunos de los efectos de los antibióticos sobre la microbiota incluyen la pérdida de la diversidad taxonómica y la persistencia de estos cambios en la población microbiana.⁵⁵

A pesar de que aún no se han descrito completamente sus interacciones en la fisiología humana, cada día es más evidente que un desequilibrio en las comunidades microbianas, sus componentes, dinámicas e interacciones puede estar involucrado activamente en el desarrollo e instauración de diversas patologías.⁵⁶ A este desequilibrio en la microbiota se le conoce como disbiosis y puede ser tanto una causa como una consecuencia de una enfermedad.^{28,45}

INTERACCIÓN DE LA MICROBIOTA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LAS ANEMIAS

En los últimos años se ha comprobado que la microbiota intestinal puede ser un blanco a considerar en la patogénesis de la anemia por deficiencia de hierro, debido a su capacidad para modular el metabolismo del hierro. Se han identificado metabolitos del microbioma que pueden impedir la absorción de hierro, mientras que otros pueden promoverla.¹⁶ Además, la anemia ferropénica se ha asociado fuertemente con enfermedades como el síndrome de intestino irritable y la infección por *Helicobacter pylori*, lo que refuerza las teorías actuales sobre la relación bidireccional entre ambas entidades.¹⁶⁻¹⁸

La anemia normocítica se relaciona con pérdidas sanguíneas o con enfermedades crónicas, como la enfermedad renal crónica, el hipotiroidismo y el mieloma múltiple.⁵ La anemia macrocítica se observa en personas con consumo excesivo de alcohol, hepatopatías o uso de medicamentos antifolatos como el metotrexato; su etiología más común es la deficiencia de vitamina B12 o folatos, micronutrientes que, al igual que el hierro, están estrechamente asociados con el metabolismo bacteriano del microbioma intestinal.¹⁹ Como se mencionó anteriormente, la disbiosis puede relacionarse con el desarrollo de diversas enfermedades, entre

ellas diabetes mellitus, síndrome de colon irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, diarrea asociada a *Clostridium difficile* e incluso cáncer.⁵⁷⁻⁶¹

Otra condición frecuente asociada con la alteración del equilibrio normal de la microbiota es la anemia, a través de múltiples mecanismos. Uno de ellos es su papel en la hematopoyesis, proceso mediante el cual se originan las células sanguíneas y que normalmente está regulado por citocinas, factores de crecimiento y de transcripción. La microbiota puede alterar el funcionamiento adecuado de estos elementos, suprimiendo o modificando la hematopoyesis. Se ha observado que, en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal, puede desarrollarse anemia aplásica debido a la modulación del sistema inmune, con alteraciones en factores antiinflamatorios y proinflamatorios. La anemia aplásica es considerada una patología autoinmune caracterizada por respuestas inmunitarias aberrantes que atacan las células madre y progenitoras hematopoyéticas, lo que conduce a una mayor supresión y apoptosis de estas células y a la disminución de las líneas celulares sanguíneas.⁶²⁻⁶⁴

La disbiosis intestinal también se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades hematooncológicas, como linfomas, leucemia linfoblástica aguda y leucemia linfocítica.⁶⁵ En la anemia por inflamación crónica, la producción de citocinas influye en la expresión de la hepcidina y, por consiguiente, en la homeostasis del hierro. En algunos casos, las infecciones también pueden alterar esta proteína clave para la regulación del metabolismo del hierro en el organismo.^{66,67} Múltiples estudios han explorado la relación entre la microbiota intestinal y la deficiencia de hierro, encontrando que algunos microorganismos específicos pueden ejercer un papel protector, como los géneros *Clostridia*, *Actinomycetaceae*, *Pasteurellaceae*, *Oscillospira*, *Prevotella* y *Roseburia*, mientras que otros pueden representar un factor de riesgo, como *R. gnavus*, *Hungatella* y *Parasutterella*.⁶⁸ Otros estudios sugieren que existe una relación estrecha entre la microbiota intestinal y la anemia ferropénica, dado que estos microorganismos tienen la capacidad de influir en la absorción del hierro proveniente de la dieta. Por ejemplo, en un estudio realizado en 10 pacientes con anemia ferropénica y 10 infantes sanos se observaron diferencias significativas, entre ellas un aumento de los géneros *Enterobacteriaceae* y *Veillonellaceae* y una disminución de *Lachnospiraceae* en el grupo con anemia ferropénica.⁶⁹

Se ha demostrado que *Lactobacillus fermentum*, uno de los principales microorganismos de la microbiota humana, tiene una alta capacidad de reducir el hierro y aumentar su absorción mediante el transportador DMT1. Por lo anterior, se ha propuesto el uso de estos microorganismos en forma de probióticos para potenciar sus efectos benéficos en la salud.⁷⁰ Entre las cualidades probióticas se ha encontrado que *Lactiplantibacillus plantarum* 299v mejora la absorción del hierro no hemo, presente en alimentos de origen

vegetal, por lo que se ha planteado como una opción terapéutica para la prevención y el tratamiento de la anemia ferropénica.⁷¹⁻⁷³ Otros microorganismos estudiados como probióticos incluyen *Limosilactobacillus fermentum* y *Lactobacillus acidophilus*. El primero puede introducirse en los enterocitos y liberar partículas de óxido de hierro, lo que favorece la obtención de niveles óptimos de este micronutriente; mientras que el segundo incrementa la producción de ferritina en la célula intestinal.^{74,75}

Finalmente, el ácido fólico es una vitamina esencial en la síntesis, metilación y reparación del ADN, y su deficiencia puede conducir al desarrollo de anemia macrocítica. Generalmente, los requerimientos se suplen mediante el consumo de alimentos ricos en este compuesto, como carnes rojas, huevos y vegetales de hoja verde; sin embargo, algunas bacterias que habitan en el tracto gastrointestinal pueden sintetizarlo, como *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* y especies del género *Lactobacillus*.^{76,77} Este último grupo ha sido estudiado y utilizado con el propósito de desarrollar productos lácteos fermentados suplementados con folatos, y hasta el momento los resultados de su consumo se han asociado con mayores niveles séricos de vitamina B12 y folatos, así como con una disminución en la prevalencia de anemia.^{78,79}

CONCLUSIONES

La relación entre la anemia y la microbiota intestinal es compleja, ya que esta se encuentra estrechamente involucrada en la absorción y el metabolismo de nutrientes esenciales para la eritropoyesis, estableciendo un vínculo directo entre su equilibrio y el desarrollo de anemia. Las alteraciones en la composición microbiana pueden afectar los procesos de absorción y metabolismo de nutrientes como el hierro, el folato y la vitamina B12, favoreciendo la aparición de diferentes tipos de anemia. Comprender estas interacciones abre nuevas perspectivas en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos implicados en estas enfermedades, permitiendo explicar con mayor precisión cómo las alteraciones microbianas pueden impactar procesos sistémicos. Asimismo, plantea la posibilidad de utilizar la identificación de una disbiosis como un acercamiento temprano al escenario de una deficiencia nutricional, incluso antes de que esta se refleje en los parámetros de laboratorio.

Este es un campo amplio y con alto potencial que aún requiere mayor investigación para establecer enfoques e intervenciones basadas en la regulación de la microbiota como herramienta en la prevención, identificación, abordaje y tratamiento de la anemia.

REFERENCIAS

1. Díaz-Rodríguez K, Pacheco-Aranibar J, Manrique-Sam C, Itabalta Y, Carpio-Toia AMD, López-Casaperalta, *et al.* Intestinal

- Microbiota in Children with Anemia in Southern Peru through Next-Generation Sequencing Technology. *Children* (Basel). 2022; 9(11):1615. DOI: 10.3390/children9111615.
2. Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom. *Neth J Med.* 2020 ;78(3):104-10.
3. Long Y, Liang F, Guo R, Zhu C, Zhao X, Wang X, *et al.* Gut Microbiota Signatures in Gestational Anemia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 25(11):549678. DOI: 10.3389/fcimb.2021.549678.
4. Maciel-Fiuza MF, Muller GC, Campos DMS, do Socorro Silva Costa P, Peruzzo J, Bonamigo RR, *et al.* Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front Microbiol.* 2023; 14:1098386. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1098386.
5. Panda S. Perturbations in the human gut microbiome with antibiotic therapy and intestinal disorders [thesis]. Barcelona (Spain): Universitat Autònoma de Barcelona; 2015. Available from: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/323094>
6. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110(1):51-56. doi:10.17235/reed.2017.4947/2017
7. Soriano-Lerma A, García-Burgos M, Barton W, Alférez MJM, Crespo-Pérez JV, *et al.* Comprehensive insight into the alterations in the gut microbiome and the intestinal barrier as a consequence of iron deficiency anaemia. *Biomed J.* 2024; 47(6):100701. DOI: 10.1016/j.bj.2024.100701.
8. Allen LH. ¿Qué tan común es la deficiencia de vitamina B-12?. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(2):693S-6S.
9. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Gueant JL, Miller JW, *et al.* Deficiencia de vitamina B12. *Cartillas Nat Rev Dis.* 2017; 3(1):17040. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40.
10. Oyedeji CI, Artz AS, Cohen HJ. How I treat anemia in older adults. *Blood.* 2024 Jan 18; 143(3):205-13. DOI: 10.1182/blood.2022017626.
11. Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, *et al.* Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:718-27.
12. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017; 101(2):319-332. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.004.
13. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med.* 2020; 87(3):153-164. DOI: 10.3949/ccjm.87a.19072.
14. Smith EM, Tangpricha V. Vitamin D and anemia: insights into an emerging association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22(6):432-8. DOI: 10.1097/MED.0000000000000199.
15. De Las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Diez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc).* 2021 Mar 12; 156(5):235-42. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.07.035.
16. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35):7908-7925. DOI: 10.3748/wjg.v22.i35.7908.
17. Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and minerals in inflammatory

- bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(4):797-808. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.08.011.
18. Das NK, Schwartz AJ, Barthel G, Inohara N, Liu Q, Sankar A., *et al.* Microbial metabolite signaling is required for systemic iron homeostasis. *Cell Metab.* 2020; 31(1):115-30. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.10.005.
19. Guetterman HM, Huey SL, Knight R, Fox AM, Mehta S, Finkelstein JL. La vitamina B-12 y el microbioma gastrointestinal: una revisión sistemática. *Adv Nutr.* 2022; 13(2):530-58. DOI: 10.1093/advances/nmab123.
20. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90(3):859-904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
21. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(34):13780-5. DOI: 10.1073/pnas.0706625104.
22. Ramakrishna BS. The Normal Bacterial Flora of the Human Intestine and Its Regulation. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2007; 41(Supplement 1):S2-6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802fba68.
23. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens.* 2014; 3(3):769-90. DOI: 10.3390/pathogens3030769.
24. Degnan PH, Barry NA, Mok KC, Taga ME, Goodman AL. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B₁₂ analogs and compete in the gut. *Cell Host Microbe.* 2014; 15(1):47-57. DOI: 10.1016/j.chom.2013.12.007.
25. Devillard E, McIntosh FM, Duncan SH, Wallace RJ. Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid. *J Bacteriol.* 2007; 189(6):2566-70. DOI: 10.1128/JB.01359-06.
26. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(6):716-724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
27. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.* 2014; 44(1):1-8. DOI: 10.1016/j.medmal.2013.10.002.
28. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444(7122):1022-3. DOI: 10.1038/4441022a.
29. Hertli S, Zimmermann P. Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host. *Mol Microbiol.* 2022; 117(6):1297-1307. DOI: 10.1111/mmi.14905.
30. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006; 7(7):688-93. DOI: 10.1038/sj.embor.7400731.
31. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology.* 2014; 146(6):1449-58. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.052.
32. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, *et al.* Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(5):611-22. DOI: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
33. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944.
34. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(29):8787-803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
35. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62(1):67-72. DOI: 10.1079/PNS2002207.
36. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008; 134(2):577-94. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059.
37. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013; 504(7480):446-50. DOI: 10.1038/nature12721.
38. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science.* 2001; 291(5505):881-4. DOI: 10.1126/science.291.5505.881.
39. Thomas CM, Hong T, van Pijkeren JP, Hemarajata P, Trinh DV, Hu W, *et al.* Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One.* 2012; 7(2):e31951. DOI: 10.1371/journal.pone.0031951.
40. Devillard E, McIntosh FM, Paillard D, Thomas NA, Shingfield KJ, Wallace RJ. Differences between human subjects in the composition of the faecal bacterial community and faecal metabolism of linoleic acid. *Microbiology (Reading).* 2009; 155(Pt 2):513-520. DOI: 10.1099/mic.0.023416-0.
41. Baddini Feitoza A, Fernandes Pereira A, Ferreira da Costa N, Gonçalves Ribeiro B. Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutr Hosp.* 2009; 24(4):422-8.
42. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(34):14728-33. DOI: 10.1073/pnas.0904489106.
43. Hooper LV. Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(5):367-74. DOI: 10.1038/nrmicro2114.
44. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol.* 2007; 19(2):70-83. DOI: 10.1016/j.smim.2007.04.002.
45. Ling Z, Liu X, Cheng Y, Yan X, Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62(13):3509-34. DOI: 10.1080/10408398.2020.1867054.
46. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats

- in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26):11971-5. DOI: 10.1073/pnas.1002601107.
47. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(5):1035S-1045S. DOI: 10.1093/ajcn/69.5.1035s.
48. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, *et al*. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486(7402):222-7. DOI: 10.1038/nature11053.
49. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, *et al*. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010; 5(5):e10667. DOI: 10.1371/journal.pone.0010667.
50. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, *et al*. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009; 9:123. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123.
51. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014; 146(6):1564-72. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.058.
52. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 Suppl 1(Suppl 1):4653-8. DOI: 10.1073/pnas.1000083107.
53. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol*. 2013; 14(7):660-7. DOI: 10.1038/ni.2611.
54. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, *et al*. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011; 5(2):220-30. DOI: 10.1038/ismej.2010.118.
55. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007; 1(1):56-66. DOI: 10.1038/ismej.2007.3.
56. Tanes C, Bittinger K, Gao Y, Friedman ES, Nessel L, Paladhi UR, *et al*. Role of dietary fiber in the recovery of the human gut microbiome and its metabolome. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(3):394-07.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2020.12.012.
57. Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, *et al*. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011; 141(5):1792-801. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.043.
58. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, *Aet al*. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010; 5(2):e9085. DOI: 10.1371/journal.pone.0009085.
59. Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(3):481-8. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d.
60. Hopkins MJ, Macfarlane GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol*. 2002; 51(5):448-454. DOI: 10.1099/0022-1317-51-5-448.
61. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, *et al*. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *ISME J*. 2012; 6(2):320-9. DOI: 10.1038/ismej.2011.109.
62. Kishikawa H, Nishida J, Nakano M, Hirano E, Morishita T, Ishii H. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia. *Dig Dis Sci*. 2003; 48(7):1376-9. DOI: 10.1023/a:1024179730817.
63. Liu J, Wang X, Huang L, Lin X, Yin W, Chen M. Causal relationships between gut microbiome and aplastic anemia: a Mendelian randomization analysis. *Hematology*. 2024; 29(1):2399421. DOI: 10.1080/16078454.2024.2399421.
64. Sharma BC, Yachha SK, Mishra RN, Gupta D. Hypoplastic anemia associated with ulcerative colitis in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23(3):326-8. DOI: 10.1097/00005176-199610000-00022.
65. D'Angelo G. Microbiota and Hematological Diseases. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2022; 16(3):164-173. DOI: 10.18502/ijhoser.v16i3.10139.
66. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res*. 2013; 48(1):10-5. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.10.
67. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, Lauth X, Johnson RS, Nizet V. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*. 2006; 107(9):3727-32. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2259.
68. Lei W, Liu Z, Lai HP, Fu R. Gut microbiota and risk of iron deficiency anemia: A two-sample Mendelian randomization study. *Medicine (Baltimore)*. 2025; 104(8):e41617. DOI: 10.1097/MD.00000000000041617.
69. Muleviciene A, D'Amico F, Turroni S, Candela M, Jankauskiene A. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2018; 65(4):551-564. DOI: 10.1556/030.65.2018.045.
70. Rusu IG, Suharoschi R, Vodnar DC, Pop CR, Socaci SA, Vulturar R, *et al*. Iron Supplementation Influence on the Gut Microbiota and Probiotic Intake Effect in Iron Deficiency-A Literature-Based Review. *Nutrients*. 2020; 12(7):1993. DOI: 10.3390/nu12071993.
71. Vonderheid SC, Tussing-Humphreys L, Park C, Pauls H, OjiNjideka Hemphill N, LaBomascus B, *et al*. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Probiotic Species on Iron Absorption and Iron Status. *Nutrients*. 2019; 11(12):2938. DOI: 10.3390/nu11122938.
72. Korčok DJ, Tršić-Milanović NA, Ivanović ND, Đorđević BI. Development of Probiotic Formulation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2018; 66(4):347-352. DOI: 10.1248/cpb.c17-00634.
73. Hoppe M, Önnings G, Hulthén L. Freeze-dried *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption in young females-

- Double isotope sequential single-blind studies in menstruating women. PLoS One. 2017; 12(12):e0189141. DOI: 10.1371/journal.pone.0189141.
74. Garcés V, Rodríguez-Nogales A, González A, Gálvez N, Rodríguez-Cabezas ME, García-Martin ML, *et al.* Bacteria-Carried Iron Oxide Nanoparticles for Treatment of Anemia. Bioconjug Chem. 2018; 29(5):1785-1791. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00245.
75. Vilanculos SL, Svanberg U, Andlid T. Phytate degradation in composite wheat/cassava/sorghum bread: Effects of phytase-secreting yeasts and addition of yeast extracts. Food Sci Nutr. 2023; 12(1):216-226. DOI: 10.1002/fsn3.3754.
76. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, Rossi M. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. Appl Environ Microbiol. 2007; 73(1):179-85. DOI: 10.1128/AEM.01763-06.
77. Green JM, Matthews RG. Folate Biosynthesis, Reduction, and Polyglutamylolation and the Interconversion of Folate Derivatives. EcoSal Plus. 2007; 2(2). DOI: 10.1128/ecosalplus.3.6.3.6.
78. Kleerebezem M, Vaughan EE. Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity. Annu Rev Microbiol. 2009; 63:269-90. DOI: 10.1146/annurev.micro.091208.073341.
79. Zakrzewska Z, Zawartka A, Schab M, Martyniak A, Skoczeń S, Tomasik PJ, *et al.* Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics in the Prevention and Treatment of Anemia. Microorganisms. 2022; 10(7):1330. DOI: 10.3390/microorganisms10071330.