(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 083 498**

(51) Int. CI.:

G16H 20/60 (2008.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2022 E 22382095 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2026 EP 4224486**

(54) Título: **Método implementado por computador para diseñar una dieta**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2026

(73) Titular/es:

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO/EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA (85,00%)
Barrio Sarriena, s/n
48940 LEIOA-VIZCAYA, ES y
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA (15,00%)

(72) Inventor/es:

ODRIOZOLA MARTÍNEZ, ADRIAN;
ÁLVAREZ-HERMS, JESÚS;
MERINO VALDEOLMILLOS, RICARDO;
TIRNAUCA, CRISTINA y
GONZÁLEZ BENITO, ADRIANA

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método implementado por computador para diseñar una dieta

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los métodos para diseñar una dieta personalizada para un usuario. Más concretamente, la dieta persigue mejorar la composición del microbioma intestinal del usuario.

Antecedentes de la invención

El microbioma intestinal es la diversa comunidad de microorganismos que habitan en nuestro intestino, con un enorme impacto en la salud debido a su papel fundamental en la regulación de la inflamación y el metabolismo, la permeabilidad intestinal, el sistema inmunitario, las vitaminas de los grupos B y K, y los neurotransmisores.

Existen numerosos elementos que afectan directamente a la composición del microbioma intestinal y que, a su vez, se ven afectados por ella, tales como la nutrición, la actividad física, el uso de antibióticos, la presencia de patógenos y el nivel de estrés físico y mental.

Por tanto, factores disruptivos tales como un estilo de vida sedentario y/o una nutrición poco saludable pueden alterar la composición cuantitativa y cualitativa del microbioma, rompiendo su equilibrio saludable y favoreciendo su transición a un estado conocido como disbiosis del microbioma. La disbiosis del microbioma a largo plazo se asocia con un proceso cíclico degenerativo caracterizado por un aumento de la inflamación crónica intestinal y sistémica, un aumento de la permeabilidad intestinal, una reducción de la capacidad de respuesta inmunitaria e inflamatoria y, por tanto, con una reducción progresiva de la capacidad alostática del individuo para mantener el medio interno dentro de límites saludables frente a futuros factores disruptivos.

Afortunadamente, gracias a los recientes avances en el análisis genético de heces humanas, la determinación de la composición del microbioma intestinal puede llevarse a cabo siguiendo un proceso de tres etapas: 1) una purificación del ADN de las heces, que elimina el resto de carbohidratos no digeridos, fibra, proteínas, grasas y componentes inorgánicos procedentes de la dieta; 2) una amplificación del ADN mediante PCR del marcador taxonómico ARNr 16S; y, finalmente, 3) un análisis bioinformático de la secuencia de ADN, que determina la composición y la abundancia cuantitativa de los microorganismos. Gracias a estos avances tecnológicos, un número creciente de disbiosis específicas del microbioma se está asociando cada vez más con una variedad de afecciones tales como la obesidad, la diabetes, el autismo, la psoriasis, los cálculos renales o incluso una sintomatología más grave en la infección por COVID-19.

De manera prometedora, existe un crecimiento exponencial de la evidencia científica (en términos de asociaciones e intervenciones prácticas) que muestra cómo interrumpir el ciclo negativo de disbiosis del microbioma asociado a esas distintas enfermedades.

En particular, los estudios que identifican dichos factores disruptivos y las relaciones causa-efecto ponen de manifiesto, al mismo tiempo, las consecuencias de reducir al mínimo la exposición a los mismos (recuperación del equilibrio del microbioma y restauración de la impermeabilidad intestinal). Además, los trasplantes de microbioma fecal se están utilizando con éxito en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile*, la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la colitis ulcerosa, y recientemente en la esclerosis sistémica.

En este contexto, la reversión de disbiosis específicas del microbioma mediante la adhesión a los principios de la salud de precisión representa un área de investigación prometedora para nuevas aplicaciones de promoción de la salud en relación con la actividad física, la regulación de los ritmos circadianos, el manejo del estrés y la nutrición de precisión.

Desde una perspectiva global, la nutrición de precisión busca integrar el conocimiento previo del microbioma, el genoma, la fisiología y los hábitos individuales. Su principal objetivo es determinar los requerimientos nutricionales individuales de prebióticos (alimento bacteriano), probióticos (bacterias beneficiosas) y posbióticos (metabolitos producidos por las bacterias), de manera que puedan suplementarse en consecuencia (preferentemente eligiendo aquellos componentes que están naturalmente presentes en los alimentos), con el fin de optimizar la capacidad alostática para tolerar y sobrevivir frente a factores disruptivos específicos con el mínimo desgaste del organismo.

El reto práctico de aplicar la nutrición de precisión implica hacer frente a los siguientes aspectos principales: 1) cada rasgo o fenotipo complejo se asocia con una composición específica del microbioma; 2) determinadas bacterias pueden estar disminuidas en algunos fenotipos y aumentadas en otros; 3) cada bacteria puede crecer con combinaciones específicas de prebióticos o componentes alimentarios, que contienen cantidades variables de cada prebiótico; y 4) determinadas bacterias pueden estar presentes de forma natural en algunos componentes alimentarios.

JP2020177518 es un documento próximo a la invención que describe un dispositivo y un programa para seleccionar alimentos para bacterias de la flora bacteriana intestinal. US 2020/381089 A1 describe un sistema y un método de

interpretación de datos para proporcionar recomendaciones al usuario en función de sus datos genéticos y de los datos sobre la composición de su microbiota intestinal.

Por tanto, existe una necesidad en el estado de la técnica de nuevos métodos que permitan a los profesionales ofrecer un apoyo individualizado en la elección de aquellas combinaciones de nutrientes que aportan a nuestro organismo los mayores beneficios en términos de microbioma.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una solución a los problemas antes mencionados mediante un método implementado por ordenador para diseñar una dieta para un usuario según la reivindicación 1, un sistema de procesamiento de datos según la reivindicación 14, un programa informático según la reivindicación 15 y un soporte legible por ordenador según la reivindicación 16. En las reivindicaciones dependientes se definen realizaciones preferidas de la invención.

En un primer aspecto inventivo, la invención proporciona un método implementado por ordenador para diseñar una dieta para un usuario, comprendiendo el método las siguientes etapas:

a) acceder a una base de datos, comprendiendo la base de datos
- una lista de alimentos, comprendiendo cada alimento al menos un prebiótico alimentario, FP;
- una primera lista de especies bacterianas que se encuentran habitualmente en el microbioma intestinal de sujetos de la especie a la que pertenece el usuario; y
- una lista de al menos un prebiótico bacteriano, BP, consumido por cada bacteria de la primera lista de especies bacterianas;

b) proporcionar una segunda lista de bacterias que comprende las bacterias ausentes del microbioma intestinal del usuario y/o las bacterias presentes en baja cantidad en el microbioma intestinal del usuario;

c) seleccionar un alimento, F; y para cada bacteria, Bi, de la segunda lista de bacterias; donde i es un índice de 1 al número de bacterias de dicha segunda lista:

I. obtener, a partir de la base de datos, la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP consumido por la bacteria B_i; y

II. comparar el al menos un prebiótico alimentario FP del alimento F con la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP, de modo que:

i. si el al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde totalmente con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar al alimento F un valor máximo predefinido; o

ii. si ninguno de los al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar al alimento F un valor mínimo predefinido; o

iii. si un subconjunto del al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar al alimento F un valor dado por una suma parcial de una serie armónica; donde el número de elementos de la serie armónica es igual al número de prebióticos alimentarios del subconjunto;

d) generar un vector de promoción del crecimiento para el alimento F, en el que cada elemento del vector es el valor asignado al alimento F para cada bacteria B_i de la segunda lista de bacterias;

e) repetir las etapas anteriores para una pluralidad de alimentos;

f) calcular, para cada alimento, la suma de los elementos de su vector de promoción del crecimiento;

g) generar una clasificación de los alimentos, desde el alimento con la suma más alta de los elementos de su vector de promoción del crecimiento hasta el alimento con la suma más baja de los elementos de su vector de promoción del crecimiento;

h) diseñar la dieta de manera que comprenda el alimento o los alimentos de la primera o primeras posiciones de la clasificación, siendo predefinido el número total de alimentos de la dieta.

El método del primer aspecto inventivo persigue diseñar una dieta personalizada para un usuario; en particular, una dieta que conduzca a una mejora de la composición del microbioma intestinal del usuario.

A lo largo de todo este documento, se entenderá por "dieta" la suma de alimentos consumidos por un usuario o sujeto. "Usuario o sujeto", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero e incluye, entre otros, animales domésticos y de granja, primates y seres humanos, por ejemplo seres humanos, primates no humanos, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos o roedores. Preferentemente, el sujeto es un ser humano de sexo femenino o masculino, de cualquier raza o edad. En el contexto de la presente invención, el sujeto es un sujeto que potencialmente padece disbiosis intestinal. En otra realización preferida, el usuario padece obesidad, diabetes, autismo, psoriasis, cálculos renales o infección por COVID-19.

"Microbioma intestinal", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un ecosistema complejo que vive en simbiosis con el ser humano y que desempeña un papel esencial en la función digestiva. Incluye a los microorganismos, entre ellos bacterias, arqueas y hongos, que habitan en el tracto digestivo de los seres humanos.

Como se ha mencionado anteriormente, una nutrición poco saludable puede alterar la composición cuantitativa y cualitativa del microbioma intestinal, lo que tiene un enorme impacto en la salud del usuario debido a su papel en la regulación de la inflamación, el metabolismo, la permeabilidad intestinal y el sistema inmunitario, entre otros.

La dieta personalizada que se obtiene mediante el presente método se basa en la relación entre los componentes alimentarios y la composición cualitativa y cuantitativa del microbioma intestinal de un usuario.

El método requiere el acceso continuado a una base de datos que contenga, al menos, la siguiente información:

- una lista de alimentos, comprendiendo cada alimento al menos un prebiótico alimentario, FP;
- una primera lista de especies bacterianas que se encuentran habitualmente en el microbioma intestinal de sujetos de la especie a la que pertenece el usuario; y
- una lista de al menos un prebiótico bacteriano consumido por cada bacteria de dicha primera lista.

"Prebiótico alimentario o prebiótico", tal como se emplea en el presente documento, significa sustancias alimentarias no digeribles que promueven el crecimiento de microorganismos beneficiosos para la salud y/o de probióticos en el intestino. No se descomponen en el estómago y/o en el intestino superior ni se absorben en el tracto gastrointestinal del sujeto que las ingiere, sino que son fermentadas por el microbioma gastrointestinal y/o por los probióticos. Los prebióticos se conciben habitualmente como carbohidratos de cadena relativamente corta. Los prebióticos son, como otros carbohidratos que alcanzan el ciego, tales como los polisacáridos no amiláceos, los alcoholes de azúcar y el almidón resistente, sustratos para la fermentación. No obstante, se distinguen por su efecto selectivo sobre la microflora. Para ser eficaces, los prebióticos deben alcanzar el ciego. Preferentemente, pueden seleccionarse del grupo constituido por oligosacáridos, que contengan opcionalmente fructosa, galactosa, manosa; fibras dietéticas, en particular fibras solubles, fibras de soja; inulina; o mezclas de los mismos. Los prebióticos preferidos son los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, los isomaltooligosacáridos, los xilooligosacáridos, los arabinoxilooligosacáridos, los mananooligosacáridos, los oligosacáridos de soja, la glicosilsacarosa, la lactosacarosa, la lactulosa, los palatinosa-oligosacáridos, los maltooligosacáridos, las gomas y/o sus hidrolizados, las pectinas y/o sus hidrolizados, los polifenoles, el resveratrol, la quercetina, la rafinosa, el arabinoxilano, los arabinoxilanooligosacáridos, los arabinogalactanos, los betaglucanos, el triptófano, el almidón resistente, los fructooligosacáridos, la inulina, la pectina, los galactooligosacáridos (GOS), los betaglucanos, los lignanos, los elagitaninos, la curcumina, las antocianinas y las isoflavonas.

A lo largo de todo este documento, se entenderá por "la primera lista de especies bacterianas que se encuentran habitualmente en el microbioma intestinal de sujetos de la especie a la que pertenece el usuario" un conjunto de bacterias que pueden estar presentes en el microbioma intestinal de cualquier sujeto, sea cual sea su especie, y que son beneficiosas para la salud de dicho sujeto.

Además de dichas primeras listas de alimentos y bacterias, tal como se ha mencionado anteriormente, el método requiere disponer de información acerca de los prebióticos que consumen dichas bacterias. Por tanto, "prebiótico bacteriano", tal como se emplea en el presente documento, se refiere al prebiótico que es consumido por una bacteria.

Toda esta información contenida en la base de datos se basa en evidencia científica.

Debe señalarse que esta etapa de acceso a una base de datos es concurrente con el resto de las etapas del método; es decir, la base de datos puede consultarse en cualquier momento durante la ejecución del resto de las etapas de todo el método.

A continuación, el método proporciona una segunda lista de bacterias que comprende las bacterias ausentes del microbioma intestinal del usuario y/o las bacterias presentes en baja cantidad en el microbioma intestinal del usuario. Nótese que las bacterias de esta segunda lista son un subconjunto de las bacterias de la primera lista de la base de datos, de modo que es posible obtener las listas de prebióticos bacterianos consumidos por todas las bacterias de la segunda lista accediendo a la base de datos.

Los términos "baja cantidad" en este contexto deben entenderse a la luz de la evidencia científica, es decir, una baja cantidad de bacterias en el microbioma intestinal del usuario es un número insuficiente de bacterias para considerar el microbioma intestinal como saludable. La cuantificación de bacterias puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como el recuento de UFC, la absorbancia, la microscopía, la citometría de flujo, la prueba de reducción del azul de metileno (MBRT, por sus siglas en inglés) o el método del tiempo de inicio del crecimiento (SGT, por sus siglas en inglés). Alternativamente, en la presente invención puede emplearse el Índice de Salud del Microbioma Intestinal (GMHI), una fórmula matemática que determina el grado en que un perfil de microbioma intestinal refleja una salud buena o adversa, o el Índice de Modulación del Microbioma (MMI), para determinar la cantidad de bacterias que desempeñan funciones beneficiosas para el organismo humano.

De manera preferente, la segunda lista de bacterias se crea a partir de un análisis genético fecal.

A continuación, el método continúa con la selección de un alimento F y con un proceso iterativo en el que, para cada una de las i-ésimas bacterias de la segunda lista de la base de datos, se llevan a cabo las siguientes etapas. Nótese que i es un índice de 1 al número de bacterias de la segunda lista, sin perjuicio de que sea posible emplear otra notación de índice diferente.

En primer lugar, el método requiere obtener, a partir de la base de datos, la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP consumido por la bacteria B_i, y comparar dicho prebiótico o prebióticos bacterianos, BP, con el al menos un prebiótico alimentario FP del alimento F.

Llegados a este punto, existen tres opciones posibles:

- El prebiótico o prebióticos alimentarios FP se corresponden totalmente con el prebiótico o prebióticos bacterianos BP. En este caso, al alimento F se le asigna un valor máximo predefinido; por ejemplo, un valor de uno.
- Ninguno de los prebióticos alimentarios FP se corresponde con el prebiótico o prebióticos bacterianos BP. En este caso, al alimento F se le asigna un valor mínimo predefinido; por ejemplo, un valor de cero.
- Parte de los prebióticos alimentarios FP se corresponde con los prebióticos bacterianos BP. En este caso, el valor asignado al alimento F dependerá del número de prebióticos coincidentes según una suma parcial de una serie armónica. En particular, el número de elementos de la serie armónica será igual al número de prebióticos alimentarios que coinciden con los prebióticos bacterianos.

Dicho de otro modo, si S es la intersección entre los prebióticos alimentarios del alimento F dado y la lista de prebióticos bacterianos de la bacteria B_i dada, entonces el número de elementos de la serie armónica es igual a la cardinalidad del conjunto S, siendo las sumas parciales de la serie armónica preferentemente las siguientes:

$$1+\frac{1}{2}+\frac{1}{3}+\cdots$$

La razón de emplear este crecimiento logarítmico en la fórmula anterior se basa en la premisa de que una bacteria concreta puede crecer en presencia de varios prebióticos, pero la importancia relativa de incluir uno nuevo disminuye progresivamente: sin nutrientes, estos microorganismos no pueden crecer; pero pueden sobrevivir con distintas combinaciones de prebióticos. Por tanto, la inclusión de prebióticos adicionales mejora el crecimiento, pero no es crítica.

El proceso iterativo finaliza una vez que al alimento F se le ha asignado un determinado valor para cada una de las bacterias de la segunda lista. Llegados a este punto, para el alimento F se genera un vector de promoción del crecimiento, de manera que cada elemento del vector se corresponde con el valor asignado al alimento F para cada bacteria B_i.

A continuación, las etapas anteriores c) y d), de forma concurrente con la etapa a), se repiten para distintos tipos de alimentos, dando lugar a un conjunto de distintos vectores de promoción del crecimiento.

Se realiza, a continuación, una clasificación de los alimentos según la suma de los elementos de los vectores de promoción del crecimiento. La clasificación comienza con los alimentos cuyo vector de promoción del crecimiento tiene la suma más alta de elementos y termina con el alimento cuyo vector de promoción del crecimiento tiene la suma más baja de elementos.

De este modo, una vez cuantificado en qué medida cada alimento contribuye a mejorar una determinada bacteria de la que carece el microbioma del usuario (o que solo posee en pequeña cantidad), el método calcula la contribución total de cada alimento al microbioma del usuario simplemente sumando todas estas cantidades. La clasificación de los alimentos vendrá determinada por este valor total: cuanto mayor sea el valor, mejor será el alimento seleccionado, en el sentido de que cubre un rango más amplio de bacterias ausentes y/o en baja cantidad. Así, de manera ventajosa, el método permite visualizar tanto el efecto individual como el efecto acumulado total de los alimentos situados en las primeras posiciones de la clasificación, que son buenos candidatos para formar parte de la dieta personalizada.

Finalmente, el método termina diseñando la dieta de manera que comprenda el alimento de la mejor posición de la clasificación. La dieta puede diseñarse con más de un alimento, estando todos ellos situados en las primeras posiciones de la clasificación.

Debe señalarse que la evidencia científica relativa a las asociaciones entre el microbioma y la nutrición está creciendo exponencialmente en los últimos años, descubriéndose continuamente nuevas conexiones entre bacterias específicas y componentes prebióticos. Así, con el fin de minimizar el error derivado de interacciones aún no descubiertas, el método de la invención tiene en cuenta todos los prebióticos existentes posibles y no solo aquellos que están actualmente asociados con las bacterias. Además, debe señalarse que los valores asignados a un alimento con el método de la invención son comparables en todo el espectro de bacterias, es decir, un alimento que comparte el mismo número de prebióticos con dos bacterias diferentes tendrá el mismo valor.

Por tanto, el primer aspecto inventivo propone una herramienta bioinformática innovadora de nutrición de precisión: un método recomendador de alimentos para promover el equilibrio del microbioma intestinal basado en el microbioma individual. Permite determinar los requerimientos nutricionales individuales de prebióticos mediante la ingesta de componentes presentes de forma natural en los alimentos. Opcionalmente, la dieta podría diseñarse de manera que comprenda además suplementos nutricionales.

De manera ventajosa, el método de la invención potencia el bienestar individual mediante la cuidadosa selección del tipo de alimentos diarios más adecuado para el usuario, evitando una dieta basada en el consumo de grandes cantidades de

suplementos prebióticos. Nótese también que ingerir una gran cantidad de diferentes tipos de nutrientes nutriría con éxito el organismo del usuario, pero este escenario no es ni saludable ni realista. Por el contrario, el método diseña una dieta que puede ser seguida por los usuarios en condiciones reales sin exigir un esfuerzo elevado.

Otra ventaja del método es que se adapta específicamente a las bacterias diana del usuario (bacterias ausentes o en baja cantidad). Esto permite especializar el diseño de la dieta empleando únicamente los alimentos que tienen el impacto que se persigue; por ejemplo, control del peso, equilibrio emocional, salud intestinal, aumento de la tasa metabólica, ingesta energética, etc.

En una realización particular, el valor asignado a cada alimento se normaliza entre cero y uno.

En una realización particular, la base de datos comprende además una lista de al menos un alimento consumido por al menos una de las bacterias de la primera lista de especies bacterianas; y en la que el método comprende además las siguientes subetapas, llevándose a cabo dichas subetapas antes de la etapa c.I):
c1) obtener, a partir de la base de datos, la lista de al menos un alimento consumido por la bacteria B_i, en su caso;
c2) si el alimento F está comprendido en la lista de al menos un alimento consumido por la bacteria B_i, asignar al alimento F un valor máximo predefinido; o
c3) si el alimento F no está comprendido en la lista de al menos un alimento consumido por la bacteria B_i, o si no existe una lista de al menos un alimento consumido por la bacteria B_i en la base de datos, pasar a la etapa c.I) del método.

En esta realización, antes de analizar qué prebióticos del alimento F son consumidos por una bacteria específica B_i, el método comprueba en primer lugar si existe una asociación entre dicha bacteria B_i y el alimento F que esté avalada directamente por la comunidad científica. En tales casos, el método otorga el valor máximo predefinido a dicho alimento F para esta bacteria B_i.

Para lograrlo, esta realización requiere que la base de datos comprenda además una lista con al menos un alimento consumido por al menos una de las bacterias de la primera lista de especies bacterianas.

De este modo, el método requiere una etapa de obtención, a partir de la base de datos, de la lista de al menos un alimento que consume la bacteria, en su caso, y de comprobación de si el alimento F está comprendido en esta lista de alimentos. En caso afirmativo, al alimento F se le otorga el valor máximo; por ejemplo, un valor normalizado de 1. Tras esto, el método continúa en la etapa c1) si quedan más bacterias de la segunda lista por analizar, o en la etapa d) si ya se han analizado todas las bacterias para el alimento F dado.

En caso contrario, es decir, cuando no existe evidencia directa, la intensidad de la asociación entre una bacteria B_i y el alimento F se calcula a través de los prebióticos que contiene F y que consume B_i (de nuevo, según la evidencia científica). Esto significa que, si el alimento F no está comprendido en la lista de alimentos consumidos por la bacteria B_i, o si no existe en la base de datos una lista con los alimentos consumidos por la bacteria B_i, el método lleva a cabo comprobaciones adicionales con el fin de asignar un valor al alimento F; es decir, el método continúa con la etapa c.I).

En una realización particular, la base de datos comprende además una variable que define, para cada prebiótico bacteriano BP, su capacidad para promover el crecimiento en el intestino de cada bacteria de la primera lista; y en la que el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se basa además en dicha variable.

Según la evidencia científica actual, el efecto en el crecimiento bacteriano intestinal de cada prebiótico bacteriano puede ser diferente.

Esta realización persigue ajustar el valor asignado a un alimento F, para la bacteria B_i, en función de la capacidad que tiene su prebiótico o prebióticos alimentarios para promover el crecimiento de dicha bacteria B_i en el microbioma intestinal del usuario. Nótese que esta capacidad es igual a la capacidad de su correspondiente prebiótico bacteriano BP, que es accesible en la base de datos. De manera ventajosa, el método tiene en cuenta las interacciones reales de los prebióticos alimentarios y las bacterias en el microbioma intestinal del usuario.

En un ejemplo, si un alimento comprende un subconjunto de prebióticos alimentarios FP que coincide parcialmente con la lista de prebióticos bacterianos BP consumidos por la bacteria B_i, el valor asignado al alimento F tiene en cuenta un factor de ponderación para cada prebiótico alimentario del subconjunto, en función de su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria B_i (que es la misma que la capacidad de su prebiótico bacteriano BP coincidente detallada en la base de datos).

En una realización más particular, dicha variable es una variable binaria que puede tener un primer valor que indica que el prebiótico bacteriano BP es un promotor de crecimiento alto para la bacteria, o un segundo valor que indica que el prebiótico bacteriano BP es un promotor de crecimiento bajo para la bacteria.

En esta realización, en la base de datos existe una clasificación (para cada bacteria de la primera lista) de los prebióticos bacterianos según la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria en el microbioma

intestinal de un sujeto. Dicha clasificación es binaria, definiendo dos grupos diferentes: prebióticos promotores de crecimiento alto o prebióticos promotores de crecimiento bajo. Dicha clasificación se realiza según la evidencia científica.

En un ejemplo, si un alimento comprende un subconjunto de prebióticos alimentarios FP que coincide parcialmente con la lista de prebióticos bacterianos BP consumidos por la bacteria B_i, el valor asignado al alimento F tiene en cuenta un factor de ponderación aplicado a cada prebiótico alimentario de dicho subconjunto, dependiendo de si el correspondiente prebiótico bacteriano actúa como promotor de crecimiento alto o bajo. Cabe señalar que este factor de ponderación (en este ejemplo de realización particular) únicamente puede adoptar uno de dos valores posibles.

En una realización particular, la base de datos comprende además la cantidad en la que cada prebiótico alimentario, FP, está presente en cada alimento; y en la que el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se basa además en dichas cantidades en las que el al menos un prebiótico alimentario FP está presente en dicho alimento F.

Según la evidencia científica actual relativa a la cantidad de prebióticos alimentarios en un alimento, el efecto de cada prebiótico alimentario en el crecimiento bacteriano intestinal puede ser diferente.

Esta realización persigue ajustar el valor asignado a un alimento F, para la bacteria B_i, en función de las cantidades en las que el al menos un prebiótico alimentario FP está presente en dicho alimento F. De manera ventajosa, el método tiene en cuenta las interacciones reales de los prebióticos alimentarios y las bacterias en el microbioma intestinal del usuario.

En un ejemplo, si un alimento comprende un subconjunto de prebióticos alimentarios que coincide parcialmente con la lista de prebióticos bacterianos consumidos por la bacteria B_i, el valor asignado al alimento F tiene en cuenta un factor de ponderación aplicado a cada prebiótico alimentario del subconjunto, en función de la cantidad en que esté presente en el alimento F.

En una realización particular, el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se determina según la siguiente ecuación:

$$Valor_alimento(n) = \begin{cases} 0, & si\ n = 0 \\ \frac{1}{2} * valor\ máximo\ predefinido, & si\ n = \frac{1}{2} \\ \left(\frac{1}{2} + w\sum_{i=2}^{2n}\frac{1}{i}\right) * valor\ máximo\ predefinido, & en\ caso\ contrario \end{cases}$$

donde w es un coeficiente calculado como sigue:

$$w = \frac{1}{2} / \left(\sum_{i=2}^{2N}\frac{1}{i}\right)$$

siendo N el número total de prebióticos bacterianos contenidos en la base de datos y $n = \frac{1}{2} * n_l + 1 * n_h$, donde n_l es el número de prebióticos promotores de crecimiento bajo y n_h el número de prebióticos promotores de crecimiento alto, donde:
un prebiótico promotor de crecimiento bajo es un prebiótico alimentario que está presente en el alimento F en una cantidad inferior a un primer umbral predefinido, y/o un prebiótico alimentario para el cual la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria B_i en el microbioma intestinal es inferior a un segundo umbral predefinido; y
un prebiótico promotor de crecimiento alto es un prebiótico alimentario que está presente en el alimento F en una cantidad superior o igual al primer umbral predefinido, y/o un prebiótico alimentario para el cual la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria B_i en el microbioma intestinal es superior o igual al segundo umbral predefinido.

Según la evidencia científica actual relativa a la cantidad de prebióticos en cada componente alimentario y/o al efecto en el crecimiento bacteriano intestinal, los prebióticos pueden clasificarse en cada alimento como "promotores de crecimiento alto" o "promotores de crecimiento bajo", con el fin de ajustar los valores asignados a los alimentos a las interacciones reales en el microbioma intestinal.

La distinción entre promotores de crecimiento alto y promotores de crecimiento bajo se realiza en función de si la cantidad de prebiótico es superior (o igual) o inferior a un primer umbral predefinido, estableciéndose dicho primer umbral según la evidencia científica. Esta información está comprendida en la base de datos.

Adicional o alternativamente, la distinción entre promotores de crecimiento alto y promotores de crecimiento bajo se basa en la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria objeto de estudio en el microbioma intestinal del sujeto. En particular, si la variable es inferior a un segundo umbral predefinido, el prebiótico alimentario se clasifica como promotor de crecimiento bajo, y si la variable es superior o igual a un segundo umbral predefinido, el prebiótico alimentario se clasifica como promotor de crecimiento alto. Este segundo umbral predefinido se establece según la evidencia científica. Nótese que esta capacidad es la misma que la capacidad que tiene su correspondiente prebiótico bacteriano para promover el crecimiento de una bacteria, estando dicha información comprendida en la base de datos.

Debe señalarse que la fórmula anterior describe una suma parcial modificada de una serie armónica. La modificación se realiza para tener en cuenta si los prebióticos alimentarios son promotores de crecimiento bajo o alto, lo cual, a su vez, depende de la capacidad de cada prebiótico alimentario para promover el crecimiento de una bacteria en el microbioma intestinal de un usuario y/o de la cantidad en que dicho prebiótico alimentario está presente en el alimento.

De este modo, teniendo en cuenta si los prebióticos alimentarios son promotores de crecimiento alto o bajo, el valor asignado al alimento F viene dado por dicha fórmula anterior. De manera ventajosa, el método se adapta mejor a la realidad y, por tanto, la dieta diseñada será más eficaz para la mejora del microbioma intestinal del usuario.

En una realización particular, el método comprende además las siguientes subetapas:
h1) calcular la distancia euclidiana entre el vector de promoción del crecimiento del alimento o alimentos de la dieta y cada uno de los vectores de promoción del crecimiento del resto de los alimentos, en su caso;
h2) diseñar la dieta de manera que comprenda además los alimentos para los que las distancias estimadas son las mayores, siendo predeterminado el número total de alimentos de la dieta.

En esta realización, la dieta se diseña no solo con el mejor alimento o alimentos (alimentos principales) de la clasificación, sino también con los alimentos que mejor se combinan con dichos alimentos principales. De este modo, esta realización persigue encontrar la combinación de alimentos que alimenta al mayor número posible de bacterias diana. Esto permite, de manera ventajosa, diseñar una dieta diversa para la ingesta diaria de alimentos del usuario sin comprometer en exceso los efectos que tiene sobre el microbioma del usuario.

Para lograr estas mejores combinaciones de alimentos, el método comprende además las etapas de calcular la distancia euclidiana entre el vector de promoción del crecimiento de los alimentos situados en la parte alta de la clasificación y el resto de los alimentos evaluados, en su caso. La dieta se completa entonces con los alimentos para los que las distancias estimadas son las mayores. El número total de alimentos de la dieta se predetermina previamente.

En una realización particular, el cálculo de las distancias euclidianas de la subetapa h1) se realiza empleando un método de agrupamiento jerárquico aglomerativo. En una realización más particular, el método de agrupamiento jerárquico aglomerativo es un método de agrupamiento por pares no ponderado basado en la media aritmética (UPGMA).

Debe señalarse también que, una vez determinada una lista que contiene las bacterias diana que están ausentes o son insuficientes en el microbioma intestinal de un usuario, y la puntuación que cuantifica la influencia de distintos alimentos sobre cada uno de estos microorganismos, obtener el alimento o los alimentos que maximizan los beneficios (desde el punto de vista del microbioma) empleando un número fijo pero reducido de alimentos es un problema combinatorio de gran complejidad: existen más de 160000 posibilidades para formar grupos de tres alimentos a partir de un conjunto de 100, mientras que explorar todas las combinaciones de cuatro alimentos supone algo menos de 4000000 (la complejidad también crece con el tamaño del conjunto de alimentos).

Para mitigar este problema, el método de la invención hace uso de herramientas de minería de datos. Las técnicas de aprendizaje no supervisado empleadas abordan de manera ventajosa dicho problema de una forma muy transparente: los modelos construidos son comprensibles, interpretables, fiables y eficientes.

El método emplea un método de agrupamiento jerárquico aglomerativo (ascendente); en particular, un método denominado UPGMA (método de agrupamiento por pares no ponderado basado en la media aritmética), que toma como entradas los vectores de promoción del crecimiento de cada alimento para el usuario.

Este algoritmo, empleado en bioinformática para la creación de fenogramas, produce dendrogramas enraizados y requiere una asunción de tasa constante (es decir, asume un árbol ultramétrico en el que las distancias desde la raíz hasta cada extremo de rama son iguales). Los esquemas de enlace alternativos generan dendrogramas diferentes debido a la fórmula empleada para calcular la distancia entre clústeres. En el caso de UPGMA, la distancia entre dos clústeres C_i y C_j implica considerar el tamaño de sus subclústeres:

$$D(C_i, C_j) = \frac{n_{i1}\, d(C_{i1}, C_j) + n_{i2}\, d(C_{i2}, C_j)}{n_{i1} + n_{i2}}$$

donde C_{i1} y C_{i2} son los dos clústeres que se unen para formar C_i, y n_{i1} y n_{i2} son sus respectivas cardinalidades.

Un método de agrupamiento aglomerativo comienza asignando cada punto a un clúster individual (de modo que el número de clústeres es inicialmente igual al número de puntos) y, a continuación, procede agrupando aquellos clústeres que se encuentran a la menor distancia entre clústeres. El algoritmo finaliza cuando todos los puntos quedan agrupados en un único gran clúster. El resultado final puede interpretarse fácilmente leyendo su dendrograma correspondiente.

Los alimentos que comparten la misma representación vectorial (alimentos similares) son los primeros en agruparse, mientras que aquellos que pertenecen a grupos más alejados entre sí en este espacio de alta dimensionalidad (alimentos que se complementan entre sí) se encontrarán entre los últimos en unirse en un clúster. Los resultados experimentales demuestran que elegir ingredientes de grupos distintos conduce casi siempre a dietas más completas.

En una realización particular, los alimentos se seleccionan de un grupo constituido por huasaí, algas pardas, maíz, avellanas, cebolla, sarda, agave, coles de Bruselas, salvado de maíz, miel, fruta de la pasión, espino amarillo, almendras, trigo sarraceno, pepino, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), cacahuetes, sésamo, amaranto, alcaparras, cúrcuma (Curcuma longa), arroz integral, pera, sorgo, manzanas, zanahorias, chocolate negro, tupinambo, pimientos, salvado de sorgo, albaricoque, anacardo, dátil, kiwi, piña, soja, alcachofa, mandioca, equinácea (Echinacea purpurea), té Kuding, pistacho, espelta, espárrago, coliflor, huevo, alerce, plátano macho, espinacas, aguacate, apio, berenjena, puerro, ciruelas, alga espirulina, brotes de bambú, queso, endivias, lentejas, granada, fresas, plátanos, cerezas, feijoa, longan, patata, caña de azúcar, cebada, castañas, leche de soja fermentada, semillas de loto, calabaza, girasol, salvado de cebada, semillas de chía, higos, mango, membrillo, cerveza, pollo, ajo, leche, quinoa, batata, levadura de cerveza, garbanzos, ginkgo biloba, mijo, rábano, tomate, remolacha, achicoria, goji, bayas, salvado de mijo, frambuesas, atún, té negro, cítricos, grosellas, champiñones, vino tinto, pavo, moras, cacao en polvo, uvas, salvado de avena, salvado de arroz, nueces, arándanos, coco, té verde, avena, centeno, berro, habas, codonopsis (Codonopsis pilosula), judías verdes, aceite de oliva, salvado de centeno, trigo, brócoli, café, guisantes, aceitunas, salmón, salvado de trigo, altramuz blanco, yacón, ñame y cualquier combinación de los mismos.

En una realización particular, los prebióticos alimentarios y los prebióticos bacterianos se seleccionan de un grupo constituido por xilooligosacáridos (XOS), almidón resistente, fructooligosacáridos (FOS), inulina, pectina, polifenoles, resveratrol, quercetina, rafinosa, arabinoxilano (AX), oligosacáridos de arabinoxilano (AXOS), arabinogalactanos, galacto-oligosacáridos (GOS), betaglucanos, triptófano, mananooligosacáridos (MOS), lignanos, elagitaninos, curcumina, antocianinas, isoflavonas, y cualquier combinación de los mismos.

En una realización particular, las bacterias de la base de datos se seleccionan de un grupo constituido por *Bacillus, Eubacterium rectale, Barnesiella, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus, Butyrivibrio, Lactobacillus brevis, Lachnospira, Lactobacillus delbrueckii, Leuconostoc, Lactobacillus casei, Oscillospira, Lactobacillus fermentum, Weisella, Lactobacillus paracasei, Bacillus subtilis, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium adolescentis, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus salivarius, Bifidobacterium longum, Leuconostoc mesenteroides, Collinsella aerofaciens, Roseburia hominis, Coprococcus catus, Roseburia inulinivorans, Enterococcus faecium, Selenomonas ruminantium, Eubacterium hallii, Streptococcus thermophilus, Anaerostipes, Anaerotruncus, Bacteroides, Butyricimonas, Gemmiger, Haemophilus, Lactococcus, Oscillibacter, Parabacteroides, Phascolarctobacterium, Subdoligranulum, Akkermansia muciniphila, Anaerostipes hadrus, Lactobacillus, Roseburia, Anaerotruncus colihominis, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Christensenella minuta, Clostridium butyricum, Clostridium leptum, Coprococcus, Coprococcus eutactus, Lactococcus lactis, Oxalobacter formigenes, Roseburia faecis, Roseburia intestinalis, Roseburia inulinivorans* y cualquier combinación de las mismas.

En estas realizaciones anteriores se presenta una lista de alimentos, prebióticos y bacterias, sin perjuicio de que sea posible disponer de más alimentos, prebióticos y bacterias que resulten adecuados en el contexto de la invención.

En un segundo aspecto inventivo, la invención proporciona un sistema de procesamiento de datos que comprende medios para llevar a cabo las etapas del método del primer aspecto inventivo.

En un tercer aspecto inventivo, la invención proporciona un programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa se ejecuta en un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo las etapas del método del primer aspecto inventivo.

En un cuarto aspecto inventivo, la invención proporciona un soporte legible por ordenador que comprende instrucciones que, cuando se ejecutan en un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo las etapas del método del primer aspecto inventivo.

También se describe un método para incrementar la riqueza del microbioma intestinal en un usuario, que comprende:
(i) seleccionar una dieta para el usuario mediante el método según el primer aspecto inventivo, y
(ii) administrar al usuario la dieta seleccionada en la etapa (i) durante un período de tiempo suficiente para producir un cambio en el microbioma intestinal.

También se describe un método para incrementar el contenido de un probiótico en el microbioma intestinal de un usuario, que comprende:
(i) seleccionar una dieta para el usuario mediante el método según el primer aspecto inventivo, en el que la segunda lista de bacterias proporcionada en la etapa b) consiste en una única bacteria que coincide con el probiótico cuyo contenido se desea incrementar, y
(ii) administrar al usuario la dieta seleccionada en la etapa (i) durante un período de tiempo suficiente para producir un cambio en el microbioma intestinal.

Breve descripción de los dibujos

Figuras 1a-1c. Diagramas de flujo según dos realizaciones diferentes de la invención.
Figura 2. Gráfica de la función F que estima en qué medida los prebióticos contribuyen al crecimiento de las bacterias.

Figura 3. Los 20 principales ingredientes alimentarios.
Figura 4. Agrupamiento jerárquico de los 60 principales ingredientes alimentarios.

Descripción detallada de la invención

Para el conjunto de figuras, se entenderán las siguientes definiciones para los términos mencionados a continuación:

"Dieta", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a la suma de alimentos consumidos por un sujeto. En una realización preferida, los alimentos de la dieta se seleccionan del grupo constituido por huasaí, algas pardas, maíz, avellanas, cebolla, sarda, agave, coles de Bruselas, salvado de maíz, miel, fruta de la pasión, espino amarillo, almendras, trigo sarraceno, pepino, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), cacahuetes, sésamo, amaranto, alcaparras, cúrcuma (Curcuma longa), arroz integral, pera, sorgo, manzanas, zanahorias, chocolate negro, tupinambo, pimientos, salvado de sorgo, albaricoque, anacardo, dátil, kiwi, piña, soja, alcachofa, mandioca, equinácea (Echinacea purpurea), té Kuding, pistacho, espelta, espárrago, coliflor, huevo, alerce, plátano macho, espinacas, aguacate, apio, berenjena, puerro, ciruelas, alga espirulina, brotes de bambú, queso, endivias, lentejas, granada, fresas, plátanos, cerezas, feijoa, longan, patata, caña de azúcar, cebada, castañas, leche de soja fermentada, semillas de loto, calabaza, girasol, salvado de cebada, semillas de chía, higos, mango, membrillo, cerveza, pollo, ajo, leche, quinoa, batata, levadura de cerveza, garbanzos, ginkgo biloba, mijo, rábano, tomate, remolacha, achicoria, goji, bayas, salvado de mijo, frambuesas, atún, té negro, cítricos, grosellas, champiñones, vino tinto, pavo, moras, cacao en polvo, uvas, salvado de avena, salvado de arroz, nueces, arándanos, coco, té verde, avena, centeno, berro, habas, codonopsis (Codonopsis pilosula), judías verdes, aceite de oliva, salvado de centeno, trigo, brócoli, café, guisantes, aceitunas, salmón, salvado de trigo, altramuz blanco, yacón, ñame y cualquier combinación de los mismos.

"Usuario o sujeto", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a cualquier animal clasificado como mamífero e incluye, entre otros, animales domésticos y de granja, primates y seres humanos, por ejemplo seres humanos, primates no humanos, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos o roedores. Preferentemente, el sujeto es un ser humano de sexo femenino o masculino, de cualquier raza o edad. En el contexto de la presente invención, el sujeto es un sujeto que potencialmente padece disbiosis intestinal. En otra realización preferida, el usuario padece obesidad, diabetes, autismo, psoriasis, cálculos renales o infección por COVID-19.

"Disbiosis intestinal", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a una alteración de la homeostasis del microbioma causada por un desequilibrio en la microflora del intestino, cambios en su composición funcional y sus actividades metabólicas, o un cambio en su distribución local.

"Microbioma intestinal", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a un ecosistema complejo que vive en simbiosis con el ser humano y que desempeña un papel esencial en la función digestiva. Incluye a los microorganismos, entre ellos bacterias, arqueas y hongos, que habitan en el tracto digestivo de los seres humanos.

"Prebiótico alimentario o prebiótico", tal como se emplea en el presente documento, significa sustancias alimentarias no digeribles que promueven el crecimiento de microorganismos beneficiosos para la salud y/o de probióticos en el intestino. No se descomponen en el estómago y/o en el intestino superior ni se absorben en el tracto gastrointestinal de la persona que las ingiere, sino que son fermentadas por el microbioma gastrointestinal y/o por los probióticos. Los prebióticos se conciben habitualmente como carbohidratos de cadena relativamente corta. Los prebióticos son, como otros carbohidratos que alcanzan el ciego, tales como los polisacáridos no amiláceos, los alcoholes de azúcar y el almidón resistente, sustratos para la fermentación. No obstante, se distinguen por su efecto selectivo sobre la microflora. Para ser eficaces, los prebióticos deben alcanzar el ciego. Preferentemente, pueden seleccionarse del grupo constituido por oligosacáridos, que contengan opcionalmente fructosa, galactosa, manosa; fibras dietéticas, en particular fibras solubles, fibras de soja; inulina; o mezclas de los mismos. Los prebióticos preferidos son los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, los isomaltooligosacáridos, los xilooligosacáridos, los arabinoxilooligosacáridos, los mananooligosacáridos, los oligosacáridos de soja, la glicosilsacarosa, la lactosacarosa, la lactulosa, los palatinosa-oligosacáridos, los maltooligosacáridos, las gomas y/o sus hidrolizados, las pectinas y/o sus hidrolizados, los polifenoles, el resveratrol, la quercetina, la rafinosa, el arabinoxilano, los arabinoxilanooligosacáridos, los arabinogalactanos, los betaglucanos, el triptófano, el almidón resistente, los fructooligosacáridos, la inulina, la pectina, los galacto-oligosacáridos (GOS), los betaglucanos, los lignanos, los elagitaninos, la curcumina, las antocianinas y las isoflavonas.

"Prebiótico bacteriano", tal como se emplea en el presente documento, se refiere al prebiótico que es consumido por una bacteria.

"Probiótico", tal como se emplea en el presente documento, se refiere a bacterias que desempeñan funciones beneficiosas para el organismo humano. Entre las bacterias probióticas, las especies de Bifidobacterium son las más destacadas. Las especies de Bifidobacterium, en su forma viva y viable, estimulan el sistema inmunitario y ejercen una exclusión competitiva de bacterias patógenas y putrefactivas, reducen las cantidades de amoníaco y colesterol en sangre, y promueven la absorción de minerales. Además, se ha sugerido que las Bifidobacterium ejercen una acción preventiva frente al cáncer de colon, al reducir la actividad de determinadas enzimas que convierten sustancias procarcinógenas en sustancias carcinógenas. Se cree que las bacterias probióticas ejercen sus efectos de manera sinérgica para frenar y retardar el crecimiento de bacterias patógenas/perjudiciales del intestino. Ejemplos ilustrativos no limitativos de probióticos

son *Bacillus, Eubacterium rectale, Barnesiella, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus, Butyrivibrio, Lactobacillus brevis, Lachnospira, Lactobacillus delbrueckii, Leuconostoc, Lactobacillus casei, Oscillospira, Lactobacillus fermentum, Weisella, Lactobacillus paracasei, Bacillus subtilis, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium adolescentis, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus salivarius, Bifidobacterium longum, Leuconostoc mesenteroides, Collinsella aerofaciens, Roseburia hominis, Coprococcus catus, Roseburia inulinivorans, Enterococcus faecium, Selenomonas ruminantium, Eubacterium hallii, Streptococcus thermophilus, Anaerostipes, Anaerotruncus, Bacteroides, Butyricimonas, Gemmiger, Haemophilus, Lactococcus, Oscillibacter, Parabacteroides, Phascolarctobacterium, Subdoligranulum, Akkermansia muciniphila, Anaerostipes hadrus, Lactobacillus, Roseburia, Anaerotruncus colihominis, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Christensenella minuta, Clostridium butyricum, Clostridium leptum, Coprococcus, Coprococcus eutactus, Lactococcus lactis, Oxalobacter formigenes, Roseburia faecis, Roseburia intestinalis, Roseburia inulinivorans*. En una realización preferida, el probiótico es *Akkermansia muciniphila, Eubacterium hallii*, del género *Lactococcus* o del género *Lactobacillus*.

Método implementado por ordenador de la invención

Las Figuras 1a y 1b muestran los diagramas de flujo de dos realizaciones diferentes del método para diseñar una dieta de la invención.

En particular, la Figura 1a representa el diagrama de flujo de un método implementado por ordenador (100) para diseñar una dieta para un usuario, comprendiendo el método las siguientes etapas:

a) acceder (110) a una base de datos (1), comprendiendo la base de datos
- una lista de alimentos, comprendiendo cada alimento al menos un prebiótico alimentario, FP;
- una primera lista de especies bacterianas que se encuentran habitualmente en el microbioma intestinal de sujetos de la especie a la que pertenece el usuario; y
- una lista de al menos un prebiótico bacteriano, BP, consumido por cada bacteria de la primera lista;

b) proporcionar (120) una segunda lista de bacterias que comprende las bacterias ausentes del microbioma intestinal del usuario y/o las bacterias presentes en baja cantidad en el microbioma intestinal del usuario;

c) seleccionar (130) un alimento, F; y para cada bacteria, B_i, de la segunda lista de bacterias; donde i es un índice de 1 al número de bacterias de dicha segunda lista:

I. obtener (150), a partir de la base de datos, la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP consumido por la bacteria B_i; y

II. comparar (160) el al menos un prebiótico alimentario FP con la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP, de modo que:

i. si el al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde totalmente con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar (170) al alimento F un valor máximo predefinido; o

ii. si ninguno de los al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar (180) al alimento F un valor mínimo predefinido; o

iii. si un subconjunto del al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar (190) al alimento F un valor dado por sumas parciales de una serie armónica; donde el número de elementos de la serie armónica es igual al número de prebióticos alimentarios del subconjunto;

d) generar (200) un vector de promoción del crecimiento para el alimento F, en el que cada elemento del vector es el valor asignado al alimento F para cada bacteria B_i de la segunda lista de bacterias;

e) repetir (210) las etapas anteriores para una pluralidad de alimentos;

f) calcular (220), para cada alimento, la suma de los elementos de su vector de promoción del crecimiento;

g) generar (230) una clasificación de los alimentos, desde el alimento con la suma más alta de los elementos de su vector de promoción del crecimiento hasta el alimento con la suma más baja de los elementos de su vector de promoción del crecimiento;

h) diseñar (240) la dieta de manera que comprenda al menos un alimento de la primera posición o primeras posiciones de la clasificación, siendo predefinido el número total de alimentos de la dieta.

El método requiere el acceso continuado (110) a una base de datos que contenga, al menos, la siguiente información basada en evidencia científica:
- una lista de alimentos, comprendiendo cada alimento al menos un prebiótico alimentario, FP;
- especies bacterianas que se encuentran habitualmente en el microbioma intestinal de sujetos de la especie a la que pertenece el usuario; y
- una lista de al menos un prebiótico bacteriano consumido por cada bacteria de la primera lista.

A continuación, el método proporciona (120) una segunda lista de bacterias que comprende las bacterias ausentes del microbioma intestinal del usuario y/o las bacterias presentes en baja cantidad en el microbioma intestinal del usuario. De manera preferente, la segunda lista de bacterias se crea a partir de un análisis genético fecal.

A continuación, el método continúa con la selección (130) de un alimento F y con un proceso iterativo en el que, para cada una de las i-ésimas bacterias de la segunda lista de la base de datos, se llevan a cabo las siguientes etapas:

En primer lugar, el método requiere obtener (150), a partir de la base de datos, la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP consumido por la bacteria B_i, y comparar (160) dicho prebiótico o prebióticos bacterianos, BP, con el al menos un prebiótico alimentario FP del alimento F.

Llegados a este punto, existen tres opciones posibles:

- El prebiótico o prebióticos alimentarios FP se corresponden totalmente con el prebiótico o prebióticos bacterianos BP. En este caso, al alimento F se le asigna (170) un valor máximo predefinido; por ejemplo, un valor de uno.
- Ninguno de los prebióticos alimentarios FP se corresponde con el prebiótico o prebióticos bacterianos BP. En este caso, al alimento F se le asigna (180) un valor mínimo predefinido; por ejemplo, un valor de cero.
- Parte de los prebióticos alimentarios FP se corresponde con los prebióticos bacterianos BP. En este caso, el valor asignado (190) al alimento F dependerá del número de prebióticos coincidentes según una suma parcial de una serie armónica.
  En particular, el número de elementos de la serie armónica será igual al número de prebióticos alimentarios que coinciden con los prebióticos bacterianos, y la suma parcial de la serie armónica será preferentemente la siguiente:

$$1+\frac{1}{2}+\frac{1}{3}+\cdots$$

Opcionalmente, tal como se muestra en la Figura 1b, antes de analizar qué prebióticos del alimento F son consumidos por una bacteria específica B_i, el método comprueba en primer lugar si existe una asociación entre dicha bacteria B_i y el alimento F que esté avalada directamente por la comunidad científica. En tales casos, el método otorga (141) el valor máximo predefinido a dicho alimento F para esta bacteria B_i.

Para lograrlo, esta realización requiere que la base de datos comprenda además una lista con al menos un alimento consumido por al menos una de las bacterias de la primera lista de especies bacterianas.

De este modo, el método requiere una etapa de obtención (140), a partir de la base de datos, de la lista de al menos un alimento que consume la bacteria (subetapa c1). Tras esto, el método comprueba (subetapa c2) si el alimento F está comprendido en esta lista de alimentos y, en caso afirmativo, al alimento F se le otorga (141) el valor máximo; por ejemplo, un valor normalizado de 1. Tras esto, el método continúa de nuevo en la subetapa c1) si quedan más bacterias de la segunda lista por analizar, o en la etapa d) si ya se han analizado todas las bacterias para el alimento F dado.

En caso contrario (subetapa c3), es decir, cuando no existe evidencia directa, la intensidad de la asociación entre una bacteria B_i y el alimento F se calcula a través de los prebióticos que contiene F y que consume B_i (de nuevo, según la evidencia científica). Esto significa que, si el alimento F no está comprendido en la lista de alimentos consumidos por la bacteria B_i, o si no existe en la base de datos una lista con los alimentos consumidos por la bacteria B_i, el método lleva a cabo comprobaciones adicionales con el fin de asignar un valor al alimento F; es decir, el método continúa con la etapa c.I).

El siguiente ejemplo explica cómo se realiza la asignación de valores según la realización mostrada en la Figura 1b:

La base de datos contiene la siguiente información:

Primera lista de bacterias	Lista de alimentos consumidos por cada bacteria	Lista de prebióticos BP consumidos por cada bacteria
B1	F1, F2, F3	BP1, BP2, BP3
B2	F2	BP1, BP2
B3	F3	BP3

Los alimentos a analizar son F1, F2 y F3.
Los prebióticos alimentarios de F1 son FP1, FP2 y FP3.
Los prebióticos alimentarios de F2 son FP1 y FP3.
El prebiótico alimentario de F3 es FP3.

La segunda lista de bacterias (bacterias ausentes del microbioma intestinal del usuario o presentes en baja cantidad) comprende B1 y B2, por lo que solo se analizarán B1 y B2 para el conjunto de alimentos F1, F2 y F3.

Para el alimento F1, comenzando por B1, puede verse en la base de datos que dicho alimento F1 es consumido por la bacteria B1, por lo que al alimento F1 se le asigna un valor máximo; por ejemplo, uno.

Continuando con la bacteria B2, puede verse en la base de datos que el alimento F1 no es consumido por B2, por lo que el método comprobará si los prebióticos de F1 (FP1, FP2 y FP3) son consumidos total o al menos parcialmente por la bacteria B2. En este caso, dos de los tres prebióticos del alimento F1 son consumidos por la bacteria B2 (FP1 equivale a BP1 y FP2 equivale a BP2), por lo que el valor asignado al alimento F1 para la bacteria B2 se calculará según la suma parcial de una serie armónica. Por ejemplo, un valor normalizado para la siguiente serie armónica:

$$1+\frac{1}{2}+\frac{1}{3}+\cdots$$

En este caso, como dos de los tres prebióticos son consumidos por la bacteria B2, el valor asignado al alimento F1 será (1+1/2)/3=0,5.

El proceso iterativo (tanto para las realizaciones mostradas en la Figura 1a como en la Figura 1b) finaliza una vez que al alimento F se le ha asignado un determinado valor para cada una de las bacterias de la segunda lista. Llegados a este punto, para el alimento F se genera (200) un vector de promoción del crecimiento, de manera que cada elemento del vector se corresponde con el valor asignado al alimento F para cada bacteria B_i.

Retomando el ejemplo anterior, el vector de promoción del crecimiento del alimento F1 será v1 = (1; 0,5).

A continuación, todas las etapas anteriores se repiten (210) para distintos tipos de alimentos, dando lugar a un conjunto de distintos vectores de promoción del crecimiento.

De este modo, los vectores de promoción del crecimiento de los alimentos F2 y F3 serán: v2 = (1; 1) y v3 = (1; 0).

A continuación, se realiza (230) una clasificación de los alimentos según la suma de los elementos de los vectores de promoción del crecimiento (220). La clasificación comienza con el alimento cuyo vector de promoción del crecimiento tiene la suma más alta de elementos y termina con el alimento cuyo vector de promoción del crecimiento tiene la suma más baja de elementos.

Finalmente, el método termina diseñando (240) la dieta de manera que comprenda al menos un alimento de la mejor posición de la clasificación. La dieta puede diseñarse con más de un alimento, estando todos ellos situados en las primeras posiciones de la clasificación.

En este ejemplo, la clasificación será: F2, F1 y F3, por lo que la dieta comprenderá, al menos, el alimento F2.

En una realización, la base de datos comprende además una variable que define, para cada prebiótico bacteriano BP, su capacidad para promover el crecimiento en el intestino de cada bacteria de la primera lista; y en la que el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se basa además en dicha variable.

En una realización, la variable es una variable binaria que puede tener un primer valor que indica que el prebiótico bacteriano BP es un promotor de crecimiento alto para la bacteria, o un segundo valor que indica que el BP es un promotor de crecimiento bajo para la bacteria.

En una realización, la base de datos comprende además la cantidad en la que cada prebiótico alimentario, FP, está presente en cada alimento; y en la que el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se basa además en dichas cantidades en las que el al menos un prebiótico alimentario FP está presente en dicho alimento F.

En una realización, el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se determina según la siguiente ecuación:

$$Valor_alimento(n) = \begin{cases} 0, & si\ n = 0 \\ \frac{1}{2} * valor\ máximo\ predefinido, & si\ n = \frac{1}{2} \\ \left(\frac{1}{2} + w\sum_{i=2}^{2n}\frac{1}{i}\right) * valor\ máximo\ predefinido, & en\ caso\ contrario \end{cases}$$

donde w es un coeficiente calculado como sigue:

$$w = \frac{1}{2} / \left(\sum_{i=2}^{2N}\frac{1}{i}\right)$$

siendo N el número total de prebióticos bacterianos contenidos en la base de datos y $n = \frac{1}{2} * n_l + 1 * n_h$, donde n_l es el número de prebióticos promotores de crecimiento bajo y n_h el número de prebióticos promotores de crecimiento alto, donde:

un prebiótico promotor de crecimiento bajo es un prebiótico alimentario que está presente en el alimento F en una cantidad inferior a un primer umbral predefinido, y/o un prebiótico alimentario para el cual la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria B_i en el microbioma intestinal es inferior a un segundo umbral predefinido; y

un prebiótico promotor de crecimiento alto es un prebiótico alimentario que está presente en el alimento F en una cantidad superior o igual al primer umbral predefinido, y/o un prebiótico alimentario para el cual la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria B_i en el microbioma intestinal es superior o igual al segundo umbral predefinido.

Retomando el ejemplo anterior, si el prebiótico alimentario FP1 es un promotor de crecimiento alto y el prebiótico alimentario FP2 es un promotor de crecimiento bajo, el valor asignado al alimento F1, en esta realización, para la bacteria B2 se calculará como sigue.

$$valor_{F1} = \left(\frac{1}{2} + w\sum_{i=2}^{2n}\frac{1}{i}\right) * valor\ máximo\ predefinido$$

donde n = ½ + 1 = 1,5;
N = 3;
$w = \frac{\frac{1}{2}}{\left(\sum_{i=2}^{2N}\frac{1}{i}\right)} = \frac{\frac{1}{2}}{\left(\sum_{i=2}^{6}\frac{1}{i}\right)} = \frac{\frac{1}{2}}{1,45} = 0,34$

Así pues, si el valor máximo predefinido es uno, el valor asignado al alimento F1 será:

$$valor_{F1} = \left(\frac{1}{2} + 0,34 * \sum_{i=2}^{3}\frac{1}{i}\right) * 1 = \left(\frac{1}{2} + 0,34 * 0,83\right) = 0,787$$

La Figura 1c muestra otro diagrama de flujo según una realización del método de la invención. Este método, en comparación con el mostrado en la Figura 1b, comprende además las siguientes subetapas:
h1) calcular (241) la distancia euclidiana entre el vector de promoción del crecimiento del alimento o alimentos de la dieta y cada uno de los vectores de promoción del crecimiento del resto de los alimentos, en su caso;
h2) diseñar (242) la dieta de manera que comprenda además los alimentos para los que las distancias estimadas son las mayores, siendo predeterminado el número total de alimentos de la dieta.

Las subetapas h1) y h2) también pueden llevarse a cabo para la realización mostrada en la Figura 1a.

Por ejemplo, los siguientes vectores de promoción del crecimiento pertenecen, respectivamente, a tres alimentos diferentes F4, F5 y F6, al analizar cinco bacterias diana diferentes:
V4 = (1; 0; 1; 0; 1);
V5 = (1; 1; 0; 0; 0);
V6 = (0; 1; 0; 1; 0).

El alimento F4 es el seleccionado para formar parte de la dieta porque su suma de elementos es la más alta, situándose por tanto dicho alimento F4 en la parte superior de la clasificación de alimentos. Si la dieta se mejora complementando F4 con F5 o con F6, el método de la invención según esta realización selecciona F6 como la mejor opción, porque F4 y F6, juntos, cubrirán las cinco bacterias, mientras que la combinación de F4 y F5 solo alimentará a cuatro bacterias.

Esta idea subyace en la estimación de la distancia euclidiana entre los vectores, que se calcula como sigue:

$$distancia.euc_{v4-v5} = \sqrt{(x2-x1)^2 + \cdots + (z2-1)^2} = \sqrt{0^2 + 1^2 + 1^2 + 0^2 + 1^2} = 1,73$$

$$distancia.euc_{v4-v6} = \sqrt{(x2-x1)^2 + \cdots + (z2-1)^2} = \sqrt{1^2 + 1^2 + 1^2 + 1^2 + 1^2} = 2,24$$

De este modo, la combinación de alimentos con la mayor distancia euclidiana es adecuada para formar parte de la dieta personalizada, ya que alimentarán a un mayor número de bacterias diana.

En una realización preferida, la estimación de las distancias euclidianas de la subetapa h1) se realiza empleando un método de agrupamiento jerárquico aglomerativo. En un ejemplo más preferido, el método de agrupamiento jerárquico aglomerativo es un método de agrupamiento por pares no ponderado basado en la media aritmética (UPGMA).

Este algoritmo, empleado en bioinformática para la creación de fenogramas, produce dendrogramas enraizados y requiere una asunción de tasa constante (es decir, asume un árbol ultramétrico en el que las distancias desde la raíz hasta cada extremo de rama son iguales). Los esquemas de enlace alternativos generan dendrogramas diferentes debido a la fórmula empleada para calcular la distancia entre clústeres. En el caso de UPGMA, la distancia entre dos clústeres C_i y C_j implica considerar el tamaño de sus subclústeres:

$$D(C_i, C_j) = \frac{n_{i1}\, d(C_{i1}, C_j) + n_{i2}\, d(C_{i2}, C_j)}{n_{i1} + n_{i2}}$$

donde C_{i1} y C_{i2} son los dos clústeres que se unen para formar C_i, y n_{i1} y n_{i2} son sus respectivas cardinalidades.

Un método de agrupamiento aglomerativo comienza asignando cada punto a un clúster individual (de modo que el número de clústeres es inicialmente igual al número de puntos) y, a continuación, procede agrupando aquellos clústeres que se encuentran a la menor distancia entre clústeres. El algoritmo finaliza cuando todos los puntos quedan agrupados en un único gran clúster. El resultado final puede interpretarse fácilmente leyendo su dendrograma correspondiente.

Los alimentos que comparten la misma representación vectorial (alimentos similares) son los primeros en agruparse, mientras que aquellos que pertenecen a grupos más alejados entre sí en este espacio de alta dimensionalidad (alimentos que se complementan entre sí) se encontrarán entre los últimos en unirse en un clúster. Los resultados experimentales demuestran que elegir ingredientes de grupos distintos conduce casi siempre a dietas más completas.

En una realización particular, los alimentos se seleccionan de un grupo constituido por huasaí, algas pardas, maíz, avellanas, cebolla, sarda, agave, coles de Bruselas, salvado de maíz, miel, fruta de la pasión, espino amarillo, almendras, trigo sarraceno, pepino, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), cacahuetes, sésamo, amaranto, alcaparras, cúrcuma (Curcuma longa), arroz integral, pera, sorgo, manzanas, zanahorias, chocolate negro, tupinambo, pimientos, salvado de sorgo, albaricoque, anacardo, dátil, kiwi, piña, soja, alcachofa, mandioca, equinácea (Echinacea purpurea), té Kuding, pistacho, espelta, espárrago, coliflor, huevo, alerce, plátano macho, espinacas, aguacate, apio, berenjena, puerro, ciruelas, alga espirulina, brotes de bambú, queso, endivias, lentejas, granada, fresas, plátanos, cerezas, feijoa, longan, patata, caña de azúcar, cebada, castañas, leche de soja fermentada, semillas de loto, calabaza, girasol, salvado de cebada, semillas de chía, higos, mango, membrillo, cerveza, pollo, ajo, leche, quinoa, batata, levadura de cerveza, garbanzos, ginkgo biloba, mijo, rábano, tomate, remolacha, achicoria, goji, bayas, salvado de mijo, frambuesas, atún, té negro, cítricos, grosellas, champiñones, vino tinto, pavo, moras, cacao en polvo, uvas, salvado de avena, salvado de arroz, nueces, arándanos, coco, té verde, avena, centeno, berro, habas, codonopsis (Codonopsis pilosula), judías verdes, aceite de oliva, salvado de centeno, trigo, brócoli, café, guisantes, aceitunas, salmón, salvado de trigo, altramuz blanco, yacón, ñame y cualquier combinación de los mismos.

En una realización particular, los prebióticos alimentarios y los prebióticos bacterianos se seleccionan de un grupo constituido por xilooligosacáridos (XOS), almidón resistente, fructooligosacáridos (FOS), inulina, pectina, polifenoles, resveratrol, quercetina, rafinosa, arabinoxilano (AX), oligosacáridos de arabinoxilano (AXOS), arabinogalactanos, galacto-oligosacáridos (GOS), betaglucanos, triptófano, mananooligosacáridos (MOS), lignanos, elagitaninos, curcumina, antocianinas, isoflavonas, y cualquier combinación de los mismos.

En una realización particular, las bacterias de la base de datos se seleccionan de un grupo constituido por *Bacillus, Eubacterium rectale, Barnesiella, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus, Butyrivibrio, Lactobacillus brevis, Lachnospira, Lactobacillus delbrueckii, Leuconostoc, Lactobacillus casei, Oscillospira, Lactobacillus fermentum, Weisella, Lactobacillus paracasei, Bacillus subtilis, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium adolescentis, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus salivarius, Bifidobacterium longum, Leuconostoc mesenteroides, Collinsella aerofaciens, Roseburia hominis, Coprococcus catus, Roseburia inulinivorans, Enterococcus faecium, Selenomonas ruminantium, Eubacterium hallii, Streptococcus thermophilus, Anaerostipes, Anaerotruncus, Bacteroides, Butyricimonas, Gemmiger, Haemophilus, Lactococcus, Oscillibacter, Parabacteroides, Phascolarctobacterium, Subdoligranulum, Akkermansia muciniphila, Anaerostipes hadrus, Lactobacillus, Roseburia, Anaerotruncus colihominis, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Christensenella minuta, Clostridium butyricum, Clostridium leptum, Coprococcus, Coprococcus eutactus, Lactococcus lactis, Oxalobacter formigenes, Roseburia faecis, Roseburia intestinalis, Roseburia inulinivorans* y cualquier combinación de las mismas.

Sistema de procesamiento de datos, programa informático y soporte legible por ordenador

En otro aspecto, la invención se refiere a un sistema de procesamiento de datos que comprende medios para llevar a cabo las etapas del método de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a un programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa se ejecuta en un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo las etapas del método de la invención.

El término ordenador debe interpretarse de manera no restrictiva, no solo como un ordenador personal, sino más bien como un conjunto de recursos computacionales capaces de llevar a cabo las instrucciones que constituyen el programa informático. Este es el caso, por ejemplo, de los modos de ejecución identificados "como servicio", tales como las plataformas de ejecución en la nube, por ejemplo, en las que la ejecución se realiza de forma remota. Este es también el caso de los terminales móviles conocidos como teléfonos inteligentes, que pueden identificarse como ordenadores capaces de ejecutar programas, normalmente denominados "aplicaciones" o "apps".

En otro aspecto, la invención se refiere a un soporte legible por ordenador que comprende instrucciones que, cuando se ejecutan en un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo las etapas del método de la invención.

Todos los términos y realizaciones descritos anteriormente en relación con la combinación de la invención son igualmente aplicables a estos aspectos de la invención.

Método para incrementar la riqueza del microbioma intestinal en un usuario y método para incrementar el contenido de un prebiótico en el microbioma intestinal en un usuario

También se describe un método no reivindicado para incrementar la riqueza del microbioma intestinal en un usuario, que comprende:
(i) seleccionar una dieta para el usuario mediante el método según el primer aspecto inventivo, y

(ii) administrar al usuario la dieta seleccionada en la etapa (i) durante un período de tiempo suficiente para producir un cambio en el microbioma intestinal.

También se describe un método no reivindicado para incrementar el contenido de un probiótico en el microbioma intestinal en un usuario, que comprende:
(i) seleccionar una dieta para el usuario mediante el método según el primer aspecto inventivo, en el que la segunda lista de bacterias proporcionada en la etapa b) consiste en una única bacteria que coincide con el probiótico cuyo contenido se desea incrementar, y
(ii) administrar al usuario la dieta seleccionada en la etapa (i) durante un período de tiempo suficiente para producir un cambio en el microbioma intestinal.

"Riqueza", en relación con el microbioma intestinal, tal como se emplea en el presente documento, se refiere al número total de especies bacterianas presentes en el microbioma intestinal.

"Incrementar", en relación con la riqueza o el contenido de un probiótico, tal como se emplea en el presente documento, indica que el nivel de una única bacteria, tras administrar la dieta seleccionada, es superior en comparación con el nivel de dicha bacteria antes de administrar la dieta seleccionada al sujeto. El nivel se considera incrementado cuando es al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 100 %, al menos un 110 %, al menos un 120 %, al menos un 130 %, al menos un 140 %, al menos un 150 %, o superior, respecto al nivel de dicha bacteria en el microbioma intestinal antes de administrar la dieta seleccionada.

El nivel de una bacteria concreta puede cuantificarse mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, contando el número total de unidades formadoras de colonias (UFC) crecidas en una placa de agar a partir de diluciones seriadas, expresado como UFC por gramo o mL de la muestra original. Esto proporciona una estimación del número de células presentes basada en una interpretación experta del número de colonias en una placa. Además, la cuantificación puede realizarse, por ejemplo, mediante PCR en tiempo real o citometría de flujo.

En una realización preferida, la bacteria se selecciona del grupo constituido por *Bacillus, Eubacterium rectale, Barnesiella, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus, Butyrivibrio, Lactobacillus brevis, Lachnospira, Lactobacillus delbrueckii, Leuconostoc, Lactobacillus casei, Oscillospira, Lactobacillus fermentum, Weisella, Lactobacillus paracasei, Bacillus subtilis, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium adolescentis, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus salivarius, Bifidobacterium longum, Leuconostoc mesenteroides, Collinsella aerofaciens, Roseburia hominis, Coprococcus catus, Roseburia inulinivorans, Enterococcus faecium, Selenomonas ruminantium, Eubacterium hallii, Streptococcus thermophilus, Anaerostipes, Anaerotruncus, Bacteroides, Butyricimonas, Gemmiger, Haemophilus, Lactococcus, Oscillibacter, Parabacteroides, Phascolarctobacterium, Subdoligranulum, Akkermansia muciniphila, Anaerostipes hadrus, Lactobacillus, Roseburia, Anaerotruncus colihominis, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Christensenella minuta, Clostridium butyricum, Clostridium leptum, Coprococcus, Coprococcus eutactus, Lactococcus lactis, Oxalobacter formigenes, Roseburia faecis, Roseburia intestinalis, Roseburia inulinivorans*.

"Período de tiempo suficiente", tal como se emplea en el presente documento, se refiere al período de tiempo suficiente para producir el efecto deseado, y vendrá determinado generalmente, entre otras causas, por las características de la propia dieta y por el efecto que se desee conseguir. El tiempo necesario para obtener un cambio en el microbioma intestinal también puede depender de una serie de factores, tales como, por ejemplo, la edad, el peso, el sexo o el estado de salud del usuario. Según la invención, el efecto deseado es un cambio en el microbioma intestinal.

"Un cambio en el microbioma intestinal", tal como se emplea en el presente documento, significa que el número de probióticos, o de un probiótico concreto, se incrementa en el microbioma intestinal.

Todos los términos y realizaciones descritos anteriormente en relación con la combinación de la invención son igualmente aplicables a estos aspectos de la invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben considerarse limitativos de la misma.

Material y métodos

1. Revisión bibliográfica

Los inventores han llevado a cabo una revisión sistemática para elegir los avances más significativos en bacterias a nivel de género y especie en asociación con prebióticos y componentes alimentarios en la literatura científica recogida en los repositorios Pubmed y Pubmed Central del NCBI (National Center of Biotechnology Information), tras buscar "gut microbiome" AND ("prebiotic" OR "probiotic"), publicados hasta marzo de 2021.

2. Casos de estudio

Se llevaron a cabo dos casos de estudio. El primero consiste en el análisis del microbioma intestinal y en la aplicación del método recomendador de alimentos (en particular, en forma de aplicación) en una voluntaria sana, de origen caucásico europeo, de 39 años de edad ("A food recommender system for a better gut microbiome balance." Artículo pendiente de publicación).

El segundo caso de estudio consiste en el análisis del microbioma intestinal antes y después del método recomendador de alimentos (en particular, en forma de aplicación) en una intervención dietética de 12 semanas. En este caso, la participante siguió una dieta occidental durante las 9 semanas previas a la intervención. La intervención dietética basada en el presente método recomendador de alimentos duró 12 semanas y estuvo supervisada por un profesional de la nutrición ("Second case study: precision nutrition-based practical dietary intervention." Incluido en el presente expediente).

2.1 Protección de datos personales y aprobación ética

Los participantes fueron debidamente informados acerca de los riesgos y beneficios, de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de la UE, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos), DO 2016 L 119/1. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Humanos de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) (M10_2018_039).

2.2 Análisis molecular

2.2.1. Muestreo

Las muestras de heces se recogieron entre las 7 y las 8 de la mañana, antes y después de las 12 semanas de intervención nutricional, mediante el kit de recogida de muestras de microbioma DANASTOOL de DANAGEN® (Barcelona, España), siguiendo las indicaciones del fabricante. Aunque la composición del microbioma se mantiene estable en el kit de recogida durante al menos un mes (datos no mostrados), las muestras se almacenaron a -80 ºC hasta la extracción del ADN.

2.2.2. Extracción y cuantificación del ADN

El ADN se extrajo utilizando el kit DANAGENE Microbiome Fecal DNA (Barcelona, España). La cuantificación del ADN se realizó mediante fluorometría (Qubit 2.0, Life Technologies, ThermoFisher Scientific, EE. UU.) utilizando el ensayo HS dsDNA Assay (ThermoFisher Scientific, EE. UU.) y mediante espectrofotometría (NanoDrop 2000c, ThermoFisher Scientific, EE. UU.).

2.2.3. Amplificación por PCR del gen ARNr 16S

La amplificación por PCR de los genes ARNr 16S de longitud completa (1500 pb) se llevó a cabo utilizando el kit 16S Barcoding Kit (SQK RAB204; Oxford Nanopore Technologies, Oxford, Reino Unido), que contiene el conjunto de cebadores 27F/1492R y LongAmp™ Taq 2× Master Mix (New England Biolabs, Ipswich, MA, EE. UU.). La amplificación se realizó utilizando un termociclador Applied Biosystems Veriti™ (Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) con las siguientes condiciones de PCR indicadas por el fabricante: desnaturalización inicial a 95 °C durante 3 min, 25 ciclos de 95 °C durante 20 s, 55 °C durante 30 s y 65 °C durante 2 min, seguidos de una extensión final a 65 °C durante 5 min (Kai, S. et al. Rapid bacterial identification by direct PCR amplification of 16S rRNA genes using the MinION™ nanopore sequencer. FEBS Open Bio 9, 548–557 (2019)).

2.2.4. Preparación de bibliotecas y secuenciación de los amplicones del gen ARNr 16S

Los productos de PCR se purificaron utilizando Clean NGS (CleanNA, PH Waddinxveen, Países Bajos) y se cuantificaron mediante fluorometría (Qubit 4.0, Life Technologies, ThermoFisher Scientific, EE. UU.) utilizando el ensayo HS dsDNA Assay (ThermoFisher Scientific, EE. UU.). Se emplearon un total de 100 ng de ADN para la preparación de la biblioteca, y la secuenciación MinION™ se realizó utilizando el secuenciador de nanoporos MinION, el adaptador Flongle ADP-FLG001 y el FLO-FLG001 (Oxford Nanopore Technologies, Reino Unido), según las instrucciones del fabricante.

2.3. Adquisición de datos y procesamiento bioinformático

El software minKNOW UI, versión 21.02.01 (Oxford Nanopore Technologies, Reino Unido), se utilizó para la adquisición de datos y la conversión (base-calling) de las lecturas de secuencia (es decir, datos FAST5) en archivos FASTQ mediante el pipeline Guppy versión 3.2.10 (Oxford Nanopore Technologies, Reino Unido). El flujo de trabajo de asignación de códigos de barras (Barcoding workflow) de la plataforma de análisis EPI2ME de Metrichor Ltd. (Oxford Nanopore

Technologies, Reino Unido) se utilizó para identificar las bacterias a nivel de género y especie. Para ello, los archivos fastq se cargaron en el flujo de trabajo 16S del agente de escritorio EPI2ME (Oxford Nanopore Technologies, Reino Unido), donde se llevó a cabo la clasificación en tiempo real utilizando la base de datos blast del gen ARNr 16S del NCBI. El blast se ejecutó con el parámetro max_target_seqs = 3 (que localiza los tres resultados estadísticamente significativos más relevantes). Todas las clasificaciones de lecturas se filtraron para una precisión >77 % y una cobertura >30 %, eliminando las alineaciones no específicas. Los resultados obtenidos se descargaron como un archivo de valores separados por comas (CSV). Los resultados del software interno se procesaron para evitar la infrarrepresentación de cada identificador taxonómico y convertir las lecturas en abundancia relativa según el número de copias del gen 16S estimado para cada bacteria, a partir de la base de datos rrnDB (Stoddard, S. F., Smith, B. J., Hein, R., Roller, B. R. K. & Schmidt, T. M. rrnDB: improved tools for interpreting rRNA gene abundance in bacteria and archaea and a new foundation for future development. Nucleic Acids Res 43, D593–D598 (2015)).

2.4 Estudio de ADN control para la determinación de la sensibilidad y la especificidad

Se utilizó el estándar ZymoBIOMICS gut Microbiome Standard (Zymo Research, Irvine, CA) como ADN control, analizado por duplicado siguiendo la misma metodología de laboratorio que la del caso de estudio, con el fin de determinar la sensibilidad y la especificidad del análisis molecular.

3. Análisis previo y posterior a la invención

La riqueza del microbioma intestinal de las muestras previas y posteriores a la intervención nutricional se midió contando el número de especies diferentes y calculando el Índice de Margalef (R):

$$R = \frac{S-1}{ln(n)} \quad \text{donde} \quad \begin{cases} S = \text{número de especies} \\ n = \text{número de individuos observados} \end{cases}$$

También se midió el número de individuos y la abundancia relativa de las especies.

Ejemplo 1 — Metodología

En primer lugar, el método estima la contribución de los ingredientes alimentarios a la mejora de cada bacteria en una escala de 0 a 1 (es decir, ningún ingrediente o grupo de ingredientes puede tener una influencia mayor que uno sobre una determinada bacteria).

Para ello, el método se basa en dos indicadores:

- cuando la asociación está avalada directamente por la comunidad científica, el método otorga el valor máximo al par (alimento, bacteria) correspondiente;
- cuando no existe evidencia directa, la intensidad de la asociación entre una bacteria B y un ingrediente alimentario F se calcula a través de los prebióticos que contiene F y que consume B (de nuevo, según la evidencia científica).

Más concretamente:

- si F y B contienen todos los prebióticos empleados en el estudio, el valor asignado al par (F, B) es 1. Esta elección se basa en las siguientes razones principales:

1) la evidencia científica relativa a las asociaciones entre el microbioma y la nutrición está creciendo exponencialmente en los últimos años, descubriéndose continuamente nuevas conexiones entre bacterias específicas y componentes prebióticos; así, con el fin de minimizar el error derivado de interacciones aún no descubiertas, el algoritmo tiene en cuenta todos los prebióticos incluidos en el estudio y no solo aquellos que están actualmente asociados con las bacterias;

2) resulta útil que los valores de esta función sean comparables en todo el espectro de bacterias (es decir, un alimento que comparte el mismo número de prebióticos con dos bacterias diferentes debería tener el mismo valor).

- Si F no contiene ninguno de los prebióticos que consume B, el valor correspondiente es cero.

- En todos los demás casos, el valor crece logarítmicamente con el número de prebióticos que consume B y que contiene F. Es decir, sus valores se corresponden con las sumas parciales de la serie armónica:

$$1 + \frac{1}{2} + \frac{1}{3} + \cdots$$

Como se ha mencionado anteriormente, según la evidencia científica actual relativa a la cantidad de prebióticos en cada componente alimentario y al efecto en el crecimiento bacteriano intestinal, los prebióticos se clasifican en cada alimento como "promotores de crecimiento alto" o "promotores de crecimiento bajo", con el fin de ajustar la fórmula a las interacciones reales en el microbioma intestinal.

La función que cuantifica la influencia de un alimento dado (en función de su número y tipo de prebióticos) sobre el crecimiento de bacterias específicas tiene la siguiente forma:

$$F(n) = \begin{cases} 0, & si\ n = 0 \\ \frac{1}{2}, & si\ n = \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} + w\sum_{i=2}^{2n}\frac{1}{i}, & en\ caso\ contrario \end{cases}$$

donde N es el número total de prebióticos considerados en el estudio,
$w = \frac{1}{2} / \left(\sum_{i=2}^{2N}\frac{1}{i}\right)$

es un coeficiente que se calculó de manera que F(N) = 1, n = 1/2 corresponde a un promotor de crecimiento bajo y n = 1 a un promotor de crecimiento alto. De este modo, se obtiene la siguiente progresión:

$F(0{,}5) = 0{,}5$
$F(1) = F(0{,}5) + \frac{w}{2}$
$F(1{,}5) = F(1) + \frac{w}{3}$
…
$F(N) = F(N-1) + \frac{w}{2N}$

Es decir, con un prebiótico que es un promotor de crecimiento bajo, el valor esperado que cuantifica la influencia de ese nutriente o alimento sobre un microorganismo diana determinado es F(0,5) = 0,5. Con dos prebióticos de este tipo (o, de forma equivalente, un promotor de crecimiento alto), el valor es F(1); con uno "bajo" y uno "alto", se obtuvo un valor de F(1,5), y así sucesivamente. El máximo, F(N) = 1, se alcanza cuando el alimento contiene N prebióticos que son promotores de crecimiento alto para dicha bacteria.

A continuación, cada alimento F se representa mediante un vector de Nb dimensiones, donde B_1, B_2, …, B_{Nb} son los microorganismos objeto de estudio. El valor $F(n_{ij})$ de la j-ésima componente de este vector se calcula utilizando n_{ij}, el tamaño del conjunto de prebióticos que F y B_j tienen en común. Nótese que un prebiótico que es un promotor de crecimiento alto para F suma 1 a este tamaño, mientras que un promotor de crecimiento bajo solo suma 0,5.

Este cálculo no se limita a un único alimento. Para evaluar la contribución de un conjunto de alimentos, el método considera la unión de los prebióticos que contiene cada alimento individual y que consume la bacteria B, tomando siempre los valores más altos de intensidad de asociación para un prebiótico dado (si el prebiótico es un promotor de crecimiento alto en al menos un alimento, se contará como promotor de crecimiento alto; en caso contrario, su contribución será la de un promotor de crecimiento bajo).

Una vez que los inventores han cuantificado en qué medida cada alimento (o conjunto de alimentos) contribuye a mejorar una determinada bacteria de la que carece el microbioma de un usuario (o que solo posee en pequeña cantidad), el método calcula la contribución total de cada alimento (o conjunto de alimentos) al microbioma del usuario simplemente sumando todas estas cantidades. La clasificación de los alimentos vendrá determinada por este valor total: cuanto mayor sea el valor, mejor será el alimento, en el sentido de que cubre un rango más amplio de bacterias. Así, puede visualizarse tanto el efecto individual como el efecto acumulado total de los k principales ingredientes alimentarios (en la Figura 3 se muestra un ejemplo).

Volviendo al problema original que aborda este enfoque: ¿qué debe comer un usuario para obtener el mejor resultado? El método constituye una forma de evaluar la contribución de un determinado plato a la salud general del usuario en función de sus ingredientes. Además, este procedimiento puede aplicarse a cualquier conjunto de bacterias diana, de modo que el método puede especializar la búsqueda utilizando como diana únicamente aquellas que tienen el impacto que se persigue (control del peso, equilibrio emocional, salud intestinal, aumento de la tasa metabólica, ingesta energética, etc.).

Pero, en primer lugar, ¿cómo elegimos qué alimentos deben combinarse en este plato perfecto? Como se ha mencionado anteriormente, se trata de un problema computacionalmente costoso de resolver. Así pues, en lugar de buscar el MEJOR plato, el método propone conformarse con aquellos platos que alimentan al mayor número posible de bacterias, haciendo uso de técnicas conocidas de minería de datos. Esto permite la diversidad en la ingesta diaria de alimentos del usuario sin comprometer en exceso los efectos que tiene sobre su microbioma.

Así, tomando como entradas los vectores correspondientes a cada alimento, el método emplea un método de agrupamiento jerárquico aglomerativo (ascendente) denominado UPGMA (método de agrupamiento por pares no ponderado basado en la media aritmética).

Otra ventaja de emplear este método es su complejidad temporal. Una implementación trivial del algoritmo para construir el árbol UPGMA tiene una complejidad temporal de $O(n^3)$, y el uso de un montículo (*heap*) para cada clúster, con el fin de mantener sus distancias respecto a los demás clústeres, reduce su tiempo a $O(n^2 \log n)$.

Ejemplo 2 — Primer caso de estudio

El método recomendador de alimentos se puso a prueba en un caso de estudio real. Se seleccionó un conjunto de 104 bacterias diana, de las cuales 34 (recogidas en la Tabla II) resultaron estar ausentes o presentes en cantidades insuficientes en el banco de pruebas.

Tabla II

Bacterias diana

Bacillus	Eubacterium rectale
Barnesiella	Faecalibacterium prausnitzii
Bifidobacterium	Lactobacillus acidophilus
Butyrivibrio	Lactobacillus brevis
Lachnospira	Lactobacillus delbrueckii
Leuconostoc	Lactobacillus casei
Oscillospira	Lactobacillus fermentum
Weisella	Lactobacillus paracasei
Bacillus subtilis	Lactobacillus plantarum
Bifidobacterium adolescentis	Lactobacillus reuteri
Bifidobacterium animalis	Lactobacillus rhamnosus
Bifidobacterium bifidum	Lactobacillus salivarius
Bifidobacterium longum	Leuconostoc mesenteroides
Collinsella aerofaciens	Roseburia hominis
Coprococcus catus	Roseburia inulinivorans
Enterococcus faecium	Selenomonas ruminantium
Eubacterium hallii	Streptococcus thermophilus

La metodología implementa de forma progresiva los nuevos avances en la asociación entre el microbioma intestinal, los prebióticos, los probióticos y los componentes alimentarios. En este estudio se eligieron los 16 componentes prebióticos más representados en la literatura científica recogida en los repositorios Pubmed y Pubmed Central del NCBI (National Center of Biotechnology Information), tras buscar "gut microbiome" AND ("prebiotic" OR "probiotic"), publicados hasta agosto de 2020.

El conjunto de prebióticos considerado incluyó las siguientes especies: xilooligosacáridos (XOS), almidón resistente, fructooligosacáridos (FOS), inulina, pectina, polifenoles, resveratrol, quercetina, rafinosa, arabinoxilano (AX), oligosacáridos de arabinoxilano (AXOS), arabinogalactanos, galacto-oligosacáridos (GOS), betaglucanos, triptófano y mananooligosacáridos (MOS).

Como puede apreciarse en la gráfica de la función (Figura 2), el valor máximo de F se alcanza cuando un (grupo de) ingrediente(s) alimentario(s) contiene los 16 prebióticos como promotores de crecimiento alto.

En el estudio se consideraron más de cien ingredientes o alimentos (véase la Tabla III), y los tres alimentos más completos para este conjunto de bacterias diana resultaron ser la avena (con una contribución total de 24,47 puntos, cubriendo así el 71,97 % del conjunto total), la cebada y la alcachofa.

Tabla III

Conjunto de alimentos considerados en el estudio

Baya de juçara (huasaí)	Algas pardas	Maiz	Avellanas	Cebolla	Bonito
Agave	Coles de Bruselas	Salvado maiz	Miel	Maracuya	Espino amarillo
Almendras	Trigo sarraceno	Pepino	Hypericum perforatum	Cacahuetes	Sesamo (ajonjolí)
Amaranto	Alcaparras	Curcuma longa (curcuma)	Arroz integral	Pera	Sorgo
Manzanas	Zanahorias	Chocolate negro	Alcachofa Jerusalén	Pimientos	Salvad sorgo
Albaricoque	Anacardos	Datil	Kiwi	Piña	Soja
Alcachofa	Mandioca (yuca)	Echinacea purpurea	Té kuding	Pistacho	Espelta
Espárragos	Coliflor	Huevo (yema)	Alerce	Platanos verdes (de cocinar)	Espinaca
Aguacate	Apio	Berenjena	Puerro	Ciruelas	Alga espirulina (azul)

Brotes de bambú	Queso	Endivias	Lentejas	Granadas	Fresas
Platanos	Cerezas	Feijoa (Acca sellowiana)	Longan	Patata	Caña de azucar
Salvado cebada	Castañas	Leche de soja fermentada	Semillas de loto	Calabaza	Girasol
Cebada	Semillas de Chia	Higos	Mango	Membrillo	Batata
Cerveza	Pollo	Ajo	Leche	Quinoa	Boniato
Levadura cerveza	Garbanzos	Ginkgo biloba	Mijo	Rábanos	Tomate
Remolacha	Achicoria (raiz)	Bayas de Goji	Salvado mijo	Frambuesas	Atún
Té negro	Cítricos (cascara y pulpa)	Grosellas	Setas-hongos	Vino tinto	Pavo
Moras	Cacao en polvo	Uvas	Salvado avena	Salvado arroz	Nueces
Arándanos	Coco	Té verde	Avena	Centeno	Berros
Habas	Codonopsis pilosula	Judias	Aceite de oliva	Salvado centeno	Trigo
Brócoli	Café	Guisantes	Aceitunas	Salmón	Salvado trigo
Altramuces	Yacon	Ñame			

En la Figura 3 se muestran los 20 primeros nutrientes de la clasificación (en orden decreciente de importancia) con su efecto individual, junto con el efecto acumulado de los k primeros elementos (con k en el intervalo 1, 2, …, 20).

Consideremos ahora el vector de 34 dimensiones de la alcachofa (aquí solo se indican, a modo ilustrativo, su primer y su último elemento): (0,00; 0,58; 1,00; 0,71; 0,50; 0,00; …; 0,71). Su cuarta componente (correspondiente a Butyrivibrio) tiene un valor de 0,71, ya que, de los cinco prebióticos que ayudan a su crecimiento (XOS, ALMIDÓN RESISTENTE, FOS, INULINA, PECTINA), la alcachofa contiene un promotor de crecimiento bajo (PECTINA) y dos promotores de crecimiento alto (FOS, INULINA).

Así, este valor viene dado por:

$$F(2 * 1 + 1 * 0.5) = F(2.5)$$
$$\frac{1}{2} + w * \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{3} + \frac{1}{4} + \frac{1}{5}\right)$$

El valor 1 asignado a la tercera componente del vector (Bifidobacterium) se basa en Z. Zeaiter, M. E. et al., BioMed Research International, vol. 2019, que halla una asociación directa entre esta bacteria y la alcachofa.

La sexta componente (Leuconostoc) tiene un valor de 0, porque el único prebiótico que promueve su crecimiento, la RAFINOSA, no está presente en la alcachofa. Por tanto, cualquier nutriente que contenga este prebiótico (como las habas) constituiría una muy buena forma de complementar su influencia sobre el microbioma. Y esto se refleja en los números: el efecto acumulado de la alcachofa y las habas es del 75,72 %, un incremento de más del 10 % respecto a sus contribuciones individuales (alcachofa sola, 65,39 %; habas solas, 51,93 %).

Veamos ahora cómo pueden combinarse estos ingredientes para obtener el mejor resultado. El algoritmo UPGMA se aplica a los 60 alimentos mejor clasificados (aproximadamente la mitad de todos los tipos de alimentos investigados), obteniéndose el dendrograma representado en la Figura 4. Estos primeros 60 elementos ya cubren el 93,09 % del conjunto diana, mientras que utilizar los 129 alimentos solo garantiza una cobertura del 94,63 % (es decir, un aumento de apenas 1,54 puntos porcentuales).

Según dónde se trace la línea, esta representación permite distinguir tantos grupos como se desee. En este ejemplo, pueden diferenciarse seis clústeres con una distancia intercluster de, como máximo, 1,9. Nótese que uno de los grupos contiene un único elemento (el vino tinto) y que aquellos elementos que son "idénticos" pueden distinguirse claramente en función de su contribución a este conjunto diana (por ejemplo, la batata y el boniato, para los que en realidad solo existe un término en inglés, y las coles de Bruselas con la coliflor). Algunos ejemplos menos evidentes son el huasaí con el aceite de oliva, o el apio con las ciruelas. Consumir un plato que contenga un ingrediente de cada uno de los seis grupos maximiza el efecto de nuestra ingesta de alimentos sobre nuestro microbioma. Para poner a prueba esta hipótesis, los inventores diseñaron los dos experimentos siguientes. En el primero, se seleccionaron aleatoriamente seis de los 60 alimentos posibles y se calculó el efecto acumulado total de estos seis alimentos. Esto se repitió 10, 100, 1000, 10000 y 100000 veces, respectivamente, y se registraron el efecto acumulado total medio y el tiempo empleado en realizar cada una de esas pruebas. En el segundo experimento, se seleccionó un elemento de cada uno de los seis grupos disponibles y se realizó el mismo número de repeticiones que en el primer experimento.

Puede observarse que, en promedio, el efecto acumulado total de la selección "guiada" (la que tiene en cuenta los grupos) presenta un incremento de 3 puntos porcentuales o más en las cinco pruebas realizadas. Por tanto, puede afirmarse con seguridad que basar una dieta en platos que combinan ingredientes alimentarios de distintas categorías resulta más beneficioso para la salud.

Nótese que determinar el "plato perfecto de seis ingredientes" (aquel que obtiene los máximos beneficios con exactamente seis ingredientes) es computacionalmente complejo, ya que exige analizar 50063860 posibilidades (recuérdese que nos limitamos a los 60 mejores alimentos). Por otro lado, obtener la mejor selección "guiada" (110250 posibilidades) llevó 74,46 segundos.

Esta última cubre ya el 86,78 % del conjunto diana, solo dos puntos porcentuales menos que la óptima, que cubre el 89,04 % y cuyo cálculo llevó 8 horas y 26 minutos. Sin olvidar que, aunque no se encuentre cuál es esa combinación perfecta, comer lo mismo todos los días no es razonable. En su lugar, el método y sistema recomendador proporcionan una forma sencilla de elegir entre una amplia variedad de combinaciones suficientemente buenas.

Cabe destacar que este análisis puede realizarse para cualquier subgrupo de alimentos (por ejemplo, incluyendo únicamente aquellos que una persona consume habitualmente).

Así pues, los efectos a medio plazo de basar una dieta en las indicaciones proporcionadas por la presente metodología son prometedores. En un caso de estudio, tras un período de tres meses consumiendo principalmente alimentos elegidos por nuestro sistema, el estado de la composición del microbioma mejoró significativamente en cuanto a la disbiosis específica descrita para fenotipos tales como la depresión y la producción de compuestos antiinflamatorios (butirato y propionato).

Este tipo de estrategias presentan la ventaja de basarse en recursos más accesibles, tales como la selección de componentes alimentarios y los hábitos de vida, en comparación con metodologías basadas en cirugías y fármacos. Todo ello puede resultar especialmente esencial en un contexto de pandemia de COVID-19, en el que los recursos clínicos, en particular los presenciales, son limitados. Además, implica un cambio de paradigma en la relación entre el paciente y la medicina. Promueve el cambio desde una actitud relativamente pasiva o expectante hacia una actitud activa y autorresponsable. Desde la posición de esperar un donante o una cirugía hacia un enfoque proactivo basado en la práctica de la nutrición de precisión y en la adquisición de hábitos de vida saludables para mejorar el equilibrio del microbioma.

Ejemplo 2 —Intervención dietética práctica basada en nutrición de precisión

El método recomendador de alimentos se puso a prueba en un segundo caso de estudio real. En este caso, se seleccionó un conjunto de 37 bacterias diana, de las cuales 24 (recogidas en la Tabla IV) resultaron estar ausentes en nuestro banco de pruebas.

NCBI Taxid	Taxón	Nivel taxonómico	Abund. rel. (%) pre	Abund. rel. (%) post	Permeabilidad intestinal	Enfermedad inflamatoria	Obesidad	Diabetes tipo II	Artritis reumatoide	Hipercolesterolemia	Cálculos renales	Probióticos	Producción de butirato	Producción de propionato	Vitaminas	Neurotransmisores
207244	*Anaerostipes*	Género	0,10	0,09												
244127	*Anaerotruncus*	Género	0	0,14												
816	*Bacteroides*	Género	1,02	0,61							*					
397864	*Barnesiella*	Género	0,05	0,01												
574697	*Butyricimonas*	Género	0,03	0,01												
33042	*Coprococcus*	Género	0	1,30												

1730	*Eubacterium*	Género	0	0,89												
216851	*Faecalibacterium*	Género	0	59,39												
204475	*Gemmiger*	Género	0	4,62												
724	*Haemophilus*	Género	0,36	0,04												
28050	*Lachnospira*	Género	0	0,37												
1578	*Lactobacillus*	Género	0	0,56												
1357	*Lactococcus*	Género	0	0,01												
459786	*Oscillibacter*	Género	2,17	3,19												
375288	*Parabacteroides*	Género	0,17	0,07												
33024	*Phascolarctobacterium*	Género	0	0,01												
841	*Roseburia*	Género	3,96	1,38												
292632	*Subdoligranulum*	Género	0	0,07												
239935	*Akkermansia muciniphila*	Especie	0	0,05												
649756	*Anaerostipes hadrus*	Especie	0,10	0,09												
169435	*Anaerotruncus colihominis*	Especie	0	0,04												
820	*Bacteroides uniformis*	Especie	0,18	0,9												
821	*Bacteroides vulgatus*	Especie	0,33	0,08												
626937	*Christensenella minuta*	Especie	0,03	0,18												
1492	*Clostridium butyricum*	Especie	0	0												
1535	*Clostridium leptum*	Especie	0	0,06												
116085	*Coprococcus catus*	Especie	0	0,07												
33043	*Coprococcus eutactus*	Especie	0	1,13												
39488	*Eubacterium hallii*	Especie	0	0,07												
39491	*Eubacterium rectale*	Especie	0	0,91												
853	*Faecalibacterium prausnitzii*	Especie	0	59,39												
1358	*Lactococcus lactis*	Especie	0	0												
847	*Oxalobacter formigenes*	Especie	0	0,02												
301302	*Roseburia faecis*	Especie	0,83	0,61												
301301	*Roseburia hominis*	Especie	0,87	0,32												
166486	*Roseburia intestinalis*	Especie	1,54	0,19												
360807	*Roseburia inulinivorans*	Especie	0,73	0,26												

Tabla IV. Abundancia relativa (%) de las bacterias diana antes y después de la intervención dietética, según el presente método recomendador de alimentos. Las casillas sombreadas indican los fenotipos en los que la mayor abundancia relativa de cada taxón se ha asociado con efectos positivos/protectores. El asterisco indica que se ha descrito previamente una abundancia relativa de Bacteroides significativamente mayor en pacientes con enfermedad de cálculos renales frente al grupo control (34,9 % frente a 10,2 %) (Jm, S. et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. Urolithiasis 44, (2016).)

La presente metodología implementa de forma progresiva los nuevos avances en la asociación entre el microbioma intestinal, los prebióticos, los probióticos y los componentes alimentarios. Los resultados aquí mostrados han utilizado los 18 componentes prebióticos más representados en la literatura científica recogida en los repositorios Pubmed y Pubmed Central del NCBI (National Center of Biotechnology Information). El conjunto de prebióticos considerado incluyó las siguientes especies: xilooligosacáridos (XOS), almidón resistente, fructooligosacáridos (FOS), inulina, pectina, resveratrol, quercetina, rafinosa, arabinoxilano (AX), oligosacáridos de arabinoxilano (AXOS), arabinogalactanos, galacto-oligosacáridos (GOS), betaglucanos, lignanos, elagitaninos, curcumina, antocianinas e isoflavonas. Como puede apreciarse en la gráfica de la función (Figura 5), el valor máximo de F se alcanza cuando un (grupo de) ingrediente(s) alimentario(s) contiene los 18 prebióticos como promotores de crecimiento alto. La metodología aplicada fue similar a la descrita en el primer caso de estudio.

Los efectos a medio plazo de basar una dieta en las indicaciones proporcionadas por la presente metodología son prometedores. Por ejemplo, en un caso de estudio, tras un período de 12 semanas de intervención dietética de nutrición de precisión basada en este método recomendador de alimentos, el estado de la composición del microbioma mejoró significativamente en cuanto al estado general del microbioma, las bacterias diana seleccionadas, y la disbiosis específica descrita para fenotipos relacionados con la salud intestinal y/o con la susceptibilidad a enfermedades concretas.

Los resultados de la secuenciación de las muestras previas y posteriores mostraron características técnicas similares en cuanto al número total de lecturas (30656 frente a 31644), lecturas clasificables por taxid (30217 frente a 30275), y sensibilidad mínima de detección de abundancia relativa (0,00014 % frente a 0,00015 %).

Para garantizar una determinación cualitativa y cuantitativa fiable de la composición del microbioma antes y después de la intervención, se llevó a cabo un ensayo de sensibilidad y especificidad mediante el análisis de 2 réplicas del estándar Zymo, siguiendo la misma metodología de laboratorio empleada en las muestras problema.

Tras este procedimiento, se determinó que la sensibilidad fiable de detección del microbioma se sitúa en una abundancia relativa del 0,01 %, con un intervalo de confianza del 95 %. Por tanto, solo deben considerarse en la interpretación de los resultados las bacterias detectadas por encima de este umbral (Tabla IV).

Tras la intervención, se detectaron por primera vez 20 nuevas bacterias diana seleccionadas (10 a nivel de género y 10 a nivel de especie), 16 se mantuvieron presentes (8 a nivel de género y 8 a nivel de especie), y 2 permanecieron ausentes o no detectables por encima del umbral de sensibilidad fiable (ninguna a nivel de género y 2 a nivel de especie), Clostridium butyricum y Lactococcus lactis. Cabe destacar que ninguna de las bacterias diana se perdió por debajo de este umbral tras la intervención nutricional.

Los efectos a medio plazo de basar una dieta en las indicaciones proporcionadas por este método recomendador de alimentos son prometedores. Por ejemplo, en un caso de estudio, tras un período de 12 semanas consumiendo principalmente alimentos elegidos mediante el método, el estado de la composición del microbioma mejoró significativamente en cuanto a: 1) el estado general del microbioma, 2) las bacterias diana seleccionadas, y 3) la disbiosis fenotípica específica relacionada con la salud intestinal y/o con la susceptibilidad a enfermedades concretas.

Desde la perspectiva del estado general del microbioma, se observó una mejora en cuanto al aumento de la biodiversidad y la riqueza de especies. El aumento de la biodiversidad puede influir positivamente en las funciones del ecosistema. En el presente caso de estudio, la diversidad aumentó de manera significativa, pasando el índice de biodiversidad de Margalef de 15,43 inicialmente a 36,34. Asimismo, se evaluó una mejora significativa del 119,9 % en la riqueza de especies, pasando de 166 a 365 especies. En general, en ecología, una mayor diversidad en el microbioma intestinal se ha relacionado ampliamente con un mejor estado de salud, asumiendo que implica una mayor riqueza génica y, por tanto, un mayor potencial alostático para tolerar y sobrevivir frente a factores disruptivos específicos con el mínimo desgaste del organismo.

Desde la perspectiva de las bacterias diana seleccionadas, se detectó una mejora significativa tanto a nivel de género (del 43,24 % al 94,59 %) como a nivel de especie (del 44,44 % al 100 %), en aquellos taxones relacionados específicamente con un efecto protector frente a la permeabilidad intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes de tipo II, la artritis reumatoide, la hipercolesterolemia y los cálculos renales.

Como se indica en la Tabla IV, se ha descrito previamente una abundancia relativa de Bacteroides 1,3 veces mayor en pacientes con enfermedad de cálculos renales frente al grupo control. Sin embargo, tras la intervención nutricional, la abundancia relativa de Bacteroides se mantuvo en torno al 1 %, similar a la descrita en una población sana. Además, la

presencia de Bacteroides se ha asociado con un efecto protector frente a la enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, la diabetes de tipo II, la artritis reumatoide y la hipercolesterolemia.

Es fundamental destacar la mejora detectada tras la intervención nutricional en las bacterias diana en relación con la producción de ácidos grasos de cadena corta tales como el butirato y el propionato, debido a su papel fundamental en la capacidad de respuesta antiinflamatoria y en la salud en general.

Asimismo, se detectó una mejora en la composición de bacterias probióticas, especialmente en las denominadas "probióticos de nueva generación", debido al reciente descubrimiento de su importancia para el estado de salud humano. Este es el caso de Akkermansia muciniphila y Eubacterium hallii, que solo se detectaron por encima del umbral de sensibilidad fiable (0,05 % y 0,06 %, respectivamente) tras la implementación del método recomendador de alimentos. En este contexto, el caso de Faecalibacterium prausnitzii no es detectable antes de la intervención y muestra una abundancia relativa del 59,39 % tras esta intervención. Esta bacteria es una de las principales productoras de butirato y se considera uno de los probióticos de nueva generación más críticos. Además, cabe destacar que Faecalibacterium prausnitzii, a diferencia de otros productores de butirato, utiliza como sustratos la inulina y la pectina, ambos presentes en el elemento específico seleccionado en este caso por el método recomendador de alimentos.

Varias de estas bacterias diana contribuyen a proteger la permeabilidad intestinal de la siguiente manera coordinada. En primer lugar, *Akkermansia muciniphila* ejerce una actividad mucolítica, degradando el moco del huésped y generando distintos sustratos. En segundo lugar, estos se utilizan a continuación como fuente de energía para bacterias no degradadoras de moco con funciones protectoras de la barrera epitelial intestinal, tales como *Faecalibacterium prausnitzii* o *Eubacterium hallii*.

Por otro lado, en el presente estudio se ha observado una mejora en el microbioma asociado a la regulación de vitaminas tales como B1, B2, B9, B12 y K2. Esto se produjo específicamente en relación con los géneros *Lactococcus* y *Lactobacillus*, ambos detectados únicamente después de la intervención nutricional. Además, la presencia en el microbioma intestinal de diferentes bacterias como las del género Lactobacillus se ha asociado previamente con una adecuada regulación de neurotransmisores tales como la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico, la acetilcolina y la dopamina.

En conclusión, este caso de estudio constituye un ejemplo de los efectos positivos a medio plazo del método recomendador de alimentos en la mejora del estado general del microbioma, la abundancia relativa de las bacterias diana seleccionadas, y en relación con diversas disbiosis fenotípicas intestinales relacionadas con la salud intestinal.

REIVINDICACIONES

1.- Método implementado por ordenador (100) para diseñar una dieta para un usuario, comprendiendo el método las siguientes etapas:
a) acceder (110) a una base de datos (1), comprendiendo la base de datos:
- una lista de alimentos, comprendiendo cada alimento al menos un prebiótico alimentario, FP;
- una primera lista de especies bacterianas que se encuentran habitualmente en el microbioma intestinal de sujetos de la especie a la que pertenece el usuario;
- una lista de al menos un prebiótico bacteriano, BP, consumido por cada bacteria de la primera lista de especies bacterianas; y
b) proporcionar (120) una segunda lista de bacterias que comprende las bacterias ausentes del microbioma intestinal del usuario y/o las bacterias presentes en baja cantidad en el microbioma intestinal del usuario; y
c) seleccionar (130) un alimento, F; y
para cada bacteria, B_i, de la segunda lista de bacterias; donde i es un índice de 1 al número de bacterias de dicha segunda lista:
I. obtener (150), a partir de la base de datos, la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP consumido por la bacteria B_i; y
II. comparar (160) el al menos un prebiótico alimentario FP del alimento F con la lista de al menos un prebiótico bacteriano BP, de modo que:
i. si el al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde totalmente con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar (170) al alimento F un valor máximo predefinido; o
ii. si ninguno de los al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar (180) al alimento F un valor mínimo predefinido; o
iii. si un subconjunto del al menos un prebiótico alimentario FP se corresponde con el al menos un prebiótico bacteriano BP de la lista, asignar (190) al alimento F un valor dado por una suma parcial de una serie armónica; siendo el número de elementos de la serie armónica igual al número de prebióticos alimentarios del subconjunto;
d) generar (200) un vector de promoción del crecimiento para el alimento F, en el que cada elemento del vector es el valor asignado al alimento F para cada bacteria Bi de la segunda lista de bacterias;
e) repetir (210) las etapas anteriores para una pluralidad de alimentos;
f) calcular (220), para cada alimento, la suma de los elementos de su vector de promoción del crecimiento;
g) generar (230) una clasificación de los alimentos, desde el alimento con la suma más alta de los elementos de su vector de promoción del crecimiento hasta el alimento con la suma más baja de los elementos de su vector de promoción del crecimiento;
h) diseñar (240) la dieta de manera que comprenda el alimento o los alimentos de la primera o primeras posiciones de la clasificación, siendo predefinido el número total de alimentos de la dieta.

2.- Método implementado por ordenador según la reivindicación 1, en el que la base de datos comprende además una lista de al menos un alimento consumido por al menos una de las bacterias de la primera lista de especies bacterianas; y en el que el método comprende además las siguientes subetapas, llevándose a cabo dichas subetapas antes de la etapa c.I):
c1) obtener (140), a partir de la base de datos, la lista de al menos un alimento consumido por la bacteria Bi, en su caso;
c2) si el alimento F está comprendido en la lista de al menos un alimento consumido por la bacteria B_i, asignar (141) al alimento F un valor máximo predefinido; o
c3) si el alimento F no está comprendido en la lista de al menos un alimento consumido por la bacteria B_i, o si no hay una lista de al menos un alimento consumido por la bacteria B_i en la base de datos, pasar a la etapa c.I) del método.

3.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base de datos comprende además una variable que define, para cada prebiótico bacteriano BP, su capacidad para promover el crecimiento en el intestino de cada bacteria de la primera lista; y en el que el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se basa además en dicha variable.

4.- Método implementado por ordenador según la reivindicación 3, en el que la variable es una variable binaria que puede tener un primer valor que indica que el prebiótico bacteriano BP es un promotor de crecimiento alto para la bacteria, o un segundo valor que indica que el BP es un promotor de crecimiento bajo para la bacteria.

5.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base de datos comprende además la cantidad en la que cada prebiótico alimentario, FP, está presente en cada alimento; y en el que el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se basa además en dichas cantidades en las que el al menos un prebiótico alimentario FP está presente en dicho alimento F.

6.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el valor asignado al alimento F en la etapa c.II.iii) se determina según la siguiente ecuación:

$$Valor_alimento(n) = \begin{cases} 0, & si\ n = 0 \\ \frac{1}{2} * valor\ máximo\ predefinido, & si\ n = \frac{1}{2} \\ \left(\frac{1}{2} + w\sum_{i=2}^{2n}\frac{1}{i}\right) * valor\ máximo\ predefinido, & en\ caso\ contrario \end{cases}$$

donde w es un coeficiente calculado como sigue:

$$w = \frac{1}{2} / \left(\sum_{i=2}^{2N}\frac{1}{i}\right)$$

siendo N el número total de prebióticos bacterianos contenidos en la base de datos y $n = \frac{1}{2} * n_l + 1 * n_h$, donde n_l es el número de prebióticos promotores de crecimiento bajo y n_h el número de prebióticos promotores de crecimiento alto, donde:
un prebiótico promotor de crecimiento bajo es un prebiótico alimentario que está presente en el alimento F en una cantidad inferior a un primer umbral predefinido, y/o un prebiótico alimentario para el cual la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria Bi en el microbioma intestinal es inferior a un segundo umbral predefinido; y
un prebiótico promotor de crecimiento alto es un prebiótico alimentario que está presente en el alimento F en una cantidad superior o igual al primer umbral predefinido, y/o un prebiótico alimentario para el cual la variable que define su capacidad para promover el crecimiento de la bacteria Bi en el microbioma intestinal es superior o igual al segundo umbral predefinido.

7.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo el método además las siguientes subetapas:
h1) calcular (241) la distancia euclidiana entre el vector de promoción del crecimiento del alimento o alimentos de la dieta y cada uno de los vectores de promoción del crecimiento de los demás alimentos, en su caso;
h2) diseñar (242) la dieta de modo que comprenda además los alimentos para los cuales las distancias estimadas son las mayores, siendo predeterminado el número total de alimentos de la dieta.

8.- Método implementado por ordenador según la reivindicación anterior, en el que la estimación de las distancias euclidianas de la subetapa h1) se realiza utilizando un método de agrupamiento jerárquico aglomerativo.

9.- Método implementado por ordenador según la reivindicación anterior, en el que el método de agrupamiento jerárquico aglomerativo es un método de agrupamiento por pares no ponderado basado en la media aritmética (UPGMA).

10.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el valor asignado a cada alimento se normaliza entre cero y uno.

11.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los alimentos se seleccionan de un grupo constituido por huasaí, algas pardas, maíz, avellanas, cebolla, sarda, agave, coles de Bruselas, salvado de maíz, miel, fruta de la pasión, espino amarillo, almendras, trigo sarraceno, pepino, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), cacahuetes, sésamo, amaranto, alcaparras, cúrcuma (Curcuma longa), arroz integral, pera, sorgo, manzanas, zanahorias, chocolate negro, tupinambo, pimientos, salvado de sorgo, albaricoque, anacardo, dátil, kiwi, piña, soja, alcachofa, mandioca, equinácea (Echinacea purpurea), té Kuding, pistacho, espelta, espárrago, coliflor, huevo, alerce, plátano macho, espinacas, aguacate, apio, berenjena, puerro, ciruelas, alga espirulina, brotes de bambú, queso, endivias, lentejas, granada, fresas, plátanos, cerezas, feijoa, longan, patata, caña de azúcar, cebada, castañas, leche de soja fermentada, semillas de loto, calabaza, girasol, salvado de cebada, semillas de chía, higos, mango, membrillo, cerveza, pollo, ajo, leche, quinoa, batata, levadura de cerveza, garbanzos, ginkgo biloba, mijo, rábano, tomate, remolacha, achicoria, goji, bayas, salvado de mijo, frambuesas, atún, té negro, cítricos, grosellas, champiñones, vino tinto, pavo, moras, cacao en polvo, uvas, salvado de avena, salvado de arroz, nueces, arándanos, coco, té verde, avena, centeno, berro, habas, codonopsis (Codonopsis pilosula), judías verdes, aceite de oliva, salvado de centeno, trigo, brócoli, café, guisantes, aceitunas, salmón, salvado de trigo, altramuz blanco, yacón, ñame y cualquier combinación de los mismos.

12.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los prebióticos alimentarios y los prebióticos bacterianos se seleccionan de un grupo constituido por xilooligosacáridos (XOS), almidón resistente, fructooligosacáridos (FOS), inulina, pectina, polifenoles, resveratrol, quercetina, rafinosa, arabinoxilano (AX), oligosacáridos de arabinoxilano (AXOS), arabinogalactanos, galacto-oligosacáridos (GOS), betaglucanos, triptófano, mananooligosacáridos (MOS), lignanos, elagitaninos, curcumina, antocianinas, isoflavonas y cualquier combinación de los mismos.

13.- Método implementado por ordenador según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las bacterias de la base de datos se seleccionan de un grupo constituido por *Bacillus, Eubacterium rectale, Barnesiella, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus, Butyrivibrio, Lactobacillus brevis, Lachnospira, Lactobacillus delbrueckii, Leuconostoc, Lactobacillus casei, Oscillospira, Lactobacillus fermentum, Weisella, Lactobacillus*

paracasei, Bacillus subtilis, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium adolescentis, Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus salivarius, Bifidobacterium longum, Leuconostoc mesenteroides, Collinsella aerofaciens, Roseburia hominis, Coprococcus catus, Roseburia inulinivorans, Enterococcus faecium, Selenomonas ruminantium, Eubacterium hallii, Streptococcus thermophilus, Anaerostipes, Anaerotruncus, Bacteroides, Butyricimonas, Gemmiger, Haemophilus, Lactococcus, Oscillibacter, Parabacteroides, Phascolarctobacterium, Subdoligranulum, Akkermansia muciniphila, Anaerostipes hadrus, Lactobacillus, Roseburia, Anaerotruncus colihominis, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Christensenella minuta, Clostridium butyricum, Clostridium leptum, Coprococcus, Coprococcus eutactus, Lactococcus lactis, Oxalobacter formigenes, Roseburia faecis, Roseburia intestinalis, Roseburia inulinivorans, y cualquier combinación de las mismas.

14.- Sistema de procesamiento de datos que comprende medios para llevar a cabo las etapas del método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15.- Programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa es ejecutado por un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo las etapas del método de las reivindicaciones 1 a 13.

16.- Soporte legible por ordenador que comprende instrucciones que, cuando son ejecutadas por un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo las etapas del método de las reivindicaciones 1 a 13.

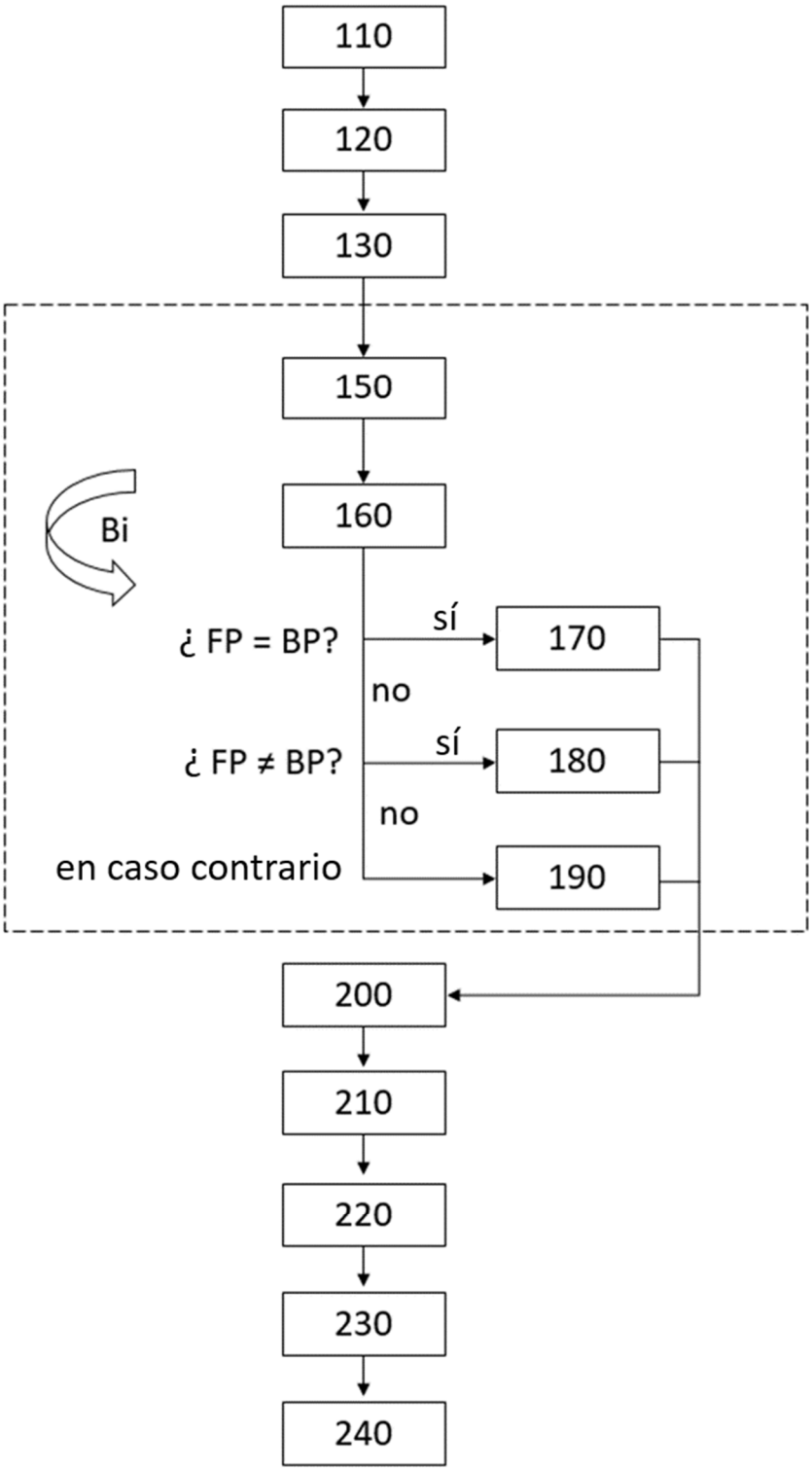

110
120
130
150
160
Bi
¿ FP = BP?
sí
170
no
¿ FP ≠ BP?
sí
180
no
en caso contrario
190
200
210
220
230
240

Fig. 1a

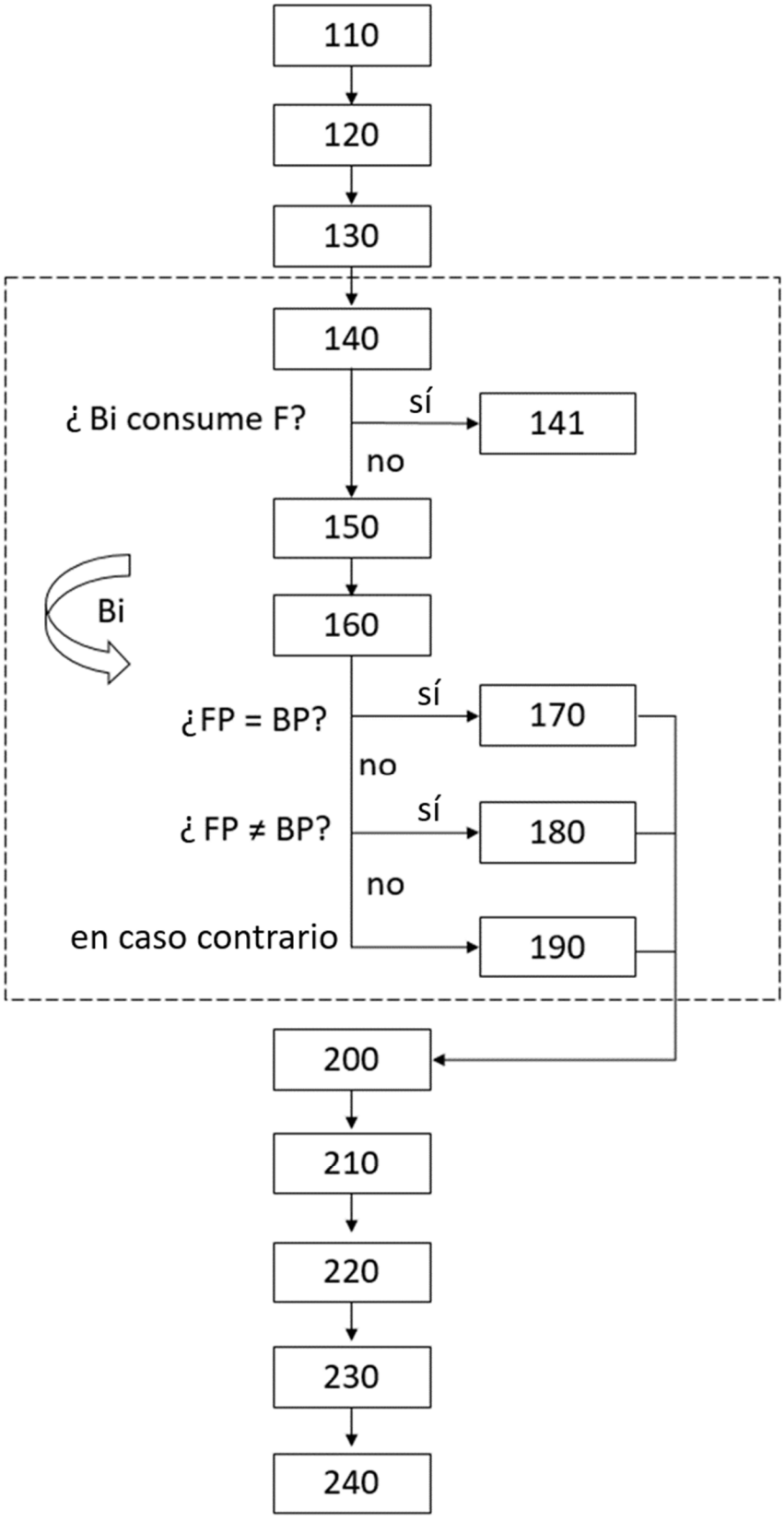

110
120
130
140
¿ Bi consume F?
sí
141
no
150
Bi
160
¿FP = BP?
sí
170
no
¿ FP ≠ BP?
sí
180
no
en caso contrario
190
200
210
220
230
240

Fig. 1b

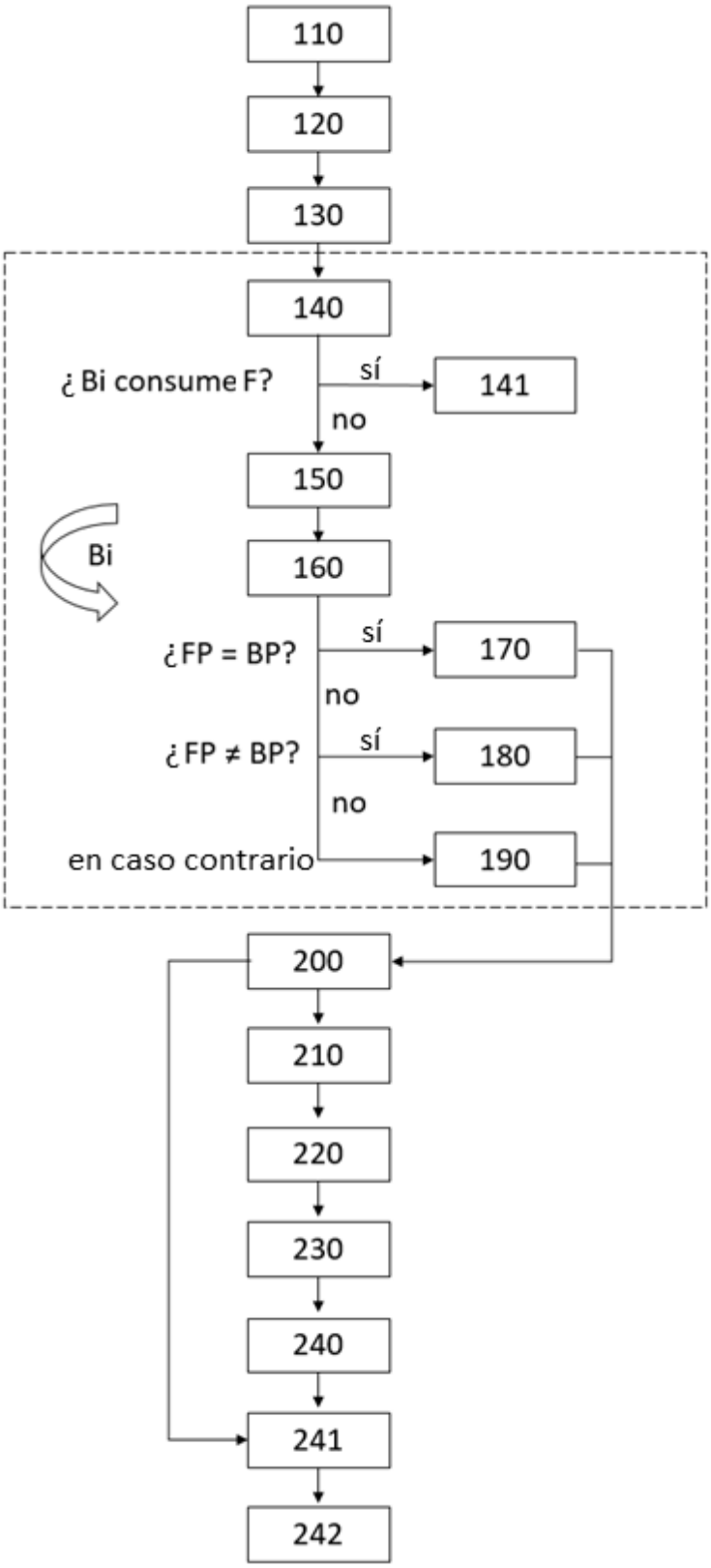

110
120
130
140
¿ Bi consume F?
sí
141
no
150
Bi
160
¿FP = BP?
sí
170
no
¿FP ≠ BP?
sí
180
no
en caso contrario
190
200
210
220
230
240
241
242

Fig. 1c

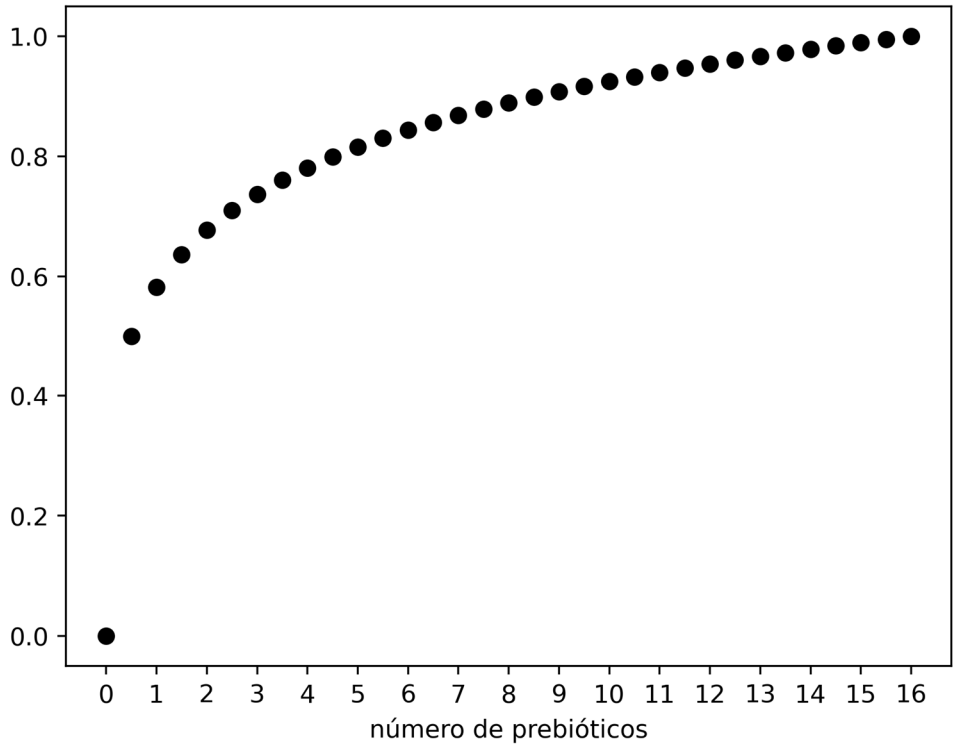

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
número de prebióticos

Fig. 2

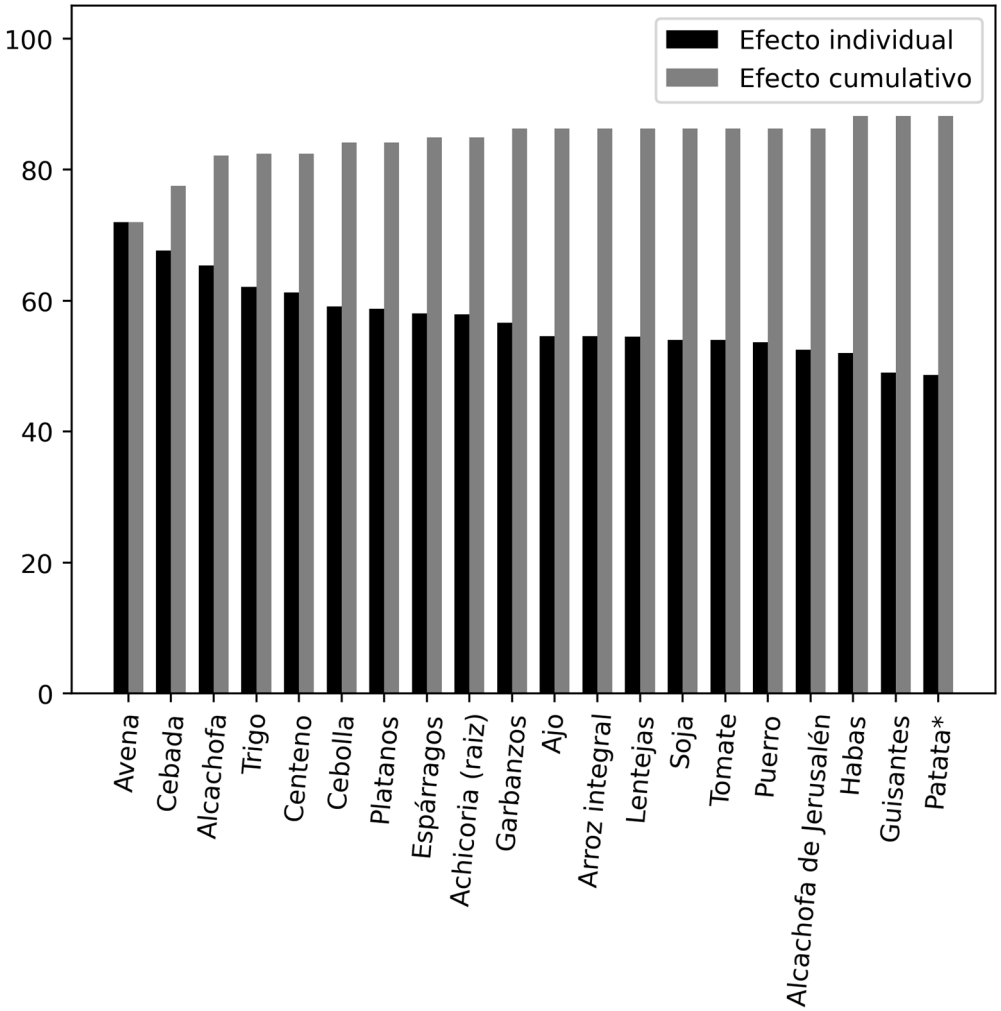

Efecto individual
Efecto cumulativo
100
80
60
40
20
0
Avena
Cebada
Alcachofa
Trigo
Centeno
Cebolla
Platanos
Espárragos
Achicoria (raiz)
Garbanzos
Ajo
Arroz integral
Lentejas
Soja
Tomate
Puerro
Alcachofa de Jerusalén
Habas
Guisantes
Patata*

Fig. 3

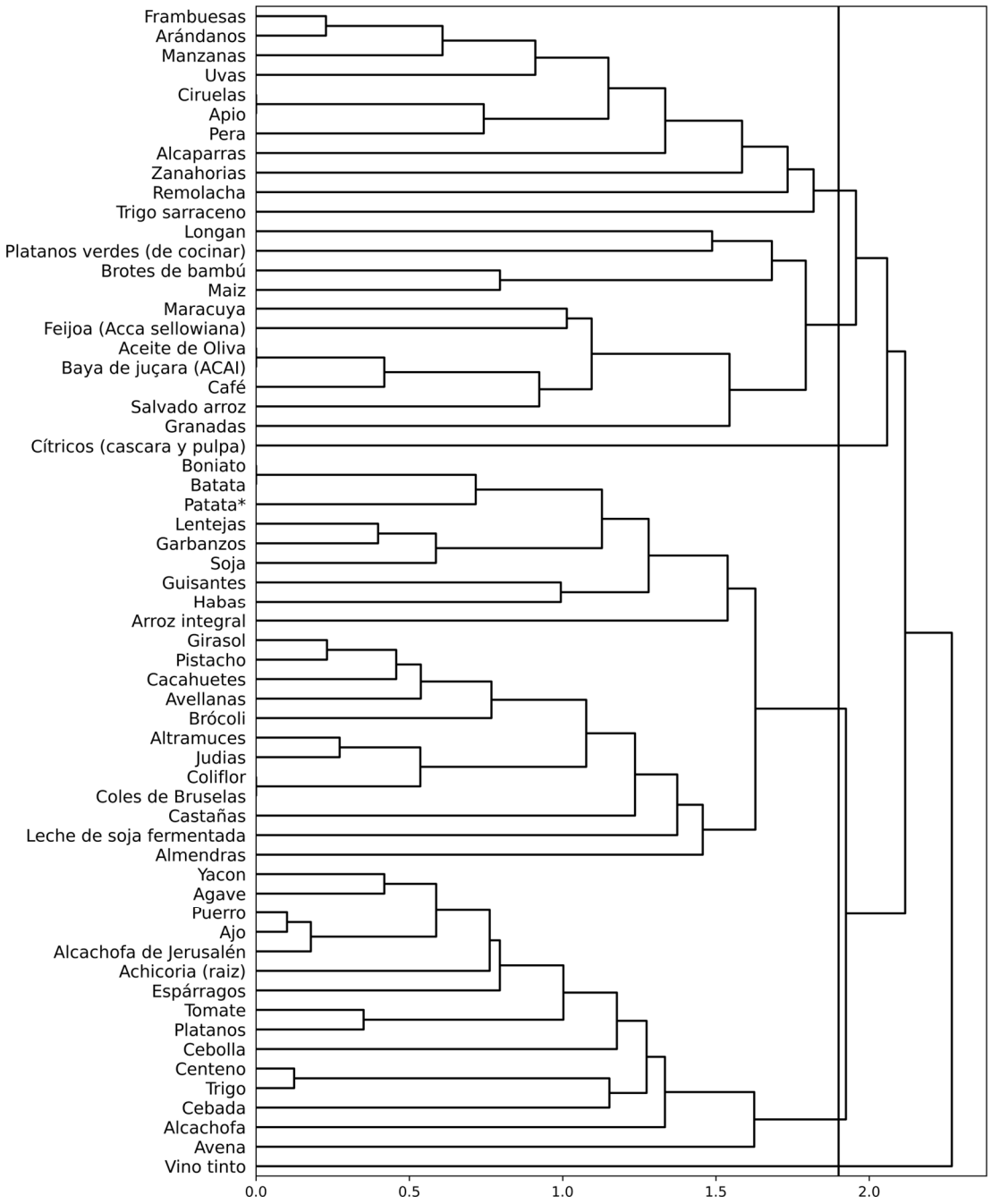

Frambuesas
Arándanos
Manzanas
Uvas
Ciruelas
Apio
Pera
Alcaparras
Zanahorias
Remolacha
Trigo sarraceno
Longan
Platanos verdes (de cocinar)
Brotes de bambú
Maiz
Maracuya
Feijoa (Acca sellowiana)
Aceite de Oliva
Baya de juçara (ACAI)
Café
Salvado arroz
Granadas
Cítricos (cascara y pulpa)
Boniato
Batata
Patata*
Lentejas
Garbanzos
Soja
Guisantes
Habas
Arroz integral
Girasol
Pistacho
Cacahuetes
Avellanas
Brócoli
Altramuces
Judias
Coliflor
Coles de Bruselas
Castañas
Leche de soja fermentada
Almendras
Yacon
Agave
Puerro
Ajo
Alcachofa de Jerusalén
Achicoria (raiz)
Espárragos
Tomate
Platanos
Cebolla
Centeno
Trigo
Cebada
Alcachofa
Avena
Vino tinto
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0

Fig. 4

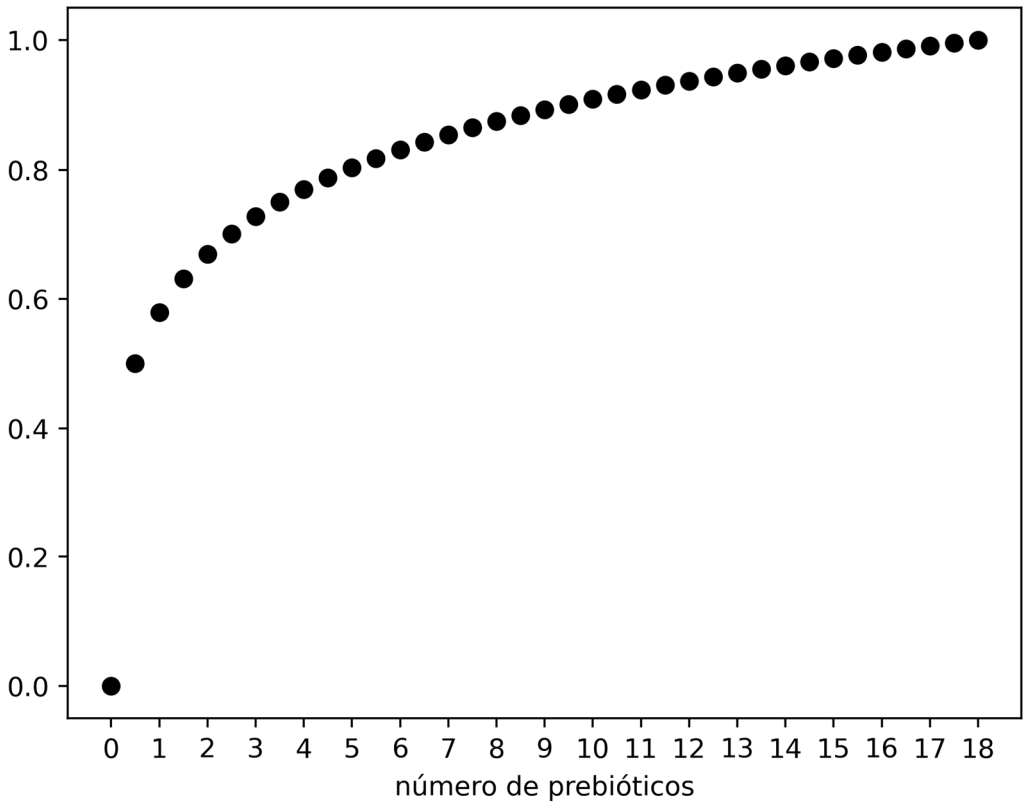

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
número de prebióticos

Fig. 5