



Universidad de Valladolid



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

MICROBIOTA INTESTINAL, RELACIÓN CON LA OBESIDAD E INFLUENCIA DE LOS PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS

Estudiante: María Pastor Lebrero

Tutelado por: Lucía Pérez Gallardo

Soria, 7 de Junio de 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Obesidad.....	2
2.1.1. Incidencia de la obesidad en el mundo.....	5
2.1.2. Incidencia de la obesidad en España	5
2.1.3. Obesidad y enfermedades crónicas asociadas	6
2.2. Microbiota gastrointestinal	6
2.2.1. Evolución de la MI gastrointestinal en las distintas etapas de la vida	8
2.2.2. Funciones de la MI.....	9
2.3 Microbiota gastrointestinal y obesidad	11
2.4. Microbiota intestinal y alimentos. Probióticos, prebióticos y simbióticos	12
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS	15
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
5.1. MI en obesos y delgados	17
5.2. MI y dieta	19
5.3. Modulación de la MI con probióticos y prebióticos	20
6. CONCLUSIONES.....	22
7. BIBLIOGRAFÍA	23
8. ANEXOS	26

1. RESUMEN

Introducción: la obesidad es un problema de salud pública que se debe a un balance positivo entre las calorías ingeridas y las consumidas. El IMC deseable, valor que se emplea para evaluar el peso corporal, depende de la edad y para adultos de edades comprendidas entre 25 y 34 años estaría entre 20 y 25 kg/m². Por otra parte, la microbiota intestinal forma una comunidad compleja de microorganismos que puede jugar un papel importante en la modulación del peso corporal del hospedador.

Justificación: la importancia de la obesidad como causa de patologías crónicas, así como su aumento progresivo en los países desarrollados han obligado a la comunidad científica a buscar estrategias para combatirla, entre ellas la modulación de la microbiota intestinal.

Objetivo: hacer una revisión de la literatura científica sobre el papel potencial de la microbiota intestinal en la modulación del peso corporal y la función de los probióticos y prebióticos en el mantenimiento de la misma.

Material y métodos: se ha realizado una revisión bibliográfica, utilizando como sistema de búsqueda Google Académico seleccionando las revisiones realizadas entre los años 2006-2016 que trataban del tema que nos ocupa. Las palabras clave han sido: microbiota, obesidad, probióticos, prebióticos, salud, *obesity, microbiota, health, probiotics, prebiotics*.

Resultados: se han analizado 12 artículos de revisión. La microbiota intestinal se considera uno de los factores que influyen en la modulación del peso corporal. Cada individuo tiene una microbiota única y su composición se puede modificar por medio de componentes presentes en la dieta, como prebióticos y probióticos. Estudios metagenómicos han determinado la existencia de diferencias entre la microbiota de individuos obesos, con mayor capacidad de recuperar energía de la dieta, y delgados.

Conclusiones: la posibilidad de manipular la microbiota intestinal mediante probióticos y prebióticos se contempla como una posible estrategia para modular el peso corporal y combatir la obesidad.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica que se manifiesta cuando un individuo se encuentra en balance energético positivo, es decir, cuando ingiere más cantidad de energía que la que consume y el exceso se acumula en forma de lípidos en el tejido adiposo.

Una persona se considera obesa cuando la relación entre masa grasa y masa magra tiene un valor significativamente superior al promedio de las personas de la misma edad y sexo, resultado de la ecuación: consumo energético menos gasto energético (1).

Se considera que un hombre adulto de peso normal presenta un contenido de grasa en un rango del 15 al 20% del peso corporal total, y las mujeres entre el 25 y 30% del peso corporal total. Deurenberg y colaboradores establecieron una ecuación para estimar el porcentaje total de grasa en adultos, basado en el índice de masa corporal (IMC), la edad y el sexo (Tabla 1) (2).

Tabla 1. Ecuación de Deurenberg para estimar % de grasa corporal (2)

$$\% \text{ grasa corporal} = 1.2 (\text{IMC}) + 0.23 (\text{edad}) - 10.8 (\text{sexo}) - 5.4$$

Donde, sexo = 1 para hombres, y sexo = 0 para mujeres

La medición precisa de la grasa corporal es un procedimiento difícil y caro de realizar en la práctica clínica. Se han utilizado diferentes metodologías para medir la grasa corporal de forma indirecta. Entre los métodos utilizados se encuentran la medición de los pliegues subcutáneos en distintos puntos (bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco), cuya suma se considera un indicador de la grasa subcutánea. Sin embargo, es un método de alta variabilidad interobservador y difícil de realizar en pacientes obesos con pliegues cutáneos muy grandes. De mayor uso en la práctica clínica actual es la medición de la impedancia bioeléctrica, conocida como

bioimpedanciometría, que mide la impedancia (o resistencia) del cuerpo al paso de una corriente alterna de baja intensidad, permitiendo determinar así el contenido de agua corporal. Asumiendo que los tejidos tienen una hidratación constante, se puede calcular mediante ecuaciones la masa libre de grasa y la masa grasa corporal. Este es un método fácil de realizar, con un alto grado de reproducibilidad, pero que tiene solo un moderado grado de exactitud.

La Absorciometría Dual de Rayos X (DEXA) es un método que permite medir 3 compartimentos (masa grasa, masa magra y masa ósea). Tiene la ventaja de dar información tanto de masa grasa total, como que de masa grasa regional. Es un proceso de baja radiación, pero es de alto costo y no es válido para sujetos de gran obesidad (superior a 150 kg.), por lo que se emplea fundamentalmente en la investigación clínica. Una serie de otros métodos se encuentran disponibles para uso casi exclusivo de la investigación, como la hidrodensitometría, el sistema BodPod que mide la grasa del cuerpo y la masa magra a través del desplazamiento de aire, métodos de dilución y la medición del potasio 40 (40K) (2).

En la práctica, para definir el sobrepeso y la obesidad, se utiliza el índice de masa corporal (IMC), que es un indicador de la relación entre peso y la talla corporal (kg/m^2). Es un recurso usado en adultos para evaluar el estado nutricional de acuerdo con los valores, igual para hombres que para mujeres, propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). De acuerdo con la OMS el IMC se clasifica en los niveles que se muestran en la Tabla 2. El IMC deseable también depende de la edad (Tabla 3) (3).

Tabla 2. Clasificación del IMC según la OMS (3)

IMC	CATEGORÍA
Bajo peso	<18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25,0-29,9
Obesidad grado I	30,0-34,5
Obesidad grado II	35,0-39,9
Obesidad grado III	>40,0

Tabla 3. IMC adecuado según edad

Edad (años)	IMC [peso (kg)/talla² (m)]
19 -24	19 – 24
25 -34	20 – 25
35 -44	21 – 26
45 - 54	22 – 27
55 - 65	23 – 28
>65	24 – 29

Fuente: NRC 1989

El peso corporal de una persona se determina en función a múltiples factores: componente genético, ambiental, cultural, social y el gasto energético, el cual está altamente ligado al ejercicio físico y actividad diaria. En las sociedades desarrolladas como puede ser la nuestra, cada vez se va implantando más el sedentarismo y ésto junto con un empeoramiento de la dieta y un aumento del consumo de comida basura incrementa el desarrollo de la obesidad (5).

2.1.1. INCIDENCIA DE LA OBESIDAD EN EL MUNDO

La obesidad afecta cada vez a un mayor número de personas de países desarrollados, sin excluir ningún tipo de condición social, sexo o edad. La prevalencia de la obesidad está aumentando de forma alarmante, llegando a considerarse epidémica y un problema de Salud Pública a nivel mundial (4).

Según la Organización Mundial de la Salud, el número de adultos obesos en todo el mundo, se ha más que duplicado desde 1980 hasta 2011, elevando el número total de adultos obesos a cerca de 500 millones (6).

Entre 1980 y 2013, la proporción global de adultos con sobrepeso, es decir, aquellos con un IMC de 25 kg/m² o más, aumentó de 28,8% a 36,9% en hombres y de 29,8% a 38% en mujeres (7).

Existe una relación evidente entre desarrollo económico y obesidad. Los países en vías de desarrollo muestran un incremento de esta enfermedad a medida que las economías crecen de “menos desarrolladas” a “en desarrollo” a “economía en transición” a “economía de mercado desarrollada”, correspondiendo una prevalencia de esta patología de 1.8% al 4.8% al 17.1% al 20.4%, respectivamente (6).

Según la OMS en 2013, 42 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso por lo que la obesidad infantil se considera uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI (8).

2.1.2. INCIDENCIA DE LA OBESIDAD EN ESPAÑA

Según las encuestas realizadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en el año 2014: el 52,7% de la población adulta (\geq de 18 años) está por encima del peso considerado como normal. Este problema se daba en mayor medida entre los hombres (60,7%) que entre las mujeres (44,7%). En lo que se refiere a la población menor de edad (de 15 a 17 años), un 18,3% se encontraba por encima del peso considerado como deseable (el 20,4% en el caso de los hombres y el 16,2% en el de las mujeres). En esta

edad la obesidad afecta al 2,4% (2,7% de los hombres y 2,1% de las mujeres) y el sobrepeso al 16,0% (17,7% de los hombres y 14,2% de las mujeres).

La obesidad afecta al 16,9% de la población de 18 y más años (17,1% de los hombres y 16,7% de las mujeres) y el sobrepeso al 35,7% (43,6% de los hombres y 28,1% de las mujeres).

Según las mismas encuestas, la obesidad aumenta con la edad en los hombres hasta el grupo de 65 y más años, y en las mujeres hasta el de 75 y más años (9).

2.1.3. OBESIDAD Y ENFERMEDADES CRÓNICAS ASOCIADAS

La obesidad no sólo aumenta el riesgo de padecer múltiples enfermedades, si no que se ha convertido en la segunda causa de muerte prematura y evitable (4).

La obesidad es una enfermedad fuertemente ligada a la aparición de otras patologías. La obesidad aumenta el riesgo de padecer diabetes, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer, y otras enfermedades altamente prevalentes. De este modo, la obesidad se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable, después del tabaco (4).

La OMS considera que al erradicar la obesidad se reduciría en 60% la diabetes mellitus tipo II, en 20% las coronariopatías y los accidentes vasculares encefálicos, y en 30% la hipertensión arterial (10).

2.2. MICROBIOTA GASTROINTESTINAL

Se entiende por microbiota intestinal (MI), toda la comunidad de microorganismos vivos que residen en un nicho ecológico determinado. El ecosistema microbiano del intestino incluye a una serie de especies, unas residen de forma permanente en el tracto gastrointestinal y otras habitan temporalmente en este medio. Las bacterias nativas se adquieren al nacer, y

durante el primer año de vida, sin embargo, las de tránsito se consiguen continuamente por medio de nuestra dieta (11).

Los microorganismos que habitan en el tracto digestivo exceden con creces a las células corporales del ser humano. El intestino grueso de los mamíferos posee 10^{12} - 10^{14} de microorganismos, superior incluso al número de ellos encontrados en el suelo, subsuelo y océanos. Esta población taxonómicamente pertenece mayoritariamente a cuatro *Phyla*: *Firmicutes* (gram-positivos), *Bacteroidetes* (gram-negativos), *Actinobacterias* (gram-positivos) y *Proteobacteria* (gram-negativos); con un notable predominio de los dos primeros (12) (13). Los *Firmicutes* son la familia que se encuentra en mayor proporción, siendo los géneros más representativos: los *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium* (5).

La gran mayoría de los microorganismos que alberga el tubo digestivo (más del 99,9%) son anaeróbicos, y están alojados en su parte terminal, el colon. El microbioma (genoma de la microbiota) tiene más de 5 millones de genes, es decir, 150 veces más que el propio genoma humano. La MI forma con su huésped humano una simbiosis que ha evolucionado a lo largo de miles de años. La MI ejerce funciones metabólicas, nutricionales y de defensa que son primordiales para el ser humano, mientras que el huésped le otorga nutrientes y condiciones óptimas para su desarrollo (14).

La distribución de la microbiota a lo largo del tubo digestivo no es homogénea si no que sigue una evolución próximo-distal, manteniéndose en bajas concentraciones a nivel de yeyuno e íleo, hasta alcanzar su cúspide en el colon. A su vez, existe un gradiente de permeabilidad epitelial (componente esencial en la función epitelial de barrera), dónde el epitelio duodenal es muy permeable y a medida que se avanza hacia yeyuno e íleo disminuye la permeabilidad, llegando a su mínimo en el colon. Lo que permite al epitelio colónico hacer frente a la cantidad de microorganismos que habitan en él. Por último, existe en el colon un gradiente de inmunidad: la densidad y tamaño de los folículos linfoides y las placas de Peyer, encargados de la secreción de células inmunes presentes a nivel intestinal, aumentan desde el intestino proximal hasta el colon.

La estabilidad del ecosistema digestivo viene proporcionado por el equilibrio entre los tres componentes nombrados anteriormente y, cualquier situación que afecte a cada uno de los tres, repercutirá de forma negativa sobre el resto (14).

Cuando existe un equilibrio entre los factores mencionados la microbiota actúa de forma idónea y de barrera impidiendo la invasión de patógenos y el desarrollo de patologías gastrointestinales. Sin embargo factores del día a día como pueden ser el estrés o el consumo de agua clorada pueden afectar al equilibrio de la MI. Estas alteraciones son menores comparadas con las producidas por el consumo regular de antiinflamatorios, laxantes o antiácidos, o la aplicación de radio-o quimioterapia. La administración de antibióticos también impacta de forma considerable en el equilibrio de la MI (15).

2.2.1. EVOLUCIÓN DE LA MI GASTROINTESTINAL EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA VIDA

El feto humano se desarrolla en un ambiente estéril, el útero, y su colonización comienza durante su paso por el canal vaginal y el contacto con la flora fecal materna durante el parto. También influyen el contacto con la piel materna y el medio ambiente que lo rodea (16).

Existe una relación entre la composición de la microbiota intestinal y el estado nutricional de la madre durante el embarazo. Se ha evidenciado, que la composición microbiana infantil está relacionada con el IMC y peso materno, además del aumento de peso materno durante el embarazo. Numerosos estudios, apoyan la hipótesis de que las bifidobacterias, que comprenden la microbiota predominante de los niños lactantes, podrían modular el desarrollo corporal a través de la colonización de la mucosa, maduración y regulación de la respuesta inmune y el control de la inflamación. Existe un consenso derivado de revisiones bibliográficas y meta-análisis el cual dice que la lactancia materna proporciona al recién nacido (RN) cierta protección frente al desarrollo de sobrepeso y obesidad, esto estaría favorecido por la transferencia directa de bifidobacterias maternas al lactante (17).

La colonización del intestino del recién nacido ha sido estudiada detalladamente y sigue la siguiente secuencia: en las primeras 48-72 horas de vida del RN, el lumen del colon contiene una cierta cantidad de oxígeno y es colonizado por *Enterobacterias* Gram-negativas cuyo origen es la microbiota fecal materna. Estas bacterias consumen el oxígeno y generan un ambiente anaerobio favorable para la colonización de anaerobios que pasan a formar la microbiota dominante de los niños alimentados con lactancia materna exclusiva, con predominio de *Lactobacilos*, *Bifidobacterias* y escasez de *Bacteriodes* y *Enterobacteriáceas*: cuando el niño es destetado, su microbiota comienza a parecerse a la de los adultos, con un incremento del número y variedad de sus especies bacterianas y cepas y en los dos primeros años de vida adquiere una composición estable (16).

2.2.2. FUNCIONES DE LA MI

La MI posee una serie de funciones fundamentales para el huésped, las principales son cuatro y actúan continuamente: suministro de nutrientes esenciales (vitaminas y algunos aminoácidos), aprovechamiento de nutrientes no digeribles (celulosa, pectinas de origen vegetal o glicosaminoglicanos de la carne), desarrollo del sistema inmunitario, y antagonismo microbiano (18) (Tabla 4) (19)

Tabla 4. Principales funciones de la microbiota gastrointestinal (19)

1. Funciones nutritivas y metabólicas:

- Fermentación de los carbohidratos de la dieta no digeribles (polisacáridos y oligosacáridos) y del moco endógeno. Constituye una fuente de energía importante para la proliferación bacteriana y produce ácidos grasos de cadena corta que el huésped puede absorber, con lo que se favorece la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro y magnesio.
- La diversidad genética de la comunidad microbiana proporciona enzimas y actividades metabólicas que no están presentes en el genotipo humano.
- Síntesis de ciertas vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico)
- Síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea.
- Modulación del metabolismo de la grasa.

2. Funciones de protección:

- Efecto “barrera”: a través de diferentes mecanismos la microbiota intestinal previene la invasión de microorganismos patógenos.

3. Funciones tróficas:

- Control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.
 - Desarrollo y modulación del sistema inmunitario asociado al tubo digestivo o GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*). El 80% de las células inmunocomponentes del organismo están alrededor de la luz del tubo digestivo y la producción más importante de inmunoglobulinas tiene lugar en la mucosa gastrointestinal. Además, existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema gastrointestinal y la microbiota, a través de diferentes péptidos.
-

De estas funciones, por su implicación en la obesidad podríamos destacar la extracción de energía de la dieta. Sin los microorganismos, ciertos nutrientes serían eliminados en las deposiciones. La MI aumenta la capacidad de almacenamiento de la energía extraída de estos nutrientes en los adipocitos, mediante la modificación en la expresión de ciertos genes que influye en el metabolismo tanto de lípidos como de glúcidos (5).

La MI se encarga de extraer energía proveniente de la fibra dietética haciéndola disponible para el organismo y evitando su pérdida en las deposiciones (14). La fermentación de estos sustratos libera agua, gases (CO₂, H₂, CH₄) y ácidos grasos volátiles (AGV), principalmente acetato, butirato y propionato; estos AGV son absorbidos y oxidados permitiendo la obtención de energía (15). En el ser humano se estima que alrededor del 10% del aporte calórico proviene de este proceso (14). Mientras que el butirato es metabolizado principalmente por los colonocitos, el acetato y el propionato son absorbidos. Una vez captado por el hígado, el acetato sirve de sustrato preferencial para la gluconeogénesis y la síntesis de colesterol y de triglicéridos, mientras que el propionato inhibe la expresión génica de las enzimas hepáticas involucradas en esta lipogénesis de nuevo (15).

2.3 MICROBIOTA GASTROINTESTINAL Y OBESIDAD

La hipótesis de que la MI podría actuar como un factor favorecedor de almacenamiento de grasa en el organismo surgió tras observar que los ratones axénicos (sin microbiota), aunque consuman el 30% más de alimento que los animales convencionales con similitudes de edad y peso, tienen un 42% menos de grasa corporal (15). Su convencionalización (proceso de trasplante de la MI de ratones convencionales donantes al tracto digestivo de ratones axénicos recipientes) aumenta, en 10 días, y disminuye correlativamente su consumo de alimentos. Estos animales presentan también un incremento de la glucemia, insulinemia y leptinemia y un incremento de su contenido hepático de triglicéridos. La vascularización de la mucosa intestinal se incrementa después de la convencionalización, aumentando en dos veces el transporte intestinal y la captación hepática de monosacáridos, comparando con los axénicos. Los adipocitos de los ratones convencionalizados son de mayor tamaño que los de los ratones axénicos, debido a que aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). La mayor actividad de la LPL se debe a la inhibición por la MI de la *Fasting Induced Adipocyte Factor* (Fiaf), una hormona expresada constitutivamente en la mucosa intestinal de los ratones axénicos y que actúa como inhibidor circulante de la LPL (14).

Por lo tanto la Fiaf puede ser considerada como un factor clave en la capacidad de la MI para almacenar grasa en los adipocitos del huésped. La importancia de la interrelación MI/Fiaf ha sido confirmada por el hecho de que ratones axénicos *knoch-out* (organismo genéticamente modificado que carece de la expresión de un gen en particular) para la Fiaf pierden su resistencia a la obesidad, mientras que los ratones convencionales transgénicos que hiperexpresan Fiaf son más resistentes a la obesidad (15).

2.4. MICROBIOTA INTESTINAL Y ALIMENTOS. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

Las relaciones establecidas entre la salud humana y la MI han llevado al diseño de estrategias dietéticas destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoran el estado de salud. Entre las estrategias está la elaboración y el consumo de nuevos alimentos: probióticos, prebióticos, y simbióticos (5). Estos alimentos se utilizan con el mismo fin: cambiar el equilibrio de la flora en el intestino grueso.

Los probióticos han sido definidos por la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO, Food and Agriculture Organization) de las Naciones Unidas y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “microorganismos vivos que proporcionan un beneficio a la salud del hospedador cuando son ingeridos en las cantidades adecuadas”, también se utilizan para la prevención o tratamiento de enfermedades. Los probióticos se encuentran en lácteos fermentados (*Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* o *acidophilus*) como el yogur y el kéfir (20).

Los prebióticos son oligo o polisacáridos presentes en la dieta indigeribles en la parte alta del tubo digestivo. La presencia de oligosacáridos estimula el crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas, ya que los pueden usar como sustratos y fermentarlos. Los más conocidos son la inulina y la oligofructosa, los cuales ejercen efectos beneficiosos sobre la ingesta y sobre diversos parámetros metabólicos. Este tipo de sustancias las podemos ingerir consumiendo alimentos como vegetales, legumbres, cereales integrales y frutas (21).

Los simbióticos son la mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos. EL objetivo final de este compuesto es favorecer la actividad y el desarrollo de los probióticos y prebióticos y así potenciar sus propiedades saludables, generando un efecto sinérgico entre ambos. El modelo de producto simbiótico sería la leche materna(18).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La obesidad es una enfermedad de importancia sanitaria y social, en particular en los países económicamente desarrollados, en cuya etiología una alimentación cuantitativa o cualitativamente mal ajustada puede tener un papel importante. Por otro lado, se ha visto, en ratones axénicos, que la microbiota gastrointestinal puede favorecer la deposición de grasa en el organismo, por lo que la administración de una dieta rica en fibra o suplementada con probióticos podría tener efectos positivos para mantenerla adecuadamente. Por lo que el objetivo de este trabajo es conocer la evidencia científica que relaciona la microbiota gastrointestinal con la obesidad.

Para ello se plantean como objetivos secundarios:

- Obtener información sobre la microbiota intestinal predominante en las personas obesas y las personas con normopeso.
- Conocer el efecto de la dieta sobre la flora intestinal.
- Analizar el efecto de los probióticos en el mantenimiento de la flora intestinal.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El tipo de estudio realizado corresponde a una revisión bibliográfica, la cual se ha limitado a la selección de trabajos de revisión. También se han consultado excepcionalmente libros o páginas *webs* por su especial relevancia para este trabajo.

La revisión se ha realizado entre Noviembre de 2015 y Mayo de 2016. La selección de las revisiones se ha limitado a artículos publicados con una fecha posterior al 2006, es decir, con una antigüedad máxima de 10 años. Se han aceptado tanto estudios realizados con animales (ratones), como en humanos.

Para la búsqueda de los artículos se han aplicado las siguientes palabras claves: microbiota, obesidad, probióticos, prebióticos, salud, *obesity, microbiota, health, probiotics, prebiotics*. El sistema de búsqueda utilizado ha sido Google Académico. Google Académico que es una herramienta especial de Google enfocado en el mundo académico que se especializa en literatura científica-académica. Entre sus resultados se pueden encontrar: citas, enlace a libros, artículos de revistas científicas, comunicaciones y ponencias a congresos, informes científicos-técnicos, tesis, tesinas, archivos depositados en repositorios. Entre las bases de datos que utiliza Google Académico se encuentra Cuiden, que es la base de datos de la Fundación Index. Incluye la producción científica de la enfermería española e iberoamericana tanto de contenido clínico-asistencial en todas sus especialidades como con enfoques metodológicos, históricos, sociales o culturales.

Los artículos se han ido seleccionando según se indica en la tabla 5: de todos los que aparecían introduciendo las palabras claves se han seleccionado, en primer lugar, según el título, se eliminaron un alto porcentaje al leer el resumen, y finalmente se eligieron los que mayor interés suscitaban para la realización de este estudio de revisión bibliográfica.

Tabla 5. Estrategias para la selección de los artículos de revisión analizados.

Palabras clave	Nº de artículos introduciendo las palabras clave	Nº de artículos seleccionados en función al título	Nº de artículos seleccionados leyendo el resumen	Nº de artículos de mayor interés para la realización del estudio
Obesidad	64400	20	9	2
Obesidad y microbiota	1800	30	7	4
Probióticos y prebióticos en la obesidad	859	25	8	3
Microbiota and obesity	19300	12	7	2
Probiotics and prebiotics in obesity	11100	15	8	1

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De un total de 97459 artículos que aparecieron introduciendo las palabras claves, seleccioné 102 en función al título. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión he utilizado un total de 12 artículos para la realización de los resultados y la discusión.

5.1. MI EN OBESOS Y DELGADOS

A nivel del colon, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, conforman más del 90% del total de la concentración bacteriana (22).

Estudios como los realizados por Ruiz *et al.* (12) y Basain *et al.* (10) han constatado que la microbiota intestinal varía dependiendo del peso corporal. De acuerdo a resultados de estudios con animales, parece que la microbiota en individuos obesos está asociada con una menor abundancia de *Bacteroidetes* y mayor de *Firmicutes* a nivel intestinal que en los individuos delgados. Sin embargo, otros estudios analizados en la revisión realizada por Piña *et al.* (22), cuestionan este resultado, ya que utilizando técnicas moleculares de última generación, en unos casos no se encontraron diferencias en las proporciones de estos dos grupos microbianos en personas con obesidad y normopeso mientras que en otro observan mayor proporción de *Bacteroidetes* en individuos obesos.

Según González *et al.* (23), cuando los pacientes obesos sufren un descenso de peso, la composición de su microbiota se modifica, disminuyendo las concentraciones de *Firmicutes* y aumentando las de *Bacteroidetes*. Estos resultados los avalan estudios posteriores como ponen de manifiesto las revisiones realizadas en el 2010 por Morales *et al.* (15), y Ruiz *et al.* (12), y por Prados-Bo *et al.* (19) en 2015. Piña *et al.* (23), en su revisión recoge un estudio de un grupo de investigación que hizo un seguimiento de la MI de 12 sujetos obesos que participaron en un programa de reducción de peso. Durante la intervención los individuos realizaban dietas restringidas durante un año, trascurrido este tiempo se observó junto a la pérdida de peso, que el grupo *Bacteroidetes* había incrementado, mientras los *Firmicutes* disminuyeron.

Rodríguez *et al.* (17) y Prados-Bo *et al.* (19), observan en estudios con gemelos delgados y obesos, además de observar en el sujeto obeso una disminución en las concentraciones de *Bacteroidetes*, también observaron un incremento en las de *Actinobacteria*. Million *et al.* (24), describió también una menor proporción de *Bacteroidetes* y un aumento de *Actinobacteria* en personas obesas en comparación con delgadas, pero no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de *Firmicutes*.

Un dato importante de la revisión realizada por González *et al.* (23), fue que en las ratas, se ha demostrado que cuando se trasfiere microbiota de ratas obesas a ratas con normopeso, estas últimas ganan peso sin incrementar la ingesta de alimentos. Estos datos son apoyados por una investigación que recoge Ruiz *et al.* (12) en su revisión bibliográfica, dónde en un experimento que se colonizó el intestino de ratones adultos libres de gérmenes con una microbiota recolectada del intestino de animales convencionales, se produjo un incremento significativo de la grasa corporal a las dos semanas, a pesar del reducido consumo de alimentos.

5.2. MI Y DIETA

La dieta es uno de los múltiples factores que determinan la composición de la microbiota intestinal. De las revisiones de Basain *et al.* (10), Requena *et al.* (25) y Morales *et al.* (15), se deduce que al alimentar con una dieta rica en grasas y azúcares ratones que contenían microbiota humana, se producía un aumento en el grupo bacteriano *Firmicutes*, y sin embargo el filo *Bacteroidetes* disminuía en estos animales. Kootte *et al.* (26), en contraposición con los estudios anteriores dice que hasta la fecha no se pueden confirmar estos datos en humanos, ya que estudios con sujetos obesos sometidos a dietas bajas en calorías tuvieron respuesta similar sobre *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

Contrario al estudio de Kootte *et al.* (26), Tavares *et al.* (27), en su revisión, alega que individuos obesos que inicialmente en su microbiota presentaban mayor concentración de *Firmicutes* en comparación con *Bacteroidetes*, se invertían estas proporciones tras una dieta baja en calorías durante un año. González *et al.* (23), en su trabajo, apoya la investigación anterior diciendo que cuando individuos obesos, que inicialmente poseen una concentración mayor de *Firmicutes* sobre *Bacteroidetes*, adquieren un peso normal, su microbiota también se normaliza.

Rodríguez *et al.* (17) y Requena *et al.* (25) en sus revisiones exponen que las dietas con alto contenido en grasa y baja en fibra pueden contribuir a una disbiosis en la microbiota intestinal, y dicha alteración puede predisponer a la obesidad. Esto es debido porque este tipo de dieta se asocia con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, caracterizado por un aumento sérico de lipopolisacáridos (LPS) y un estado de inflamación de bajo grado.

5.3. MODULACIÓN DE LA MI CON PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

Se ha descrito que existe una relación entre la microbiota intestinal y el tipo de dieta consumida por cada individuo, y cómo a través de la ingesta de ciertos alimentos como probióticos y prebióticos se puede modificar no sólo la composición de la MI, sino que además se puede reducir el peso corporal.

Según estudios realizados en las revisiones de autores como: Kootte *et al.* (26), Million *et al.* (24), Evaristo (18) y Bassain *et al.* (10); la ingesta en la dieta de oligofruktosa (prebiótico) aumenta la concentración de *Bifidobacterias* a nivel intestinal, y ejerce protección frente a la endotoxemia asociada a la obesidad, favoreciendo una disminución en el peso corporal y un incremento de la saciedad. De los estudios realizados en la revisión de Tavares *et al.* (27), podemos sacar que el aumento de *Bifidobacterias* debido a la ingesta de prebióticos como el café, la manzana, o la goma arábica, aumenta la saciedad, y con ello contribuye a la pérdida de peso.

Autores como Piña *et al.* (22), Tavares *et al.* (27), o Million *et al.* (24), en sus revisiones han plasmado, que la administración de probióticos como *Lactobacilos* o *Bifidobacteria* en ratones obesos disminuye cambios en la microbiota intestinal asociados a la obesidad debido a una reducción de la permeabilidad intestinal, a una mejora de la integridad de las uniones estrechas entre células epiteliales y al descenso de marcadores inflamatorios como LPS plasmático y citoquinas Renquena *et al.* (25). Estos datos se verifican mediante un estudio realizado con ratones obesos, donde el grupo al que se le administraron 1×10^8 bacterias viables del probiótico *Lactobacillus sakei* NR28 durante 3 semanas, mostró una reducción significativa en el peso corporal total en comparación con el grupo control de ratones alimentados únicamente con 10cc de solución salina, Prados-Bo *et al.* (19).

Lo analizado en la revisión de Rodríguez *et al.* (17), indica que no todas las cepas probióticas tienen efectividad contra la obesidad, sin embargo las cepas con evidencia científica comprobada, podrían ser de ayuda para el mantenimiento del peso corporal, junto con cambios en la dieta y un incremento de actividad física. En la revisión de Tavares *et al.* (27), aparecen estudios con ratones donde: mientras por un lado la administración de *Lactobacillus*

ingluvieie favorece una ganancia de peso y los marcadores inflamatorios en ratones, por otro lado, la administración de *Lactobacillus paracasei*, les produce una reducción de la acumulación de grasa.

Otro estudio que avala la hipótesis de los probióticos como alternativa para restablecer la MI ligada a la obesidad, es un estudio realizado en la revisión por Requena *et al.* (25). En este estudio se observó que el suministro en leche fermentada durante 12 semanas de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduce la adiposidad abdominal y el peso corporal en adultos con sobrepeso y tendencia a la obesidad.

6. CONCLUSIONES

Tras el análisis realizado de los artículos de revisión seleccionados, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- La MI es única para cada individuo y su composición puede variar en función del peso corporal.
- La incorporación de la microbiota autorizada a ratones axénicos, conduce a la reducción del peso corporal.
- No existen datos concluyentes que asocien un tipo de MI específico con la obesidad.
- El tipo de dieta es un impulsor fundamental para la modificación de la diversidad bacteriana intestinal.
- Los probióticos y prebióticos se pueden considerar como una estrategia para el mantenimiento y reducción del peso corporal.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera P, Chapés J, Rigolfas R. Alimentación y Dietoterapia. 4th ed. Interamericana , editor. Aravanca (Madrid): McGraw-Hill; 2004. p. 301-316
2. G M, MAnuel. Definición y clasificación de la obesidad. Rev. Med. Clin. Condes. 2012; 23(2): 124-128.
3. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2015 [cited 2016 Febrero 7. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
4. Rubio MÁ, Jordie SS, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, all e. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Rev Esp Obes. 2007; 5(3):135-175.
5. Farias MM, Silva C, Rozowski J. Microbiota intestinal: rol en Obesidad. Rev Chil Nutr. 2011 Junio; 38(2):228-233.
6. Ross AC, Caballero B, J.Cousins R, L.Tuker K, R.Ziegler T. Nutrición en la salud y la enfermedad. 11th ed. health WK, editor. Barcelona (España); 2014.p:775-788
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Boletín de la Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2015 [cited 2016 Mayo 5. Available from: <http://www.who.int/bulletin/releases/NFM0715/es/>.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Datos y Cifras. [Online].; 2014 [cited 2016 Mayo 4. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index1.html>.
9. Instituto Nacional de Estadística INE. Encuesta Europea de Salud en España. [Online].; 2015 [cited 2016 Abril 20. Available from: <http://www.ine.es/prensa/np937.pdf>.
10. Basain Valdés DJM, Valdés Alonso DMdC, Miyar Pieiga DE, Linares Valdés DH, Martínez Izquierdo DA. Alteraciones en la microbiota intestinal por la

- dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. MEDISAN. 2015; 19(12): 1536.
11. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007; 22(Suplemento 2):9-14.
 12. Ruiz Alvarez V, Puig Peña Y, Rogriguez Mireida A. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2010; 29(3):364-397.
 13. Graham C, Mullen A, Whelan K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. *Nutrition Reviews.* 2015; 73(6): 376-385.
 14. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev. Chil. endocrinol. diabetes.* 2013; 6(4):1020-1027.
 15. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Med Chile.* 2010; 138:1020-1027.
 16. Bunser T O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Rev Chil Nutr.* 2013 Septiembre; 40(3):303-308.
 17. Rodríguez M J, Sobrino J O, Marcos A, Collado C M, Pérez-Martínez G, et al. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal? *Nutr Hosp.* 2013; 28(Suplemento 1):3-12.
 18. Evaristo Suárez J. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutrición Hospitalaria.* 2015; 31(Supl. 1):3-9.
 19. Prados-Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp.* 2015; 31(Supl. 1):10-18
 20. (WHO). FaO(aWHOEC. Health and nutritional properties and guidelines for

evaluation. [Online].; 2006 [cited 2016 Febrero 23. Available from: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.

21. Escobedo G, Eduardo LO, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. *Revista de investigación clínica*. 2014 Septiembre-Octubre; 66(5):450-459.
22. Piña Ronces LG, Rodríguez Muruía NA, Gómez Navarro CM, Reyes Escogido MdL. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad. Empleo de probióticos y prebióticos. *Entre textos*. 2016 Diciembre 2015- Marzo 2016; 7(21):2-12.
23. González Correa CA, González-Correa CH. Globesidad y su posible componente infeccioso. *Biosalud*. 2009 enero-diciembre; 8: 132-142.
24. Million M, Laiger JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013 March;(19): 305-313.
25. Requena T, Barroso E, García-Cayuela T, Bustos I, Martínez-Cuesta MC, al. e. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Alim. Nutri. Salud*. 2013; 20(2): 25-30.
26. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, al e. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;(14): 112-120.
27. Tavares da Silva S, Araujo dos Santos C, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp*. 2013; 28(4): 1039-1048.

8. ANEXOS

Anexo 1. Tipo y cantidad de MI predominante en personas con normopeso, relación con la dieta y efecto de los probióticos y prebióticos sobre el mantenimiento de la MI y función que ejerce sobre la obesidad.

Autor, año de publicación	Objetivo del trabajo	Conclusiones
Ruiz et al., (2010) (12)	Conocer la función que la MI ejerce sobre el sistema inmune y la obesidad.	Las evidencias cada vez más se inclinan a apoyar la hipótesis de la multicausalidad en la obesidad. Recientemente los hallazgos que asocian la obesidad con determinados patrones de microorganismos en el sistema digestivo, hacen de este un contexto en el cual podrían encontrarse respuestas a múltiples preguntas sobre los verdaderos orígenes de la obesidad.
Morales et al., (2010) (15)	Describir el papel que juega la MI en el desarrollo de la obesidad y su relación con el estado inflamatorio.	La MI de los obesos está alterada, comparada con aquella de los normopeso, lo que podría explicar su mayor eficiencia en la extracción de energía a partir de los alimentos. El consumo de prebióticos o de probióticos podría ayudar a mantener la homeostasis de la MI, previniendo las alteraciones anteriormente descritas y estimulando mecanismos implicados en la sensación de saciedad.
Rodríguez et al., (2013) (17)	Cuál es el papel potencial de la MI y el consumo de probióticos en la regulación del peso corporal, incluyendo la predisposición y la prevención del sobrepeso y la obesidad.	<p>Hasta el momento, los datos que asocian un tipo de microorganismos específicos con la obesidad humana no son concluyentes ya que no determinan si es dicha microbiota la que juega una función causativa de la obesidad (fenómeno primario), o si es la microbiota intestinal la que está modulada en respuesta a dietas obesogénicas u otros factores relacionados con la patogénesis de esta condición (fenómeno secundario).</p> <p>En el marco de la actual pandemia de obesidad, el empleo de cepas probióticas de las que se disponga de evidencia científica sobre un efecto beneficioso frente a determinados factores de riesgo asociados a la obesidad podría servir, junto con cambios en la dieta y el fomento de la actividad física, a la modulación del peso corporal.</p>

Continuación Anexo 1. Tipo y cantidad de MI predominante en personas con normopeso, relación con la dieta y efecto de los probióticos y prebióticos sobre el mantenimiento de la MI y función que ejerce sobre la obesidad.

Autor, año de publicación	Objetivo del trabajo	Conclusiones
Prados-Bo et al., (2015) (19)	Corroborar la función de la MI como factor regulador de la obesidad. Diferencias entre MI en pacientes obesos y delgados, y como los probióticos pueden regular el peso corporal.	La microbiota intestinal se considera actualmente como uno de los nuevos factores que participan en la etiología de la obesidad. Las modificaciones de la microbiota intestinal en modelos animales inducidas por probióticos han conducido entre otras cosas a una disminución de la adiposidad. No hay demasiados ensayos realizados con humanos con el fin de investigar si la administración de probióticos ejerce efectos inmunes contra la obesidad. Sin embargo, los hallazgos indican que la modulación de la composición de la MI intestinal podría ser de utilidad como estrategia de intervención para tratar y prevenir la obesidad.
Renquera et al., (2013) (25)	Evidenciar los factores que influyen en el desarrollo de la obesidad e influencia de prebióticos y probióticos.	Dentro de los múltiples factores que influyen en el desarrollo de la obesidad, los cambios a largo plazo en la dieta, asociados al incremento de ejercicio físico, constituyen las rutas más naturales de intervención terapéutica frente a la obesidad. Aunque parezca cuestionable que se pueda designar a un único grupo microbiano como la causa o la consecuencia determinante de la obesidad, el suministro en la dieta de prebióticos o probióticos de los que se disponga evidencia científica de su efecto beneficioso, podría servir como herramienta adicional para frenar la obesidad mediante la modulación de la MI intestinal y el balance energético.
González et al., (2009) (23)	Evidenciar el papel fundamental de la MI, así como algunos virus en la fisiopatología de la malnutrición por exceso.	Hallazgos recientes sugieren un papel clave de bacterias en la etiopatogénesis del sobrepeso y la obesidad. Estos han abierto caminos de investigación orientados hacia la modificación de la microbiota colónica como una vía de tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Continuación Anexo 1. Tipo y cantidad de MI predominante en personas con normopeso, relación con la dieta y efecto de los probióticos y prebióticos sobre el mantenimiento de la MI y función que ejerce sobre la obesidad.

Autor, año de publicación	Objetivo del trabajo	Conclusiones
Basain et al., (2015) (10)	Como la dieta influye en la composición y funcionalidad de la MI, y cómo esta relación bidireccional repercute en la génesis de la obesidad.	Actualmente se ha señalado que la microbiota intestinal humana puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la obesidad. Asimismo la identificación de los factores de riesgo para presentar obesidad, como las dietas caracterizadas por una ingesta elevada de grasas y baja en fibras, pueden ser de utilidad en la orientación y planificación de consejos e intervenciones preventivas desde la atención primaria de salud con vistas a reducir complicaciones futuras.
Evaristo et al (2015) (18)	Describir función, composición y distribución de la MI. Y beneficios de los probióticos y prebióticos	La distribución de la microbiota a lo largo del tubo digestivo varía de forma próximo-distal. Importancia de los probióticos y prebióticos en la salud del hospedador, estas sustancias se pueden utilizar como estrategias para el manejo de diferentes enfermedades.
Piña et al., (2016) (22)	Planteamiento del uso de prebióticos y probióticos como una estrategia eficaz para modular la MI con el fin de reducir determinados factores de riesgo asociados a la obesidad.	La predisposición al acumulo de grasa en el tejido adiposo es multifactorial. La microbiota intestinal puede jugar un papel intrigante en el desarrollo de la obesidad, aunque todavía debe establecerse una clara relación causal. El suministro en la dieta de prebióticos y probióticos de los que se disponga evidencia científica de su efecto beneficioso, podría servir como herramienta adicional, como tratamiento nutricional para frenar la tendencia a la obesidad, mediante la modulación del perfil de la microbiota intestinal. Y diseñar estrategias de intervención frente al sobrepeso y la obesidad en etapas tempranas de la vida.
Tavares et al.,(2013) (27)	Relación entre la MI y la obesidad, así como los posibles impactos del uso de pre y probióticos, a fin de conocer como ocurre esta compleja interacción.	La participación de la microbiota intestinal en el peso, conduce a factores asociados con la obesidad e indican nuevos objetivos de intervención posibles. En relación a la modulación realizada por probióticos y prebióticos, no se observaron diferencias en los métodos y resultados. Sin embargo aumenta la concentración de <i>Bifidobacteria</i> , cuyo principal efecto modulador observado, viene acompañado de pérdida de peso y parámetros relacionados con la obesidad, suponiendo una disminución del exceso de peso.
Million et al.,(2013) (24)	Descripción de las asociaciones entre la composición de la microbiota, su manipulación, y la obesidad.	Los probióticos recientemente se asocian a la composición de la microbiota intestinal y la obesidad. Estudios en ratones han asociado el <i>phylum Firmicutes</i> con la obesidad y <i>Bacteroidetes</i> con la pérdida de peso. La microbiota intestinal puede ser modulada mediante estrategias dietéticas como son los probióticos y prebióticos.

Continuación Anexo 1. Tipo y cantidad de MI predominante en personas con normopeso, relación con la dieta y efecto de los probióticos y prebióticos sobre el mantenimiento de la MI y función que ejerce sobre la obesidad.

Autor, año de publicación	Objetivo del trabajo	Conclusiones
Kootte et al., (2012) (26)	Retratar moduladores que tienen influencia sobre la composición de la MI intestinal. Y describir como los cambios en la microbiota afectan al metabolismo y como estos hallazgos podrían traducirse en nuevas vías terapéuticas para la obesidad y la diabetes mellitus T2	La microbiota intestinal es el componente principal en el mantenimiento del metabolismo homeostático. A pesar de los numerosos estudios realizados sobre las líneas genéticas que influyen en la obesidad, no hay estudios suficientes sobre el microbioma intestinal humano.