



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica sistemática

**“Modificación de la microbiota intestinal como causa
de la obesidad y su tratamiento mediante el uso de
probióticos y prebióticos”**

Manuel Blanco Cilleros

Tutora: M.^a Nélida Eleno Balboa

Salamanca, mayo 2021

*A la profesora **M.^a Nélica Eleno Balboa**, por guiarme y ayudarme en
la realización de este trabajo.*

*A la **Facultad de Enfermería y Fisioterapia**. Gracias por estos años
de crecimiento intelectual y personal.*

*A mi **familia y amigos**. En especial a mis padres y a mi hermana, por
su apoyo y ánimo en todo momento.*

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2-8
1.1. Obesidad: definición, prevalencia y etiología	2-3
1.2. Diagnóstico de enfermería.....	3-4
1.3. Microbiota intestinal: definición, desarrollo y funciones	4-6
1.4. Probióticos y prebióticos: definición y utilidades	6-8
1.4.1. Probióticos	6-7
1.4.2. Prebióticos	8
2. OBJETIVOS	9
3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	10-11
4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	12-23
4.1. Mecanismos modulados por la MI	12-19
4.1.1. Metabolismo energético.....	12-15
4.1.2. Modulación de las señales de hambre y saciedad.....	16-17
4.1.3. Endotoxemia metabólica.....	18-19
4.2. Uso de probióticos y prebióticos como moduladores de la MI	19-23
5. CONCLUSIONES	24-25
6. BIBLIOGRAFÍA	26-29

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AG	Ácidos grasos.
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta.
BAL	Bacterias ácido-lácticas.
BHE	Barrera hematoencefálica.
CCK	Colecistocinina.
ENT	Enfermedades no transmisibles.
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i> , Organización para la agricultura y alimentación.
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i> , Péptido similar al glucagón-1.
GLP-2	<i>Glucagon-like peptide 2</i> , Péptido similar al glucagón-2.
GOS	Galactooligosacárido.
GRAS	<i>Generally Recognized as Safe</i> , Generalmente reconocido como saludable.
IL	Interleucinas.
IMC	Índice de masa corporal.
Kcal.	Kilocalorías.
LPS	Lipopolisacáridos.
MI	Microbiota intestinal.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PYY	Péptido tirosina-tirosina.
TNL-α	Factor de necrosis tumoral alfa.
WGO	<i>World Gastroenterology Organisation</i> , Organización mundial de gastroenterología.

RESUMEN

Hoy en día, el **sobrepeso** y la **obesidad** constituyen una de las patologías crónicas considerada como problema de salud pública con más prevalencia a nivel mundial. A pesar de la importancia que clásicamente se ha dado a factores de riesgo ambientales, como son el aumento de la ingesta calórica y el descenso de la actividad física, actualmente la microbiota intestinal (MI) se ha postulado como un nuevo factor involucrado en su desarrollo.

Nuevos estudios metagenómicos apuntan hacia la existencia de diferencias significativas en la composición y el funcionamiento de la MI entre sujetos obesos y de normopeso; por ello, se ha puesto en el punto de mira la relación de esta con el desarrollo de alteraciones en las funciones **metabólicas**, **neuroendocrinas** e **inmunológicas** vinculadas con el origen de la obesidad y el sobrepeso.

Desde la década pasada se han comenzado a buscar nuevas estrategias para combatir esta enfermedad, entre las que se encuentra, la modulación de la MI mediante el uso de alimentos funcionales (**probióticos** y **prebióticos**). Los nuevos hallazgos han potenciado la posibilidad de realizar una manipulación alimentaria de la MI, haciendo uso de estos preparados para conseguir modificaciones en el peso corporal y así tratar la obesidad; sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha contienen ciertas limitaciones y sugieren la conveniencia de realizar una medicina personalizada de precisión lo que abre nuevas perspectivas en la investigación científica en el campo de la nutrición y la obesidad.

Palabras clave: “*microbiota intestinal*”, “*probióticos*”, “*prebióticos*”, “*obesidad*”, “*disbiosis*”.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Obesidad: definición, prevalencia y etiología

La obesidad es una patología crónica, compleja y de origen multifactorial que se caracteriza por una acumulación anormal o excesiva de masa grasa y, por ende, un peso corporal elevado con respecto al sexo, edad y talla correspondientes para cada individuo, suponiendo un factor de riesgo añadido para la salud (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2), el sobrepeso y la obesidad se pueden detectar mediante el indicador antropométrico más utilizado y aceptado globalmente, que es el índice de masa corporal (IMC) –peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2)–, a través del cual se han establecido los criterios diagnósticos de obesidad reflejados en la **tabla 1**.

Categoría	Valores límite del IMC (kg/m^2)	
	Punto de corte principal	Punto de corte adicional
Normopeso	18,50-24,99	18,50-22,99
		23,00-24,99
Sobrepeso grado I	25,00-29,99	25,00-27,49
Sobrepeso grado II		27,50-29,99
Obesidad tipo I	30,00-34,00	30,00-32,49
		32,50-34,99
Obesidad tipo II	35,00-39,99	35,00-37,49
		37,50-39,99
Obesidad tipo III (mórbida)	≥ 40	≥ 40

Tabla 1. Criterios para definir los grados de obesidad en adultos. Elaboración propia a partir de datos publicados por la OMS (2).

Actualmente, la obesidad es considerada uno de los principales problemas de salud y, según cifras publicadas por la OMS (1,2), ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, causando cada año, junto con el sobrepeso, como mínimo 2,8 millones de muertes. Asociado a este aumento de la mortalidad y morbilidad, consideramos la obesidad como un factor de riesgo desencadenante de enfermedades no transmisibles (ENT), tales como: síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II, dislipemia, ciertos tipos de cáncer (endometrio, mama y colon), enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares e hipertensión arterial, en mayor proporción, además de asma, artritis, apnea del sueño y patologías relacionadas con la inflamación. Añadido a todo ello, son atribuibles a un IMC elevado

aproximadamente el 58% del total mundial de casos de diabetes mellitus tipo II, el 21% de las cardiopatías isquémicas y del 8% al 42% de determinados cánceres (3).

A pesar de que la obesidad constituye una de las principales patologías que demandan asistencia sanitaria y de los muchos estudios realizados sobre la misma, aún sigue sin ser clara su etiología. Su génesis se relaciona con un conjunto de factores individuales de tipo ambiental, genético y epigenético que actúan en conjunto en una proporción variable. Sin embargo, a pesar de la importancia clásica que se ha dado a los factores ambientales, entre los que destacan el aumento de la ingesta calórica y el descenso de la actividad física, desde la década pasada estudios recientes apuntan hacia una nueva hipótesis causal en la que la microbiota intestinal (MI) constituye un factor epigenético clave en el desarrollo de trastornos metabólicos, diabetes tipo II y obesidad, ya que se ha demostrado que existen cambios bastante significativos en la composición y función metabólica de la MI de sujetos obesos en comparación con sujetos de normopeso como consecuencia de una situación disbiosis en la misma (4).

Es por este motivo que consideramos la MI, junto con los genes, el medio ambiente y el sistema inmune, como una pieza clave en la regulación metabólica, el desarrollo de la inflamación de bajo grado y la modulación del balance energético. Añadido a todo esto, varios autores han propuesto que factores como la dieta y el uso de antibióticos, probióticos y prebióticos pueden ser posibles modificadores de la MI, tanto en sentido positivo como negativo, encontrándose involucrados en la prevención, control y tratamiento de la obesidad y el sobrepeso (5).

1.2. Diagnóstico de enfermería

Ante esta nueva hipótesis de investigación sobre la génesis de la obesidad, se ha planteado la existencia de factores moduladores ante los cuales las intervenciones de enfermería podrían generar cambios positivos en el control de esta patología. De este modo, aunque comúnmente la persona obesa busca atención en profesionales médicos y nutricionistas, el papel del personal de enfermería constituye una pieza clave en la práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad. El ejercicio de enfermería en este aspecto engloba el cuidado y seguimiento integral de este problema, lo que podría reflejarse mediante la

elaboración de un plan de cuidados establecido en base a los diagnósticos, resultados e intervenciones de enfermería de las taxonomías NANDA-1, NOC y NIC para las personas con sobrepeso y obesidad, los cuales podemos ver reflejados en la **tabla 2**.

Dominio comprometido	Clase alterada	Diagnóstico de Enfermería (NANDA-I)	Resultado de Enfermería (NOC)	Intervenciones de Enfermería (NIC)
Dominio 2: Nutrición	Clase 1: Ingestión	Obesidad (00232) Sobrepeso (00233)	Conocimiento: manejo del trastorno de la alimentación (1853)	Asesoramiento nutricional (5246) Manejo de la nutrición (1100) Manejo del peso (1260)
	Clase 4: Metabolismo	Riesgo de Síndrome de desequilibrio metabólico (00263)	Conducta de adhesión: dieta saludable (1621) Control del riesgo: obesidad (1941) Conocimiento: manejo del peso (1841)	

Tabla 2. Plan de cuidados de enfermería para el sobrepeso y la obesidad en base a las taxonomías NANDA-1, NOC y NIC. Elaboración propia.

1.3. Microbiota intestinal: definición, desarrollo y funciones

La **microbiota intestinal (MI)** hace referencia a la población de microorganismos vivos (bacterias, virus y eucariotas) que colonizan el intestino humano, incluyendo especies nativas que residen permanentemente en el tracto gastrointestinal, así como una proporción variable de microorganismos que lo hacen de manera transitoria. La gran comunidad que compone la MI incluye más de 1.000 especies de bacterias y comprende más de 3,3 millones de genes (lo que supone más de 150 veces el genoma humano), aportando funciones metabólicas adicionales a nuestro organismo (6).

En una proporción mayor de cantidad y diversidad encontramos las bacterias, siendo clasificadas en tres grandes familias: *Firmicutes* (gram-positivos), en una proporción mayor (60-80%), *Bacteroidetes* (gram-negativos) y *Actinobacterias* (gram-positivos), en una proporción del 10% cada una. Esta composición varía a lo largo del tracto gastrointestinal, aumentando en cantidad y diversidad a medida que avanzamos y encontrándose mayor cantidad en el intestino grueso (7).

El establecimiento de MI comienza antes del nacimiento, en el tercer trimestre de gestación, vehiculizando desde la placenta a través del líquido amniótico en mayor proporción *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. No obstante, la mayor colonización ocurre durante y después del nacimiento. En este desarrollo postnatal influyen varios factores como son el tipo de parto (vaginal o cesárea) y de alimentación (leche materna o artificial), así como factores ambientales y culturales, lo que hace que cada individuo posea una MI única, con gran diversidad en su composición entre individuos, ya que incluso algunos estudios han demostrado que entre gemelos hay menos del 50% de similitud entre taxones bacterianos a nivel especie (7).

Actualmente, nuevas investigaciones apuntan hacia una disminución de la biodiversidad de la MI en países desarrollados debido a factores como el saneamiento del agua, el incremento de cesáreas, la reducción de la lactancia materna, el aumento del uso de antibióticos y el aumento del aseo y uso de jabones antibacterianos (5).

Teniendo en cuenta que la MI forma con el ser humano (huésped) una relación de simbiosis, producto de miles de años de evolución, encontramos importantes aportaciones que esta ejerce sobre nuestro organismo, como son funciones metabólicas y nutricionales que permiten aumentar la extracción energética de la dieta, así como modificar la respuesta glucémica, modular la permeabilidad intestinal y la función inmunológica de defensa frente a la invasión por microorganismos patógenos. Destaca también su efecto modulador a nivel neuroendocrino sobre las células enteroendocrinas del intestino y su relación con el sistema nervioso, especialmente con el hipotálamo, importante centro regulador del peso corporal y el metabolismo. Las funciones principales de la MI se reflejan en la **tabla 3** (6,7).

Funciones de la microbiota intestinal	
Funciones metabólicas y nutricionales	
<ul style="list-style-type: none"> - ↑ la superficie de absorción, contenido intraluminal y velocidad de tránsito intestinal. - ↑ la obtención de energía y absorción de AGCC mediante la fermentación de carbohidratos dietéticos no digeribles (polisacáridos y oligosacáridos) y del moco endógeno. - ↑ la absorción de iones de hierro, magnesio y calcio. - ↑ la síntesis de vitamina K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico. - ↑ la síntesis de aminoácidos a partir de amoníaco o urea. - Ejerce un efecto modulador en el metabolismo lipídico. 	
Funciones tróficas	
<ul style="list-style-type: none"> - ↑ la proliferación y diferenciación celular epitelial, y participa en la renovación de células de las vellosidades mediante AGCC (principalmente el butirato). 	
Funciones de protección	
<ul style="list-style-type: none"> - ↓ la colonización del intestino por bacterias patógenas mediante un efecto barrera en el tejido epitelial y ↑ la destrucción de toxinas y carcinógenos. - ↑ la maduración de las células inmunitarias. 	

Tabla 3. Principales funciones de la MI: metabólicas, tróficas y protectoras. (↑: aumenta; ↓: disminuye). Elaboración propia en base a los artículos consultados (6,7).

1.4. Probióticos y prebióticos: definición y utilidades

1.4.1. Probióticos

Los **probióticos** son 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 como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades apropiadas, confieren al huésped un beneficio para la salud” (8). En las últimas décadas se ha popularizado su consumo a través de productos lácteos fermentados, siendo utilizados como un método para incrementar la optimización de la relación existente entre la MI y el organismo.

Entre los más utilizados por la industria alimentaria encontramos las especies *Lactobacillus*, utilizadas durante generaciones en el proceso de fermentación alimentaria, y *Bifidobacterium*, además de levaduras como *Saccharomyces boulardii* y algunas especies de *Escherichia* y *Bacillus*.

El mecanismo de acción positivo de los probióticos sobre la MI se basa en el aumento de bacterias anaerobias beneficiosas, frente a la reducción de microorganismos patógenos. Esta acción se encuentra modulada por mecanismos inmunológicos mediante la producción de metabolitos, tales como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) involucrados en señales químicas, que permiten mejorar el ambiente intestinal, reforzar el efecto de barrera intestinal y regular la inflamación negativa de la mucosa mediante una manipulación alimentaria de la MI con el objetivo de aumentar el número de bacterias beneficiosas para producir un bienestar al huésped (**figura 1**) (8,9).

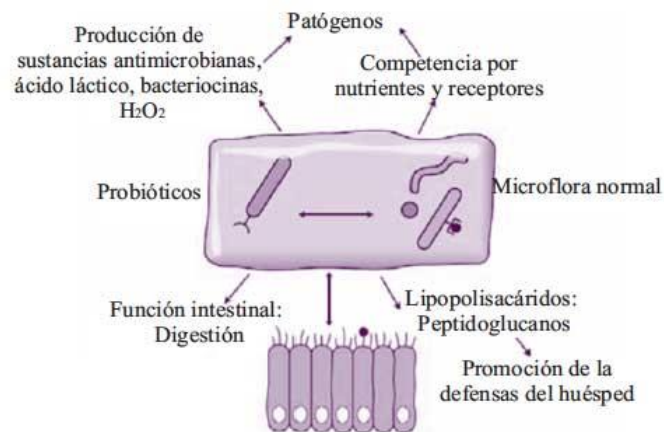


Figura 1. Mecanismo de interacción entre microbiota, probióticos y huésped en la colonización intestinal y funciones metabólicas e inmunitarias. Fuente: Guías Mundiales la WGO Probióticos y prebióticos. 2011;15.(9)

La evidencia científica actual se centra en el estudio de probióticos pertenecientes a la cepa de bacterias ácido-lácticas (BAL) a la que pertenecen los géneros *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei* y *L. gasseri*) y *Bifidobacterium* (*B. lactis* y *B. animalis*), mayoritariamente, las cuales tiene un sistema de seguridad conocido como GRAS (*Generally Recognized as Safe*), concedido por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos.

1.4.2. Prebióticos

Los **prebióticos**, según la definición establecida por la *World Gastroenterology Organization* (WGO), son “sustancias de la dieta (fundamentalmente consistentes en polisacáridos no almidón y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino y favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas” (9). Entre los más utilizados encontramos: **oligofructosa, inulina, galactooligosacáridos (GOS), lactulosa y oligosacáridos de la leche materna.**

Tradicionalmente han sido utilizados como modificadores del balance de la MI, mediante la estimulación del crecimiento y/o la actividad de organismos beneficiosos y la supresión de bacterias potencialmente nocivas, promoviendo fundamentalmente la proliferación de *Bifidobacterium* en el colon y de algunos *Lactobacillus* en el intestino delgado (9).

2. OBJETIVOS

Objetivos principales

Debido a la alta prevalencia de la obesidad en la población mundial y la alta mortalidad asociada a esta, considerando el papel que tiene la enfermería en la detección, control y educación sanitaria, este trabajo tiene como objetivos generales:

1. Analizar los hallazgos más recientes sobre el impacto de la MI en el estado nutricional y la salud del hospedador, así como la modulación que puede realizarse de esta mediante el uso de probióticos y prebióticos como estrategia de intervención para tratar y prevenir la obesidad a través de la modulación neuroendocrina.
2. Incrementar mi propio conocimiento y la concienciación sobre la relevancia de este tema en la salud pública.
3. Proporcionarme herramientas sólidas para ayudar en la prevención y tratamiento de este problema en mi futuro trabajo profesional como enfermero.

Objetivos específicos

1. Entender el funcionamiento y utilidad de los probióticos y los prebióticos con perspectiva de aplicación clínica en la obesidad.
2. Analizar recomendaciones alimentarias basadas en los conocimientos actuales para el control del peso a través de la promoción de una MI más equilibrada mediante el uso de probióticos y prebióticos.
3. Promocionar la modificación microbiana intestinal a través de la alimentación, analizando los efectos potenciales del uso de probióticos y prebióticos.
4. Conseguir la integración de la enfermería en la investigación y búsqueda de avances sobre la enfermedad.

3. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Este trabajo de fin de grado consiste en una **revisión bibliográfica sistemática** basada en la búsqueda de artículos de revistas científicas, libros y bases de datos potencialmente relevantes encontrados y sintetizados sobre el tema abordado para ampliar el conocimiento sobre la relación de la MI con la obesidad y su tratamiento mediante el uso de probióticos y prebióticos, para así comparar y discutir los nuevos estudios realizados hasta la fecha.

Para la búsqueda de artículos científicos sobre la influencia de la MI en el desarrollo de la obesidad, como se muestra en el **gráfico 1**, mediante un diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos utilizados, se ha recurrido principalmente a **bases de datos científicas** como son *Biblioteca Cochrane*, *ScienceDirect*, *PubMed*, *MedlinePlus* y el **buscador científico** “*Google Académico*”. Las palabras clave utilizadas en estos buscadores han sido: “*obesidad*”, “*microbiota intestinal*”, “*disbiosis*”, “*probiótico*” y “*prebiótico*”, en diferentes combinaciones. Los artículos científicos fueron selecciones atendiendo a su **fecha de publicación** entre 2010 y 2021, añadiendo contenido de otros publicados anteriormente, tanto en **idioma** español como inglés.

La **plataforma Scielo** de la que dispone la Universidad de Salamanca también ha sido utilizada como herramienta para ampliar la búsqueda de artículos científicos no disponibles en las anteriores bases de datos.

El servicio de **préstamo digital de libros electrónicos Cielo** del que dispone la Universidad de Salamanca, así como los libros disponibles en la **biblioteca de la Facultad de Enfermería y Fisioterapia**, también han sido fuente de búsqueda bibliográfica para la elaboración de este trabajo.

Por último, he utilizado como gestor de referencias para crear mi propia base de datos de información bibliográfica el programa informático **Mendeley**.

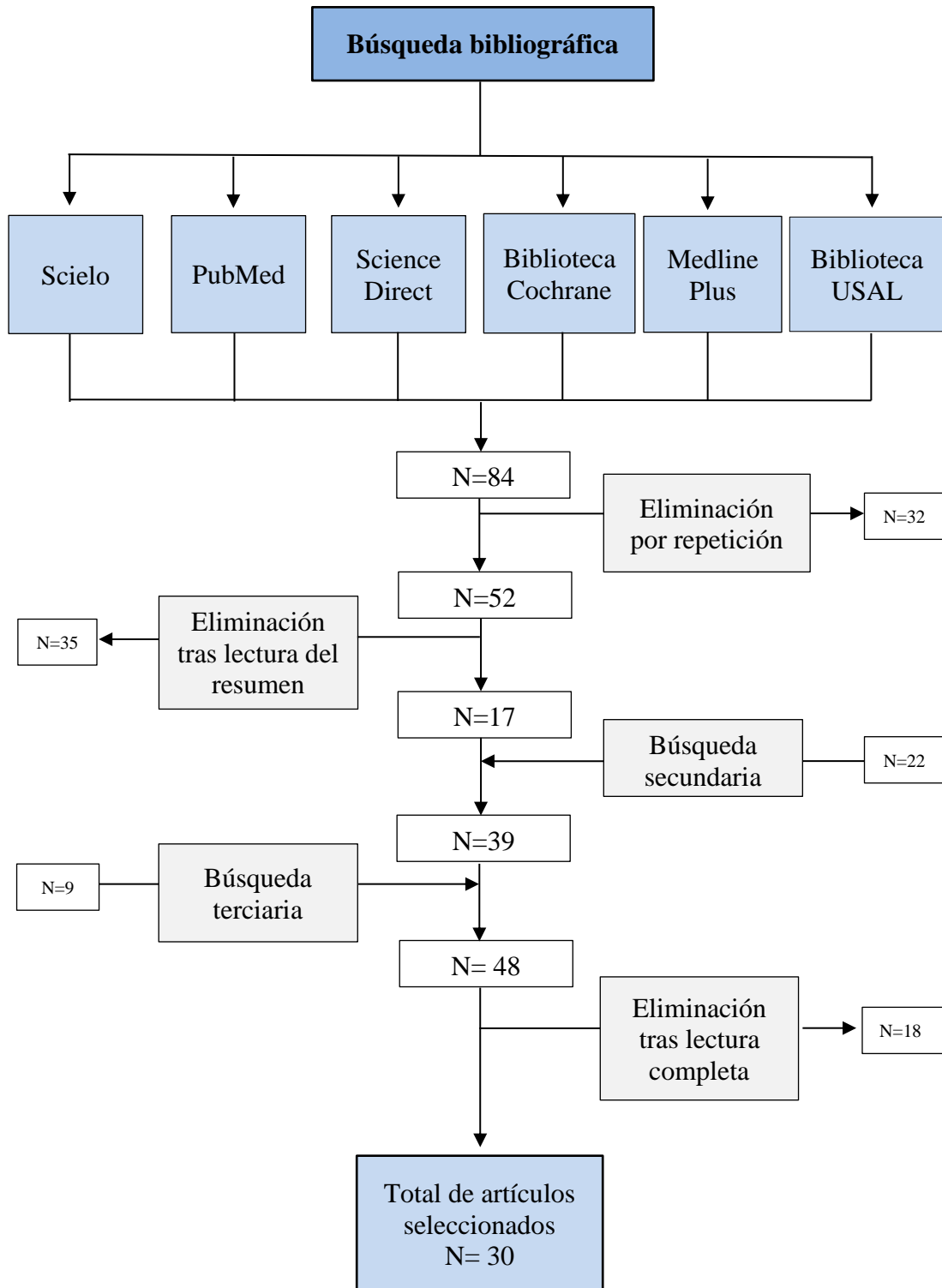


Gráfico 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos utilizados.

Elaboración propia.

4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En la búsqueda de nuevos métodos para el tratamiento y control de la obesidad, en la última década se ha ampliado la investigación en torno a nuevas vías etiológicas que den explicación al desarrollo de esta enfermedad. En este contexto, son muchos los estudios que cada vez muestran de forma más evidente la fuerte relación existente entre una situación de disbiosis en la MI y el desarrollo de la obesidad, por ello, en este trabajo se realizará una revisión sistemática de los mecanismos que ejerce la MI sobre el desarrollo de la obesidad, así como un análisis de la eficacia de nuevos métodos terapéuticos para su control y tratamiento basados en el uso de probióticos, prebióticos y/o simbióticos.

4.1. Mecanismos modulados por la MI en relación con el desarrollo de la obesidad

El microbioma (conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos) incluye más genes que el genoma humano y cien veces más células que las que posee nuestro cuerpo (6). De ahí parte el nuevo paradigma que plantea que la MI pueda contribuir en la regulación de la homeostasis energética a partir de tres mecanismos que pueden encontrarse interrelacionados: i) extracción y absorción energética, ii) regulación neuroendocrina de la ingesta de alimentos y el peso corporal a partir de la secreción de metabolitos intestinales y iii) modificaciones en la permeabilidad de la barrera intestinal y génesis de inflamación de bajo grado a partir de la producción de endotoxemia metabólica.

4.1.1. Metabolismo energético: extracción de energía dietética y absorción de nutrientes

Una de las causas más importantes en la génesis de la obesidad es el desequilibrio energético existente entre las calorías consumidas y las calorías gastadas. En este proceso tan individualizado por factores genéticos, ambientales (tendencia a la ingesta de alimentos ricos en grasas, sal y azúcares, y pobres en vitaminas, minerales y otros macronutrientes) y de estilo de vida (sedentaria o activa), participan tanto los órganos encargados de realizar la digestión como la MI, la cual es capaz de realizar la fermentación de fibra no digerible y optimizar la extracción de energía y la absorción de nutrientes, modulando así el consumo energético.

La relación existente entre la extracción energética modulada por la MI y el desarrollo de la obesidad parte del estudio realizado por **Turnbaugh et al.** (10) sobre ratones inducidos a obesidad, en el que se llegó a la conclusión de que la obesidad está asociada a cambios significativos en los géneros predominantes en la MI. Se observó en este estudio que los ratones obesos presentan un mayor porcentaje de *Firmicutes* y menor de *Bacteroidetes* en comparación con ratones de normopeso, mostrándose un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes* que muestra una mayor eficiencia para degradar los hidratos no digeribles de los vegetales, permitiendo así la liberación de más energía durante la digestión.

En cuanto a este desequilibrio energético que parece estar modulado por la MI en modelos de ratones, podría quedar extrapolado a humanos según la teoría de que la MI de sujetos obesos podría ser más activa en la extracción energética de la dieta en comparación con sujetos delgados, lo cual conllevaría a un mayor almacenamiento energético y producción de adiposidad. Según el estudio clínico realizado por **Jumpertz et al.** (11) en humanos para analizar el impacto que tiene el contenido calórico de la dieta en la modificación de la MI y, a su vez, el impacto de esta en la extracción energética, se administró una dieta variable en contenido calórico para observar las calorías ingeridas. El estudio concluyó con una modificación de la MI secundaria a la dieta con un incremento del 20% de *Firmicutes* y una disminución de *Bacteroidetes* asociada con un incremento de la recuperación de energía de aproximadamente 150 kcal. Este estudio, por lo tanto, sugiere que la carga nutricional es una variable importante en la modificación de la MI en un periodo corto de tiempo, ya que el estudio tuvo una duración de 3 días.

Aunque los análisis metagenómicos realizados en humanos describen el incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes* en individuos obesos, otros estudios metagenómicos realizados en personas obesas no han podido demostrar de manera consistente la alteración de proporciones de microorganismos pertenecientes a dichos órdenes, ya que no han podido demostrarse cambios significativos en la proporción de *Bacteroidetes* en las heces de sujetos con normopeso y obesos (12). Por lo tanto, la asociación de un tipo específico de microorganismo con el desarrollo de la obesidad no resulta concluyente, al no haber evidencia suficiente sobre si esta

relación causal podría deberse a una respuesta de la MI sobre la obesidad o a un factor relacionado con la patogenia de esta enfermedad sobre la MI.

Por otra parte, nuevos estudios consideran la dieta como un factor modificador de la MI, ya que se han encontrado modificaciones de esta en sujetos con una dieta rica en grasas y azúcares, mostrándose una disminución del género *Lactobacillus* y un aumento de bacterias gram-negativas (13).

Algunos artículos de revisión bibliográfica encontrados describen la relación de la MI con este proceso metabólico (**gráfico 2**) a partir de la fermentación microbiana de **polisacáridos no digeribles de la dieta** (xilano, pectina, almidón, manano e inulina), a través de los cuales surgen **monosacáridos, productos metabólicos intermedios** (lactato, succinato), **gases** (dióxido de carbono, hidrógeno y metano), estanol, ácido láctico y **ácidos grasos de cadena corta** (AGCC) (acetato, butirato y propionato), destacando que el **hidrógeno** liberado se encuentra relacionado con un aumento de la proliferación de *Firmicutes*, principales bacterias degradadoras de polisacáridos, que producen un aumento del metabolismo realizado por la MI a partir de un aumento de su proliferación (14,15).

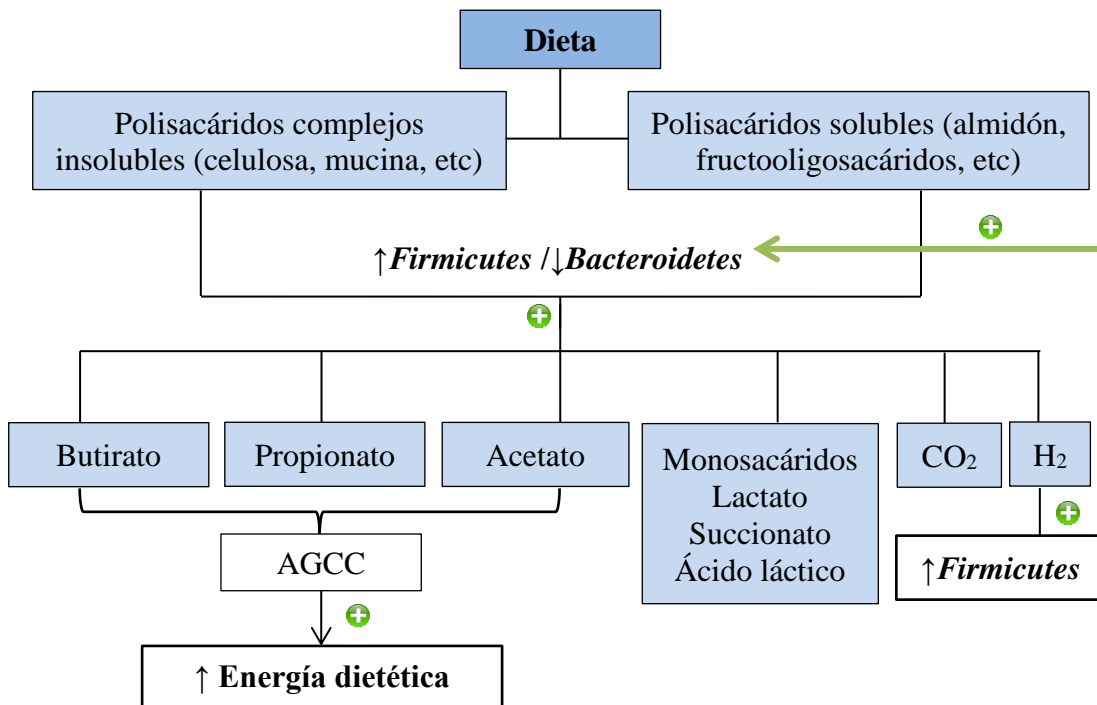


Gráfico 2. Proceso de degradación de polisacáridos no digeribles por la MI en situación de disbiosis y repercusión en el metabolismo energético. Elaboración propia a partir de las fuentes consultadas (14,15).

Esta capacidad de la MI de extraer mayor energía de la dieta en sujetos obesos podría llevar a un aumento del almacenamiento de energía mediante adiposidad, debido a que la degradación de polisacáridos no digeribles proporciona un aumento del 10% en el aporte energético diario de los colonocitos mediante **AGCC** (butirato, acetato y propionato), siendo el butirato el principal sustrato energético. El mecanismo de acción de estos metabolitos actualmente genera un gran debate.

Según varios artículos estos AGCC son sustratos de la gluconeogénesis realizada por el hígado, debido a que son dirigidos a los adipocitos donde aumentan la lipólisis, lo cual optimiza el aprovechamiento de la energía de la dieta y produce un aumento del tejido adiposo. La lipólisis realizada en los adipocitos incrementa a su vez los niveles de leptina, principal hormona orexigénica, estimulante del apetito. Por otra parte, los AGCC se unen a receptores específicos de células intestinales (GPR-41 y GPR-43) e incrementan la secreción de péptido PYY y péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), el cual retarda el tránsito intestinal, lo cual favorece la absorción de nutrientes y modula las señales que relacionan intestino e hipotálamo (14,16).

Partiendo de algunas líneas de investigación, el propionato y el acetato acceden por circulación portal, actuando el acetato como promotor de la producción de lípidos y síntesis de colesterol en el hígado, y el propionato como un inhibidor que contribuye a una disminución de los niveles de lípidos sanguíneos (17). Sin embargo, según otras investigaciones, la adquisición persistente de energía procedente de AGCC produce un aumento en la deposición de grasa visceral, como demuestran diversos estudios en humanos obesos que mostraron mayor presencia de AGCC en la materia fecal y un nivel reducido de butirato (18). No obstante, existe controversia, ya que la producción de AGCC depende de varios factores, como la disponibilidad de sustrato, el pH intestinal, la capacidad de absorción de la mucosa, el tiempo de tránsito y las interacciones entre las diferentes especies de MI.

El aumento de la producción de **butirato** ha demostrado ejercer un efecto trófico protector importante sobre el intestino al aumentar la altura de las vellosidades y engrosar la capa mucosa, lo que proporciona un efecto barrera. Por su parte, el **acetato** se ha postulado recientemente como un desencadenante del desarrollo de resistencia a la insulina, aunque no se ha llegado a dilucidar por completo su relación (19).

4.1.2. Modulación de las señales de hambre y saciedad

El eje intestino-cerebro constituye una compleja red de neuronas y neurotransmisores involucrados en la homeostasis metabólica, a través de los cuales se controla el apetito y la percepción de saciedad. La ingesta de alimentos y la homeostasis energética se encuentran moduladas por hormonas intestinales liberadas por células enteroendocrinas y por las concentraciones que alcanzan estas mismas en plasma, las cuales se encuentran modificadas por la MI.

El control de la ingesta se encuentra modulado por varios mecanismos a corto plazo y a medio-largo plazo. A corto plazo, la distensión mecánica del tracto gastrointestinal (duodeno y estómago principalmente) produce la activación de mecanorreceptores que por vía vagal se comunican con el hipotálamo, estimulando la sensación de saciedad. Según estudios recientes, los sujetos con obesidad cuentan con una MI que se ha asociado a tiempos de tránsito más lentos, lo que podría relacionar la producción de AGCC, producto de la fermentación bacteriana, con el aumento de la extracción energética (20). Por otro lado, la fermentación de las fibras de la dieta por parte del MI genera AGCC que actúan como ligandos sobre receptores específicos para nutrientes, como son los receptores G acoplados a proteínas (principalmente GPR-41) en intestino, colon y adipocitos, que, tras ser activados, estimulan la secreción intestinal de hormonas implicadas en la sensación de saciedad, como el péptido YY (PYY), el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o la hormona grelina, siendo de gran importancia para la regulación del apetito y la ingesta (21). Los efectos generados son:

- Aumento de la liberación de **colecistoquinina** a nivel del duodeno, como consecuencia del aumento del consumo y digestión de grasas, generando un efecto de inhibición del apetito.
- Aumento de la liberación de **péptido tirosina-tirosina (PYY)** en la porción del íleo y colon, dependiente de la ingesta calórica y de grasas. Ejerce un efecto de reducción del tránsito intestinal, lo que produce mayor saciedad y, por ende, una reducción de la ingesta.
- Aumento de la liberación de **péptido similar al glucagón (GLP-1 y GLP-2)**, que genera un aumento de la producción de insulina.

- Aumento de la liberación de hormona **grelina** en el cuerpo del estómago e intestino, lo que ejerce un estímulo de la ingesta sobre el hipotálamo.

A medio-largo plazo, la ingesta se encuentra regulada por el nivel plasmático de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Una disminución de cualquiera de estas moléculas en plasma produce una regulación por *feedback* que aumentaría la sensación de ingesta hasta normalizar el valor de los parámetros disminuidos mediante señales del tejido adiposo, aumentando o disminuyendo la producción de leptina y del páncreas, modulando de este modo la producción de insulina (21).

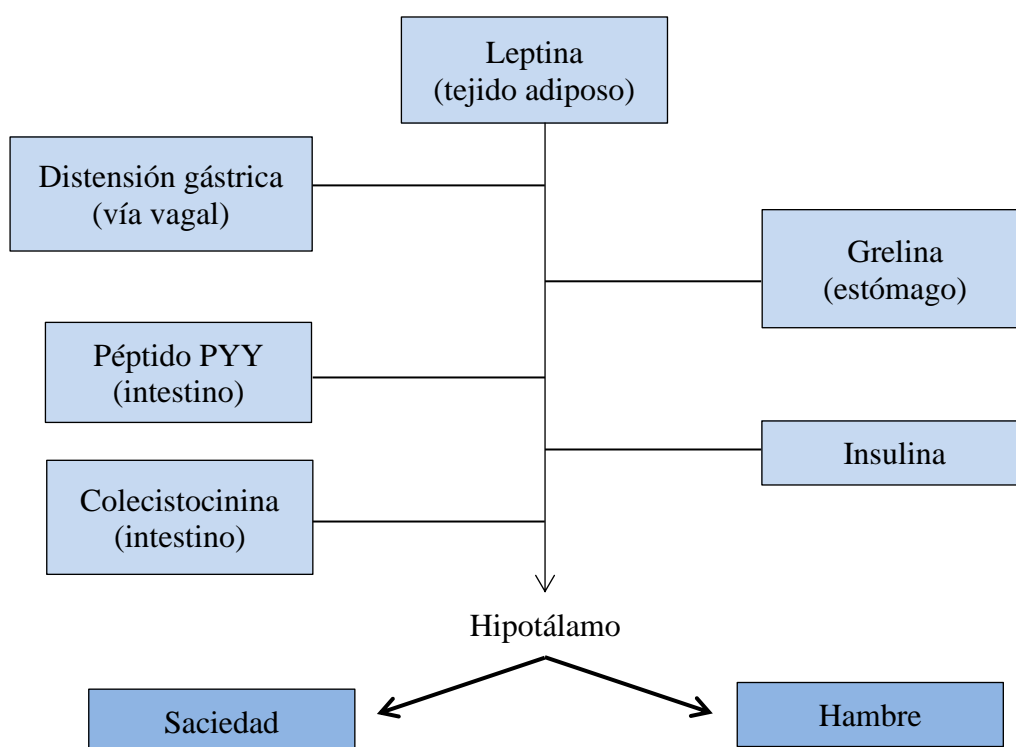


Gráfico 3. Factores reguladores que determinan las señales de saciedad y de hambre que llegan al centro regulador central situado en el hipotálamo. Elaboración propia a partir de información obtenida de Mezquita 2018 (21)

La modificación de la MI mediante la ingesta de probióticos y prebióticos hacia un perfil más favorable para la regulación neuroendocrina podría ser una alternativa para el control de la obesidad, el apetito y las comorbilidades relacionadas, ya que suplementos de prebióticos con la inulina han demostrado aumentar la saciedad y disminuir la ingesta de alimentos, observándose un efecto que no es producido por fibra fermentable, por lo que podemos afirmar que existe una relación de la MI con la modulación de la saciedad (22).

4.1.3. Endotoxemia metabólica como causa del aumento de la permeabilidad intestinal e inflamación sistémica de bajo grado

El tejido adiposo, que clásicamente ha sido considerado como un almacén energético, actualmente se encuentra relacionado con la regulación de ciertos procesos metabólicos mediante la producción de adipocitocinas (adiponectina, leptina, resistina y visfatina) que se encuentran vinculadas con la obesidad, la resistencia a la insulina y trastornos inflamatorios. Considerando que la obesidad es un estado de inflamación leve y crónica, ha quedado demostrado que ciertos componentes inmunológicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina (IL) y la hormona leptina se encuentran elevados en plasma en sujetos obesos, mientras que componentes antiinflamatorios como la adiponectina se encuentran reducidos (23).

Los lipopolisacáridos (LPS) forman parte de la estructura que compone la membrana celular externa de las bacterias gram-negativas. Estos, en condiciones normales, no suponen ningún problema; sin embargo, en situación de disbiosis intestinal inducida por la dieta, son considerados como un inductor de la respuesta inflamatoria, debido al cambio que se produce en la permeabilidad intestinal y al aumento del nivel de LPS en plasma, que es lo que se denomina endotoxemia metabólica (19).

La inducción a la endotoxemia metabólica podría explicarse debido a la capacidad de los LPS de agruparse en micelas, ser absorbidos y agregados en quilomicrones, lo cual aumentan la presión local y el aflojamiento de los enterocitos hasta llegar a romper su membrana basal, lo que hace aumentar la permeabilidad intestinal, favoreciendo el paso de LPS (24). Este aumento de la permeabilidad intestinal comienza mediante la activación de macrófagos peritoneales, que posteriormente producen inflamación sistémica al aumentar posteriormente la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina 1beta (IL-1b), lo cual favorece la traslocación de LPS (19). El aumento de LPS también estimula células TLF-4, que inducen a la expresión de varias citoquinas proinflamatorias relacionadas con la génesis de inflamación de baja intensidad y resistencia a la insulina (24).

Además, el aumento de la concentración de AG circulantes se ha relacionado con un aumento en la producción de óxido nítrico y una disminución de la sensibilidad a la

insulina debido a la alteración de la actividad de la LPL y al aumento de la lipólisis. Por otra parte, el aumento de la producción de bilis por la alta ingesta de grasas produce una alteración en la colonización de la MI, modificando el papel que esta ejerce sobre la permeabilidad y la producción de endotoxemia (24).

Estudios realizados en humanos han relacionado dietas obesogénicas (ricas en grasas saturadas y azúcares) con cambios en la integridad de la membrana intestinal, produciendo un aumento de la permeabilidad intestinal que, como consecuencia, ocasiona un aumento de la traslocación de LPS, lo que origina cambios en el sistema inmunológico y en la generación de inflamación sistémica inducida por endotoxemia metabólica (24, 25).

Además, ciertos estudios han asociado la ingesta de fructanos como la oligofruktosa y la inulina con un aumento del contenido de *Bifidobacterium*, relacionando su aumento con un efecto protector contra la endotoxemia vinculada a la obesidad, además de un efecto de potenciación en la sensación de saciedad (14). Del mismo modo, otros estudios confirman que la reducción de bacterias gram-positivas, principalmente *Bifidobacterium* y *Akkermansia muciniphila*, afecta directa y negativamente a la integridad de la membrana intestinal, ya que estas son las encargadas de mantener y mejorar la función de barrera intestinal, evitando el paso de bacterias y toxinas (19).

4.2. Uso de probióticos y prebióticos como moduladores de la MI

Ante el reducido número de ensayos clínicos sobre el uso de probióticos y prebióticos usados como tratamiento antiobesidad en humanos, ha sido difícil dilucidar de manera extensa y altamente significativa en cuanto a su eficacia y acciones moduladoras sobre los principales biomarcadores metabólicos involucrados en la obesidad, sin embargo, como se muestra en la **tabla 4**, en este trabajo se han recogido algunos de los ensayos clínicos más importantes hasta la fecha, mostrándose el diseño del estudio realizado, su planteamiento y los resultados obtenidos en relación con los efectos generados tras su administración.

Estudios de intervención en humanos con probióticos y/o simbióticos y su relación con la ganancia de peso y biomarcadores metabólicos	
1	<i>“Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial” (26).</i>
Probiótico	<i>Lactobacillus gasseri LG2055.</i>
Diseño	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico.
N	Sujetos sanos con sobrepeso (n=87) con IMC mayor de 24,2-30,7 kg/m ² y área de grasa visceral mayor de 81,2-178,5 cm ² .
Duración	12 semanas
Resultados	↓ de las áreas de grasa visceral y subcutánea (4,6%), el peso corporal (1,4%), IMC (1,5%), circunferencia de cintura (1,8%) y cadera (1,5%) en el grupo tratado con <i>LG2050</i> en comparación con el grupo control que no mostró cambios significativos.
2	<i>“The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow-up study from birth to 10 years” (27).</i>
Probiótico	<i>Lactobacillus rhamnosus GG y ATCC 53103</i>
Diseño	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
N	Mujeres embarazadas (n=159).
Duración	Administración de probiótico o placebo 4 semanas antes del parto y 6 meses después, tomando medidas antropométricas de los niños durante 10 años.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> – La modulación prenatal de la MI con probióticos se ha relacionado con una modificación del patrón de crecimiento restringiendo el aumento excesivo de peso durante los primeros años de vida. – El asesoramiento dietético perinatal combinado con el uso de probióticos podría ser una herramienta útil en el control de la obesidad.
3	<i>“Effect of Probiotic Lactobacillus salivarius UBL S22 and Prebiotic Fructooligosaccharide on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study” (28).</i>
Probiótico	<i>Lactobacillus salivarius UBL S22</i> con o sin fructooligosacárido.
Diseño	Simple ciego, aleatorizado, controlado con placebo.

N	Jóvenes sanos (n=45) divididos en 3 grupos: placebo, probiótico y simbiótico.
Duración	6 semanas.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ significativa (p <0,05) del colesterol total, LDL y los triglicéridos y ↑ del colesterol HDL en el grupo probiótico y simbiótico. - ↓ significativa (p <0,05) de las concentraciones séricas de marcadores inflamatorios: proteína C reactiva de alta sensibilidad, IL-6, IL-1β y TNF-α en ambos grupos experimentales. - ↑ significativo (p <.05) en los recuentos fecales de <i>Lactobacillus</i> totales y ↓ (p <.05) en coliformes y <i>Escherichia coli</i> en ambos grupos experimentales.
4	<i>“Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial” (29).</i>
Probiótico	<i>Bififobacterium animallissp. Lactis 420</i> (B420) y fibra dietética <i>Litesses® Ultra polidextrosa</i> (LU)
Diseño	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
N	Adultos (n=225) entre 18 y 65 años con IMC: 28-34,9 kg/m ² y relación cintura/cadera ≥ 0,88 en hombres y ≥ 0,83 para mujeres.
Duración	6 meses.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ de la concentración de AGCC (propionato, butirato) en heces. - El consumo de probiótico con o sin prebiótico supuso un aumento de la masa grasa corporal, circunferencia de cintura y consumo de energía y peso corporal. - El consumo de probiótico con prebiótico supuso un aumento de la masa corporal magra. - El consumo exclusivo de prebiótico no obtuvo resultados significativos.
5	<i>“Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals” (30).</i>
Probiótico	<i>Galactooligosacáridos (GOS)</i>
Diseño	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.
N	Hombres y mujeres (n=44) entre 45 y 70 años con sobrepeso u obesidad (IMC 28-40 kg/m ²) prediabéticos.

Duración	12 semanas.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> – ↑ de 5 veces la concentración de especies de <i>Bifidobacterium</i> en las heces sin modificaciones en la diversidad microbiana. – No hubo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas ni fecales de AGCC. – No hubo cambios significativos en la composición corporal ni alteraciones significativas en el metabolismo energético.

Tabla 4. Estudios de intervención en humanos con probióticos y/o simbióticos. (↑: aumento; ↓: reducción). Elaboración propia a partir de datos obtenidos de los artículos consultados (26, 27, 28, 29, 30).

Kadooka et al. (26), en su ensayo clínico, realizaron un estudio sobre el efecto que ejerce en el peso corporal, las medidas corporales y la regulación de la adiposidad abdominal, la administración de *Lactobacillus gasseri SBT2055 (LG2050)*, una bacteria que se origina en el intestino humano cuyo uso en la fermentación de leche desnatada se ha relacionado con una disminución del agrandamiento de los adipocitos. En este ensayo clínico realizado en sujetos obesos con tendencias obesas se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, ya que se observó una disminución de las áreas de grasa visceral y subcutánea (de hasta el 4,6%), del peso corporal (1,4%), del IMC (1,5%), de la circunferencia de la cintura (1,8%) y de la cadera (1,5%) en el grupo tratado con *LG2050*, mientras que el grupo control no mostró cambios significativos. Los niveles de adiponectina total aumentaron en ambos grupos, sin haber influencia específica del *LG2050* sobre la producción de adiponectina HMW (principal reguladora de la sensibilidad a la insulina), ya que hubo un aumento similar en ambos grupos de estudio.

También se han realizado estudios sobre el impacto que tiene el uso de probióticos, complementado con el asesoramiento dietéticos materno, en el embarazo y el crecimiento prenatal y natal, como es el realizado por **Luoto et al.** (27), en el cual analizaron el impacto de la administración perinatal de probióticos *L. Rhamnosus GG* y *ATCC 53103* en el desarrollo del peso y la obesidad, mostrando resultados que indican que una modulación temprana de la MI con probióticos puede modificar el patrón de crecimiento en niños, al disminuir el aumento de peso excesivo durante los primeros años de vida. Asimismo, el estudio muestra que el asesoramiento dietético perinatal combinado con el uso de probióticos podría ser una herramienta útil en el control de la obesidad, ya que el estudio ha demostrado que el

tamaño del RN constituye un factor de riesgo de obesidad posterior, el cual podría ser modificado en el periodo prenatal.

En un estudio posterior, se examinó el efecto individual o simbiótico del probiótico **L. salivarius UBL522** y la suplementación con prebióticos (**fructooligosacáridos** principalmente) sobre los diversos biomarcadores de la obesidad y la MI en voluntarios jóvenes sanos. Después del tratamiento, se observaron alteraciones positivas significativas en el perfil de lípidos séricos en los grupos probiótico y simbiótico. Las concentraciones séricas de citocinas inflamatorias se redujeron en los dos grupos de tratamiento. Igualmente se observó un aumento notable en la población de *Lactobacillus* y una disminución en los coliformes totales y *Escherichia coli* en ambos grupos. Sin embargo, se apreció un efecto más pronunciado en el grupo simbiótico que en el individual. Los autores concluyeron finalmente que la mezcla simbiótica podría usarse para el tratamiento de la obesidad, modulando los perfiles de lípidos séricos, las citocinas inflamatorias y la MI (28).

Otros ensayos clínicos como el de **Stenman et al.** (29) se han centrado en el estudio de la combinación de probióticos con prebióticos, demostrando que productos probióticos con o sin fibra dietética ejercen un control sobre la masa grasa corporal, disminuyendo su proporción, además de aumentar la concentración de AGCC, ya que la combinación de ***Bifidobacterium animalis* sp. Lactis 420 (B420)** y **fibra dietética Litesses® Ultra polidextrosa (LU)**, además de producir un efecto reductor del IMC, también ejerce una función antiobesidad en otras medidas antropométricas, como es la circunferencia de la cintura y la ingesta de alimentos. También se determinó que el uso aislado del prebiótico no obtiene resultados altamente significativos.

Por otra parte, estudios como el de **Canfora et al.** (30) han realizado una investigación sobre el efecto que ejerce la suplementación con el prebiótico **galactooligosacárido (GOS)** sobre la MI humana y el metabolismo humano en relación con los AGCC. El estudio ha concluido con cambios significativos a nivel de la MI con un aumento de 5 veces la concentración de especies de *Bifidobacterium* fecal, pero sin cambios significativos en el metabolismo energético ni en la sensibilidad a la insulina en hombres y mujeres prediabéticos con sobrepeso u obesidad.

5. CONCLUSIONES

Tras analizar y revisar los distintos artículos de revistas científicas encontrados hasta la fecha y después de reflexionar sobre el papel que desempeña la enfermería en esta patología, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- La MI está comenzando a ser considerada por muchos autores como un “nuevo órgano” del ser humano, debido a la gran variedad de funciones metabólicas e inmunológicas en las que se encuentra involucrada.
- La dieta constituye uno de los principales moduladores para el establecimiento de una MI saludable, puesto que la ingesta de fibra dietética es en gran parte responsable de la diversidad bacteriana y la promoción de una MI saludable, la cual ha demostrado proporcionar unas condiciones favorables para inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos, favoreciendo el desarrollo de otros potencialmente protectores.
- El mecanismo de acción de los AGCC generados por la MI sobre el desarrollo de la obesidad genera gran controversia, debido a que unos autores consideran que estos son los responsables de la génesis de la obesidad por el aumento de la energía dietética aportada, mientras que otros los consideran como reguladores del apetito e indispensables para el mantenimiento de una MI saludable.
- La administración de simbióticos en contraposición con el uso individualizado de prebióticos y probióticos ha demostrado obtener resultados más eficaces sobre la reducción del IMC.
- La mayoría de los estudios que asocian un tipo de microorganismo específico con la obesidad no resultan concluyentes en cuanto a si dicha MI es la que desempeña una función causativa de la obesidad o si es la MI la que está modulada en respuesta a una dieta asociada a la obesidad y/o a cualquier otro factor relacionado con la patogénesis de esta condición.
- Se necesita más investigación para poder explicar completamente los mecanismos celulares de acción de los probióticos y prebióticos en la salud humana, y también para dilucidar la relación entre la MI y la etiología de la obesidad, utilizando intervenciones clínicas bien diseñadas, a largo plazo y a

gran escala, debido a que la gran mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han sido efectuados en especies animales.

Tras las conclusiones obtenidas después de realizar este trabajo considero que, en todo caso, es aconsejable promover una ingesta regular (no masiva) de alimentos naturales ricos en inulina y oligofruktosas (siendo químicamente una inulina de menor tamaño), como por ejemplo: cebolla, ajo, puerros, remolachas, achicoria, trigo, centeno... frente a la compra de alimentos procesados, llamados “funcionales”, con un alto contenido en inulina y oligofruktosas ya que siempre es preferible el consumo de un alimento natural, no solo por este origen sino por las proporciones más adecuadas de su composición.

Para finalizar, a modo de reflexión personal, considero que debería desarrollarse más e impulsarse la investigación clínica por parte del personal de enfermería en esta patología debido al potencial uso que pueden tener tanto los probióticos como los prebióticos en la prevención, control y tratamiento de la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet] 2012 [citado 5 Feb 2021]; 23(2): 124-128. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864012702882>
2. OMS. 10 datos sobre la obesidad. Cifras y datos: 10 datos sobre la obesidad. Who. Octubre de 2017. [citado 5 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
3. Malo Serrano Miguel, Castillo M. Nancy, Pajita D. Daniel. La obesidad en el mundo. An la Fac Med [Internet]. 2017 Abr [citado 8 Mar 2021]; 78(2): 173-178. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>
4. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006 [citado 8 Mar 2021]; 444 (7122): 1022-1023. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
5. Tinahones FJ. La importancia de la microbiota en la obesidad. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2017 Abr [citado 22 Ene 2021]; 8 (Supl. 1): 15-20. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E22/P1-E22-S1079-A394.pdf>
6. Prados-Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. Nutr Hosp [Internet]. 2015 Feb [citado 22 Ene 2021]; 31 (Supl. 1): 10-18. Disponible en: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8702.pdf>
7. Castañeda Guillot CD. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. Enfermería Investig Investig Vinculación, Docencia y Gestión [Internet]. 2017 Oct-Dic [citado 8 Mar 2021]; 2 (4): 156-160. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/792>
8. FAO E, OMS E. Probióticos en los alimentos Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. Estud FAO Aliment y Nutr [Internet]. 2006 [citado 5 Feb 2021]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a0512s/a0512s.pdf>
9. Organización Mundial de la Salud. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales la WGO Probióticos y prebióticos [Internet]. 2011 [citado 8 Mar 2021]. Disponible en:

<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>

10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* [Internet]. 2006 Dic [citado 8 Mar 2021]; 21;444(7122):1027-1031. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
11. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2011 Jul [citado 8 Mar 2021]; 94(1): 58-65. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132>
12. Basain Valdés JM, Valdés Alonso M del C, Miyar Pieiga E, Linares Valdés H, Martínez Izquierdo A. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *MEDISAN* [Internet]. 2015 Dic [citado 25 Mar 2021]; 19 (12): 1536-1546. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013
13. Farías N MM, Silva B C, Rozowski N J. MICROBIOTA INTESTINAL: ROL EN OBESIDAD. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2011 Jun [citado 22 Ene 2021]; 38 (2): 228-233. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>
14. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: Relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2011 Ago [citado 8 Mar 2021]; 31:15-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-072610-145146>
15. Santacruz López YA. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad. [tesis doctoral]. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia [Internet]. 2012 [citado 8 Mar 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.4995/Thesis/10251/16927>
16. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2013 Oct-Dic [citado 22 Ene 2021]; 78 (4) 240-248. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.004>
17. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacological Research* [Internet]. 2010

- Mar [citado 25 Mar 2021]; 61 (3): 219-225. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.11.001>
18. Dahiya DK, Renuka, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, et al. Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: A review. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2017 Abr [citado 25 Mar 2021]; 8: 563. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378938/>
 19. Mulders RJ, de Git KCG, Schéle E, Dickson SL, Sanz Y, Adan RAH. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obesity Reviews* [Internet]. 2018 Ene [citado 8 Mar 2021]; 19 (4): 435-451. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/obr.12661>
 20. Valsecchi C, Carlotta Tagliacarne S, Castellazzi A. Gut Microbiota and Obesity. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016 Nov-Dic [citado 25 Mar 2021]; 50 (Supl. 2): S157-S158. Disponible en: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2016/11001/Gut_Microbiota_and_Obesity.14.aspx
 21. Mezquita C. Fisiología médica: del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico. Editorial Médica Panamericana; 2018.
 22. Requena T et al. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Aliment Nutr y Salud* [Internet]. 2013 [citado 27 Ene 2021]; 20(2): 25-30. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/100212>
 23. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2006 Oct [citado 8 Mar 2021]; 6(10):772-783. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri1937>
 24. Cândido TLN, Bressan J, Alfenas R de CG. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 Dic [citado 8 Mar 2021]; 35 (6): 1432-1440. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1792>
 25. Laugerette F, Vors C, Géloën A, Chauvin MA, Soulage C, Lambert-Porcheron S, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: Possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2011

- Ene [citado 8 Mar 2021]; 22 (1): 53-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.011>
26. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Ene [citado 27 Ene 2021]; 64 (6): 636-643. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.19>
 27. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: Follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* [Internet]. 2010 Oct [citado 25 Mar 2021]; 34 (10): 1531-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.50>
 28. Rajkumar H, Kumar M, Das N, Kumar SN, Challa HR, Nagpal R. Effect of Probiotic *Lactobacillus salivarius* UBL S22 and Prebiotic Fructo-oligosaccharid on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 May [citado 25 Mar 2021]; 20 (3): 289-298. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1074248414555004>
 29. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2016 Nov [citado 8 Mar 2021]; 13:190-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.036>
 30. Canfora EE, van der Beek CM, Hermes GDA, Goossens GH, Jocken JWE, Holst JJ, et al. Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jul [citado 25 Mar 2021]; 153 (1): 87-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.051>