



UNIVERSIDAD UCINF

FACULTAD DE SALUD

LICENCIATURA EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

# **MICROBIOTA INTESTINAL; NUEVA ESTRATEGIA EN EL TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD**

Tesis de grado para Licenciatura en Nutrición y Dietética

Integrantes: Antúñez Brajovic Jessica Valentina

Echeverría González Patricia Nataly

Silva Durán Verónica Alejandra

Profesor guía metodológico: Carril Ingrid

Santiago, Chile 2016



## **Resumen**

La obesidad (OBS) es considerada una enfermedad crónica no transmisible, que se produce por un desequilibrio entre el gasto energético y la ingesta excesiva de alimentos lo que produce un aumento de la masa corporal. Estudios actuales han revelado que la microbiota intestinal (MI) jugaría un rol importante en la mantención de la función del intestino, ya que estimula su desarrollo y mejora su funcionalidad pudiendo ser una ayuda en el tratamiento contra la obesidad (OBS).

Se ha observado que pacientes con obesidad (OBS) ya sea moderada o severa presentan una microbiota intestinal (MI) disminuida y alterada a diferencia de aquellos pacientes normopeso, lo que haría pensar que están directamente relacionados.

En esta revisión pretendemos corroborar que existe tal relación entre estos dos factores, los cuales son modificados directamente por el tipo de alimentación que regularía el equilibrio de la microbiota intestinal (MI).

## **Abstract**

Obesity (OBS) is considered a chronic non-communicable disease, which is caused by an imbalance between energy expenditure and excessive food intake resulting in an increase in body mass.

Current studies have shown that intestinal microbiota (MI) play an important role in maintaining bowel function as it stimulates their development and improve their functionality can be helpful in treating obesity (OBS).

It has been observed that patients with obesity (OBS) either moderate or severe intestinal microbiota present (MI) diminished and altered unlike those of normal weight patients, which would suggest they are directly related.

In this review we intend to confirm that there is such a relationship between these two factors, which are modified directly by the type of food that would regulate the balance of intestinal microbiota (MI).

## Abreviaturas

<b>OBS</b>	Obesidad
<b>MI</b>	Microbiota Intestinal
<b>AGCC</b>	Ácidos grasos de cadena corta
<b>AG</b>	Ácidos grasos
<b>AGCL</b>	Ácidos grasos de cadena larga
<b>LPL</b>	Lipoproteinlipasa
<b>SP</b>	Sobrepeso
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>INTA</b>	Instituto de nutrición y tecnología de los alimentos

<b>UC DE CHILE</b>	Universidad Católica de Chile
<b>KCAL</b>	Kilocalorías
<b>OMS</b>	Organización Mundial de Salud
<b>AGV</b>	Ácidos grasos volátiles
<b>DE</b>	Desviación estándar

## INDICE

<b>Contenido</b>	<b>Pág.</b>
- Introducción	12
- Capítulo I	
• A) Antecedentes del problema	14
• B) fundamentos del problema	16
- Pregunta de investigación	
- Objetivo general	
- Objetivos específico	
• C) Justificación de la investigación	18
• D) Metodología	19
- Capítulo II	
• A) Obesidad	
a) definición	20
b) etiología	21
- factores genéticos	
- factores ambientales	
- factores psicosociales	

c) tratamiento farmacológico	24
d) tratamiento dieto terapéutico	25
e) tratamiento quirúrgico	26
f) prevalencia	27
• B) Microbiota Intestinal	
a) Establecimiento de la microbiota	28
b) Localización y composición de la flora intestinal	29
c) Funciones de la microbiota intestinal	32
- Función metabólica	
- Función de protección	
- Función trófica	
d) Factores que afectan la microbiota	35
- Capítulo III	
• A) Desarrollo del tema	
a) Microbiota y obesidad	37
b) Influencia de la microbiota en el desarrollo de la	39



obesidad	
c) Ingesta de alimento y gasto calórico	41
d) Potenciales intervenciones de la Microbiota	42
e) Probióticos y prebióticos	43
- Conclusión	47
- Bibliografía	49
- Anexos	
• Anexo 1	55
• Anexo 2	55
• Anexo 3	56
• Anexo 4	56
• Anexo 5	57
• Anexo 6	58
• Anexo 7	59
• Anexo 8	60



## Introducción

La OBS en el mundo actual es un importante problema de salud por el riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad, sobre todo por las enfermedades cardiovasculares que pueden ocasionar.

OBS se define como el aumento de peso corporal en relación con la estatura del paciente. Tanto la prevalencia del SP como de la OBS ha aumentado considerablemente en los últimos diez años en nuestro país como en el mundo.

El peso corporal de una persona está determinado por una compleja interacción entre el componente genético, ambiental, cultural, social y el gasto energético el cual está altamente influenciado por el nivel de actividad física de cada individuo <sup>(1)</sup>.

Actualmente han surgido diversos estudios que indagan sobre la relevancia que puede tener la MI sobre el tratamiento y control en la OBS.

En el tracto gastrointestinal del ser humano podemos encontrar una innumerable cantidad de bacterias patógenas y no patógenas de aproximadamente 300 – 500 especies. En el huésped sano, la flora bacteriana coloniza el tracto alimentario inmediatamente después del nacimiento y luego la composición de la MI permanece relativamente constante. La colonización del tracto gastrointestinal depende de múltiples factores como la colonización materna, el tipo de parto, el tipo de lactancia, el país donde se vive, el empleo de antibióticos entre otros. La composición de la flora del adulto se alcanza hacia los 2 años y está formado por microorganismos anaerobios y aerobios, siendo los anaerobios 100 a 1000 veces más que los

aerobios. Algunos tipos de anaerobios son, Bifidobacterium, Eubacterium, Clostridium, y de aerobios son Escherichia, Enterobacter, Lactobacillus. La estabilidad de la flora intestinal difiere entre individuos y el transcurso de la vida, factores como la capa de mucus existente, peristaltismo intestinal, velocidad de recambio intestinal, actividad enzimática endógena, alimentación, tratamiento con antibióticos, infecciones, edad y estilos de vida pueden afectar este balance. Un estado balanceado dentro de la población microbiana en el tracto gastrointestinal puede ser llamado eubiosis, mientras que un desbalance es llamado disbiosis o disbacteriosis. Este desbalance puede causar enfermedades tales como la OBS.

## **CAPÍTULO 1**

### **A. Antecedentes del problema**

La OBS es uno de los problemas crónicos no transmisibles de salud más frecuente, el cual ha causado mayor relevancia por la prevalencia que se ha producido durante los últimos años tanto en Chile como a nivel mundial.

Chile actualmente se encuentra en el 6° lugar mundial en OBS infantil y en primer puesto a nivel latinoamericano. La prevalencia del sobrepeso entre los niños menores de 5 años ha aumentado entre 1990 y 2014, del 4,8% al 6,1%. Así lo demostró un estudio publicado en la revista del instituto de nutrición y tecnología de los alimentos (INTA), en el que advierte que a corto plazo el 70% de los niños será obeso.

Según datos del Ministerio de Salud, en Chile para el año 2003 las personas obesas alcanzaban 6,8 millones, cifra que se vio aumentada para el año 2010, llegando a 8,9 millones de personas.

Además, las estadísticas destacan que en Chile el 22,3% de los niños de pre kínder son obesos, el 23,6% de kínder, el 25,3% de primero básico. Esto se debe a que el consumo de algunos alimentos en Chile se dispara. <sup>(2)(3)</sup>

La causa fundamental se produce en el desequilibrio de la ingesta calórica y su bajo gasto energético, que si lo hablamos desde el punto de nuestros antepasados, los cazadores, nos damos cuenta que era menos la disponibilidad de alimentos que se podían obtener por lo que el organismo metabólicamente generaba un gen

recolector que se encargaba de mantener y preservar los nutrientes necesarios para vivir, así como también existía mayor dificultad para poder conseguirlo, lo que llevaba a tener un gasto energético mucho más elevado. Hoy la realidad es que existe disponibilidad inmediata del alimento por lo que la ingesta se ha vuelto hipercalórica y procesada, alta en grasas y azúcares. Además se ha visto reemplazada la actividad física por el sedentarismo debido a los nuevos modos de desplazamiento, tecnología y trabajos que nos llevan a mantenernos en inactividad. Se sabe que en la OBS al involucrarse múltiples factores, genéticos, endocrinos, psicológicos y de estilo de vida, se deben planear una estrategia más estructurada y global para que sean efectivas. <sup>(4)</sup>

Los tratamientos tradicionales basados en las dietas hipocalóricas y el aumento de la actividad física han tenido cierto éxito en el control de la OBS. Sin embargo, por lo general estas estrategias dan lugar a reducciones de peso limitadas y temporales o solo la pérdida de un 10% del peso inicial. <sup>(5)</sup>

Es por ese motivo que se comienzan a investigar nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la OBS.

La MI ha presentado gran interés en el último periodo de tiempo, debido a estudios que la han relacionado con diversas patologías que se presentan a menudo, como enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares y DM. Últimamente se han presentado varios datos importantes sobre la MI proyectándola como un nuevo tratamiento, que genera grandes expectativas.

Esta idea se genera al ver que la MI cambia en pacientes obesos a diferencia de los normopeso y se explica dado que esta alteración repercute en la extracción energética de los alimentos, el metabolismo de los ácidos grasos, la síntesis de hormonas intestinales involucradas en la homeostasis energética y la regulación de los depósitos corporales de tejido adiposo. <sup>(6)</sup>

En la MI existe un equilibrio entre los distintos tipos de bacterias considerando que en cada uno de los seres humanos varía según su estado metabólico. Cuando este equilibrio es el adecuado, la MI cumple sus funciones tanto de protección inmunológica y metabolismo, pero ciertos factores como la dieta, el consumo de medicamentos y antibióticos afectan la composición de ésta, alterando el equilibrio y favoreciendo la aparición de patógenos oportunistas.

## **B. Fundamentación del problema**

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la participación de la MI en el tratamiento de la OBS?

### **Objetivo General**

“Analizar a través de revisión bibliográfica el rol que tiene la MI en el tratamiento de la OBS”

### **Objetivos Específicos**

- Recopilar estudios que respalden los beneficios de tener una MI saludable en pacientes con OBS.
- Investigar el mecanismo por el cual la microbiota es beneficiosa en el tratamiento y/o prevención de la OBS.
- Dar a conocer la importancia de una MI saludable en pacientes con OBS.



### **C. Justificación de la investigación**

Debido al aumento de los niveles de OBS a nivel mundial se va produciendo la inquietud de buscar distintas formas de tratamiento que puedan ayudar a la reducción de esta patología, que es considerada como una de las enfermedades más riesgosas por la cantidad de complicaciones asociadas que trae consigo padecerla.

Es por esa razón que actualmente no es suficiente prescribir regímenes dietarios hipocalóricos con aumento en la actividad física en pacientes con OBS para lograr revertir esta condición, sino que se debe comenzar a complementar las diferentes alternativas y de esta forma lograr mejores resultados que se puedan mantener en el tiempo.

Uno de estos nuevos tratamientos es la relación o rol que pueda tener la MI en la disminución del peso corporal en pacientes con OBS, tema que ha surgido en los últimos años y del cual nace la idea de realizar una revisión bibliográfica para unir los estudios ya realizados al respecto en donde se pueda obtener los argumentos necesarios que indiquen la manera que la microbiota puede influir positivamente en el tratamiento o prevención.

## **D. Metodología**

Se realizó una revisión bibliográfica navegando por internet, buscando la relación de la MI en OBS digitando palabras que incluyeran su contenido.

Se buscaron artículos de revistas científicas como Scielo, Nutrición Hospitalaria, INTA, Nutrición Clínica en Medicina, Imbiomed, Annales Nestlé, Biblioteca UC Chile.

## Capítulo II

### A. Obesidad

#### a) Definición

La OBS es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal, asociada a mayor riesgo para la salud según la definición de la organización mundial de la salud.

Un individuo se clasifica como obeso o sobrepeso según la proporción de grasa corporal existente, lo cual se puede realizar por diferentes métodos, como son, la resonancia magnética, tomografía computarizada y la hidrodensimetría, entre otras. Dichas técnicas no son tan utilizadas en la práctica diaria, ya que el costo es relativamente alto, por lo que se tiende a utilizar técnicas antropométricas y IMC.

El IMC corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura, expresada en metros. De esta manera, las personas cuyo cálculo de IMC sea igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> se consideran obesas **(Anexo 1)** <sup>(7)</sup>

## **b) Etiología**

Cuando alguna enfermedad es multifactorial, comienzan a surgir diferentes definiciones y explicaciones etiológicas. Tal es el caso de la OBS, en muchos sujetos afectados, es claro que la sobrealimentación y la baja actividad física producen la acumulación de un exceso de grasa corporal. Sin embargo, existen muchas diferencias individuales en el procesamiento energético y en la tendencia hacia el almacenamiento de calorías. **(ANEXO 2)**

- **Factores genéticos**

En la investigación de los factores genéticos reguladores de la saciedad y de la grasa corporal, se han realizado diversos estudios en modelos animales. Como resultado de estos análisis se han descrito principalmente cinco defectos genéticos. **(ANEXO 3)**

En humanos, existen síndromes genéticos claramente identificados en los que la OBS es característica (por ejemplo, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Bardet-Biedl).

En el estudio del genoma de la OBS en humanos, se ha determinado que existen por los menos 15 genes que se asocian de manera significativa con la grasa corporal y 5 genes relacionados con la cantidad de grasa visceral abdominal. Pero en grandes estudios de encuesta, se han identificado más de 250 genes, marcadores y regiones cromosómicas relacionadas con la OBS. Por lo tanto, en

humanos, las potenciales interacciones entre múltiples genes y la interacción de éstos genes con el ambiente conducen a la expresión fenotípica de la OBS.

- **Factores ambientales**

El aumento exagerado en la prevalencia de la OBS en los últimos 20 años se ha propiciado también por cambios en el ambiente que condicionan el aumento del aporte energético y la disminución de la actividad física, inclusive en sujetos sin predisposición genética. La influencia ambiental puede iniciarse desde la gestación. Estudios diversos han relacionado a la OBS con la exposición prenatal a un exceso en la ingesta calórica, a DM, tabaquismo y a la ausencia de lactancia.

El estilo de vida sedentario, cada vez más frecuente, es un importante factor condicionante de la OBS. Algunos autores sugieren que la disminución del gasto calórico puede tener mayor impacto que el aumento en el aporte calórico. En el Estudio de Salud de Enfermeras se reportó que ver televisión durante 2 horas al día se asocia a un aumento del 23 y 14% en el riesgo de OBS y diabetes, respectivamente. La OBS es más prevalente en adultos con incapacidades físicas, sensoriales o con enfermedades mentales. La notoria relación del ambiente con la fisiología tiene representación en la epidemia de OBS en países industrializados, ha surgido una abundante disponibilidad de comida, la ingesta de alimentos predomina al final del día y se ha reducido la actividad física.

- **Factores psicosociales**

Han surgido descripciones de algunos trastornos psiquiátricos relacionados a la OBS. El síndrome del “comer nocturno” se define como el consumo de al menos 25% (generalmente más de 50%) de la energía entre la cena y el desayuno del siguiente día. Es un trastorno de la alimentación del obeso que se acompaña de alteraciones del sueño y ha sido considerado como un componente de la apnea del sueño. Ocurre en 10-64% de los sujetos obesos. El trastorno alimentario por atracón es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por el consumo de grandes cantidades de comida en un periodo relativamente corto, con la sensación subjetiva de pérdida de control y sin una conducta compensatoria. <sup>(8)</sup>

### **c) Tratamiento Farmacológico**

Existe un alto porcentaje de pacientes que no logran controlar su peso solo con la modificación de sus hábitos de alimentación y ejercicio, por lo tanto, se hace necesario contar con una terapia de fármacos que apoyen los cambios de estilo de vida, para una mejor adherencia al tratamiento. El tratamiento farmacológico contra la OBS sólo está indicado en pacientes con un IMC elevado, siempre bajo supervisión médica y como coadyuvante del tratamiento dietético y de los cambios en el estilo de vida. <sup>(9)</sup> En la indicación de un tratamiento farmacológico en obesos se deben considerar los factores etiológicos, la respuesta terapéutica (efectos farmacológicos y colaterales), dosis apropiadas, interacciones farmacológicas, contraindicaciones médicas o psiquiátricas. El uso de fármacos en la actualidad sólo se justifica en el contexto de un tratamiento integral (dieta, actividad física, terapia conductual). Debe reservarse para adultos y excepcionalmente se pueden utilizar en adolescentes. La OBS es una patología crónica, por lo que al iniciar una terapia farmacológica, se debe tener en cuenta que el medicamento haya demostrado su eficacia a largo plazo (mínimo 2 años) y que el riesgo asociado al medicamento sea inferior al de la OBS y sus complicaciones. <sup>(10)</sup> Los fármacos adelgazantes actualmente autorizados son: Orlistat, Liraglutida, Fentermina, Topiramato y Lorcaserina. <sup>(11)</sup>

Los estudios clínicos señalan que el promedio de pérdida de peso con este tipo de tratamiento se encuentra alrededor del 10% a largo plazo (evaluaciones a 2 años), pero pierden su efectividad si se abandona el tratamiento. <sup>(12)</sup>

#### **d) Tratamiento dieto terapéutico**

Una reducción energética en la dieta de 500-1.000 kcal diarias puede producir una pérdida de peso de entre 0,5 y 1 kg/semana, equivalentes a un 8% de pérdida ponderal en un periodo promedio de 6 meses. Existen varias medidas, como la disminución del tamaño de la ración consumida o la densidad energética de la dieta, que pueden facilitar el cumplimiento de una dieta hipocalórica y la pérdida ponderal en el paciente con OBS <sup>(13)</sup>



- **e) Tratamiento Quirúrgico**

En la actualidad, existen más de 30 diferentes técnicas para corregir la OBS.

Las técnicas se pueden clasificar de la siguiente forma:

Técnicas físicas o mecánicas:

Remoción de tejido adiposo (cirugía plástica)

Técnicas restrictivas:

- Gastroplastias horizontales
- Gastroplastias con banda
- Gastroplastias verticales
- Banda ajustable laparoscópica
- Balón intragástrico

Técnicas malabsortivas:

- By pass del tracto gastrointestinal

Técnicas restrictivas y malabsortivas:

- By pass gástrico
- Derivación biliopancreática + Switch duodenal
- Gastrectomía casi total + gastroyeyuno anastomosis en Y de Roux.

## **f) Prevalencia**

De acuerdo a las cifras de diciembre del 2010 existe un 9,6% de niños con OBS (relación peso-talla superior a 2 DE) de la referencia OMS, a lo cual se agrega un 22,6% con SP (relación peso-talla entre 1 y 2 DE). Ello contrasta con una muy baja prevalencia de desnutrición o riesgo nutricional.

La Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB), realiza anualmente un censo de peso y talla en los niños que ingresan a enseñanza básica en el sector público de educación (alrededor de 200 mil niños). Es en esta población que el SP y OBS supera el 40% y muestra una fuerte tendencia creciente en los últimos 10 años.

(14)

A continuación, se presentan algunas estimaciones mundiales recientes de la OMS.

- En 2014, más de 1.900 millones de adultos de 18 o más años tenían SP, de los cuales, más de 600 millones eran obesos.
- En general, en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.
- En 2014, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso.
- La prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014. <sup>(15)</sup>

## **B. Microbiota intestinal**

Hasta hace pocos años no existía un amplio conocimiento de la composición intestinal ni de su rol metabólico en el organismo. Durante la última década, el conocimiento y utilización del ARN ribosomal 16S de las bacterias, ha sido de gran utilidad para identificar la gran mayoría de los componentes de la microflora. <sup>(16)</sup>

Se puede considerar como un órgano que se adquiere después del nacimiento. Está compuesta por una gran diversidad de bacterias que cumplen múltiples funciones. Tanto su composición como sus funciones están influenciadas por factores externos como el medio ambiente y la nutrición entre otros. <sup>(17)</sup>

### **a) Establecimiento de la Microbiota.**

En nuestra MI se producen cambios importantes desde el nacimiento a la edad adulta. El tracto gastrointestinal del feto es estéril hasta el nacimiento, después del cual el recién nacido comienza a ser colonizado. Los niños están expuestos a una plétora de microbios de diferentes ambientes inmediatamente después del nacimiento, y son colonizados rápidamente por los microbios en su primer encuentro bien desde la vagina de la madre o desde los microbios de la piel, dependiendo del tipo de parto.

Algunos resultados permiten plantear la hipótesis de que tipo de parto influencia las funciones inmunitarias durante el primer año de vida a través del desarrollo de la MI, ya que encontramos bebés nacidos por cesárea que tienen bajo recuento de células bacterianas en muestras fecales y un alto número de células secretoras de anticuerpos <sup>(18)</sup> En la medida que los niños empiezan a consumir alimentos más sólidos y sobre todo después del primero o segundo año de vida, la MI cambia y comienza a formarse el esbozo de lo que va hacer la del adulto.<sup>(19)</sup> ( **ANEXO 4**)

#### **b) Localización y composición de la flora intestinal**

La MI difiere de un individuo a otro. A lo largo del tubo digestivo los géneros encontrados son diferentes cuantitativamente y cualitativamente, lo que difiere por la edad, dieta y factores ambientales. En el estómago y duodeno encontramos un reducido número de microorganismos debido a la existencia de un pH ácido que se adhiere a la superficie mucosa o en tránsito, lo que destruye la mayor parte de los microorganismos ingeridos. Además el peristaltismo impide la colonización estable en la luz. A lo largo del yeyuno y el íleon el número de microorganismo aumenta, pero es en el colon donde nos encontramos la mayoría de la microbiota comensal.

Se dispone de datos sólidos a favor de que en el tubo gastrointestinal humano están representados cuatro tipos bacterianos: *Firmicutes* (grampositivos), *Bacteroidetes* (gramnegativos), *Actinobacterias* (grampositivas) y *Proteobacterias* (gramnegativas). Los hongos y *Archaea* pueden ser también residentes, pero comprenden menos del

1% de la población total, lo que ilustra que el ecosistema intestinal está dominado claramente por las bacterias, en particular las correspondientes a los tipos Firmicutes y Bacteroidetes. <sup>(20)</sup>

Las principales bacterias presente en nuestro intestino son:

- **Firmicutes:** suponen el 65% de la MI, son gram positivos y a esta familia pertenecen varias clases como: Bacilli (*Staphylococcus*, *Bacillus*), Clostridia (*Clostridium*), *Lactobacillus* entre otros.
- **Bacteroidetes:** suponen el 16% de la MI, son gram negativos, y a este grupo pertenece el género *Bacteroides*, es una de las bacterias dominantes en el tracto intestinal humano.
- **Proteobacteria:** suponen el 9% de la MI, son gram negativas, a este grupo pertenecen los géneros *Escherichia*, *Enterobacter*, etc.
- **Actinobacteria:** suponen el 5% de la MI, son gram positivos y a este grupo pertenecen las bifidobacterias, incluyendo *Bifidobacterium* entre otras. <sup>(21)</sup>

La MI podría considerarse un órgano más integrado en la fisiología del individuo. Se ha llegado a considerar que en el cuerpo humano hay 10 bacterias por cada célula humana. Se estima que el tracto gastrointestinal está colonizado por unos  $10^{14}$  microorganismo pertenecientes a más de 1.000 especies de tres Dominios- *Eukarya*, *Archaea* y *Bacteria*-, en su mayoría pertenecientes al Dominio Bacteria. <sup>(22)</sup>

Los primeros colonizadores en el momento de nacer son bacterias anaerobias facultativas, estreptococos y coliformes, posteriormente predominan las bacterias anaerobias estrictas de los géneros *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*. Las bacterias que predominan en las primeras semanas del nacimiento (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*) están también muy relacionadas con los grupos bacterianos representativos en la leche materna. Estas bacterias pueden producir un ambiente reductor favorable para la colonización de bacterias anaerobias (*Bifidobacterias*, *Bacteroides*, y *Clostridium*). <sup>(23)</sup>

### **c) Funciones de la MI**

La MI juega un rol importante en la mantención de la función del intestino, ya que estimula su desarrollo, mantiene el recambio epitelial, modula la respuesta inmunológica y participa el metabolismo de algunos medicamentos.

Desde el punto de vista nutricional, las bacterias del intestino juegan un rol crucial ya que participan en la depuración de toxinas provenientes de la dieta; síntesis de micronutrientes como vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico; fermentación de sustancias indigeribles; absorción de electrolitos y minerales; y producción de ácidos grasos de cadena corta, los que estimulan el crecimiento y desarrollo de los enterocitos y colonocitos.

Con respecto al metabolismo energético, se plantea que la composición de la flora intestinal en un individuo puede determinar una mayor o menor eficacia en la extracción de la energía de la dieta así como una mayor o menor tendencia a depositar el exceso de energía como tejido adiposo. <sup>(24)</sup>

- **Función metabólica**

La MI posee una importante actividad en el organismo humano, es capaz de metabolizar los sustratos o residuos no digeribles, como el moco endógeno y los detritus celulares. La diversidad de bacterias colonizadoras proporciona una gran variedad de enzimas y vías bioquímicas distintas a las que posee el ser humano, aumentando sustancialmente la capacidad metabólica del intestino. Dichas bacterias

poseen enzimas capaces de digerir polisacáridos no digeribles por mamíferos, como xilano, pectina, almidón, banano e inulina, lo que produce productos intermediarios, como el lactato, succinato, dióxido de carbono, hidrógeno, metano, etanol, ácido láctico y los AGCC. La fermentación de hidratos de carbono no digeribles, tiene lugar fundamentalmente en ciego y colon derecho.

De estos últimos obtenemos el aporte energético de la fermentación bacteriana, la cual puede llegar a ser el 10% de la energía en el ser humano.

La fermentación no solo aporta energía extra, sino que también favorece la absorción de iones (Ca, Mg, Fe) en el ciego, la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico) y la síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea.

- **Función protección**

La MI posee una función de protección al ejercer una barrera frente a la invasión de microorganismos patógenos, esta barrera impide el ingreso de microorganismo extraños al ecosistema. Además impide el aumento de la población de bacterias oportunistas que están presentes en el intestino.

Existe un fenómeno de competición no sólo por el espacio sino también por los nutrientes disponibles entre los microorganismos ya instaurados y los microorganismos patógenos. Pero, además, la MI da lugar a unas condiciones de pH, producción de bacteriocinas, etc., que dificultan de forma importante la



colonización por un elemento extraño a la microbiota normal. En definitiva, la microbiota comensal constituye una primera barrera de defensa frente a las infecciones.<sup>(25)</sup>

- **Funciones Tróficas**

La principal función de los AGCC es su efecto trófico sobre el epitelio intestinal, regulando tanto los procesos mecánicos, como los fenómenos de proliferación y diferenciación epitelial. Aunque los tres AGCC principales pueden estimular la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, es el butirato quien juega un papel principal.<sup>(26)</sup> Además, el butirato se ha asociado a la regulación de los procesos neoplásicos intestinales por su capacidad de inhibir la proliferación de las células cancerosas intestinales.<sup>(27)</sup> Por otro lado, el acetato es también utilizado por los músculos esquelético y cardíaco para obtener energía y por los adipocitos para la lipogénesis.<sup>(28)</sup>

La producción de determinados metabolitos, y la regulación de la cantidad de electrólitos, a nivel del bolo fecal, por parte de las bacterias comensales juega también un papel clave en el contenido de agua y volumen de las heces, en la secreción de neuropéptidos reguladores de la motilidad intestinal, y en definitiva, de la velocidad de tránsito intestinal.<sup>(29)</sup>

#### **d) Factores que afectan la MI**

La distribución de la MI a lo largo del tubo digestivo no es homogénea, sino que sigue una gradiente próximo-distal; las concentraciones de microorganismos, bajas en el duodeno, aumentan paulatinamente en yeyuno y el íleo hasta alcanzar sus máximos en el colon. Paralelamente, existe también una gradiente de permeabilidad epitelial: el epitelio duodenal es muy permeable lo que contribuye al intercambio rápido de agua y electrolitos entre lumen y compartimento sistémico que ocurre durante el periodo post- prandial para restablecer la iso-osmolaridad del contenido luminal al plasma.

Finalmente, existe también en el tubo digestivo una gradiente de inmunidad: la densidad y tamaño de los folículos linfoides y de las placas de Peyer, que agregan gran parte de las células inmunes presentes en la mucosa, aumentan desde el intestino proximal hasta el colon. La homeostasis del ecosistema digestivo está determinada por equilibrio armonioso entre estos componentes: MI, permeabilidad intestinal e inmunidad local. Cualquier factor o evento que afecte uno de estos componentes repercute sobre los demás e impacta negativamente sobre el organismo entero. Un gran número de enfermedades del sistema digestivo (diarrea, síndrome de intestino irritable), del sistema inmune (alergia, DM1, esclerosis múltiple), del sistema nervioso central (autismo, esquizofrenia) o metabólicas (OBS y DM) están asociadas con alteraciones de la MI, de la función intestinal de barrera y de inmunidad local digestiva, aún si no se sabe con certeza si dichos cambios son causas o consecuencias de estas patologías.

La hipótesis que asocia OBS y disbiosis, otros autores han propuesto que los cambios de MI observados en el sujeto obeso podrían no deberse a la OBS peso si a la mayor cantidad de grasa consumida. Estos hallazgos indican que el contenido de grasa de la dieta y no el fenotipo obeso del individuo. Es el factor determinante en los cambio de la MI observados en el sujeto obeso. <sup>(30)</sup> **(ANEXO 5)**

La MI de los obesos y de los pacientes con DM2 está alterada, comparada con aquella de los individuos sanos, y sería más eficiente en la extracción de energía a partir de los alimentos. **(ANEXO 6)**

## Capítulo IV

### A. Desarrollo del tema

#### a) Microbiota y obesidad

Durante los últimos años la caracterización y el conocimiento de la MI del ser humano han progresado en forma considerable. Actualmente, la MI es considerada como un actor importante en la regulación del metabolismo energético del organismo, en particular a través del rescate colónico de energía a partir de la fibra dietética y de la regulación del almacenamiento de grasa por los adipositos. <sup>(31)</sup>

La asociación entre la composición de la flora intestinal y el desarrollo de la OBS nace de observaciones de estudios en ratones con intestino estéril (germ-free) versus ratones normales. En una serie de experimentos según el artículo de Farías et al, se compararon distintos parámetros entre estos dos grupos de ratones. Se logró observar que los ratones normales presentaron un 47% más de tejido adiposo, que los ratones germ-free. Posteriormente realizaron un trasplante de deposiciones desde un ratón normal hacia un germ-free, observando un aumento de un 60% del tejido adiposo en el ratón germ free; junto con esto el ratón desarrolló resistencia a la insulina y tuvieron un aumento de niveles de leptina y glucosa circulante. <sup>(32)</sup>

A su vez, Bäckhed et al investigó ratones obesos deficientes de leptina (ob/ob) y ratones normo peso (ob/+ y +/+). Los resultados fueron concluyentes al observar una distinta composición de la MI. El ratón ob/ob presentó bacterias con mayor expresión

genética de enzimas que participan en la extracción de nutrientes, mayor fermentación a nivel intestinal y disminución de las calorías residuales en las deposiciones. También observaron que al trasplantar deposiciones desde ratones ob/ob hacía ratones normopeso, éstos últimos desarrollaron OBS en un plazo de dos semanas. <sup>(33)</sup> <sup>(34)</sup> <sup>(35)</sup>

El análisis de la MI de ratones obesos ob/ob (causada por una mutación del gen de la leptina) muestra que las concentraciones colonícas de Firmicutes aumentan más de 50% mientras que las Bacteroides disminuyen correlativamente, comparado con los ratones normopeso. A pesar de que las concentraciones de AGV en el ciego de los ratones obesos son mayores que en los normopeso, la cantidad de energía excretada en sus deposiciones es menor, indicando que el proceso de extracción y absorción de energía a partir de los alimentos es más eficiente en el animal obeso.

Esto se explica por el hecho que el número de genes dedicados a la hidrólisis de polisacáridos es mucho mayor en la comunidad bacteriana de los animales obesos que los normopesos. Cabe destacar que los ratones axénicos normopesos que son convencionalizados con la MI de ratones obesos almacenan más grasa corporal y ganan más peso que aquellos animales convencionalizados con la MI de ratones normopeso. Estas observaciones indican que la mayor capacidad de extracción de energía y de almacenamiento de grasa es una característica transmisible en la cual participa la MI. La Microbiota del ser humano obeso se comporta de la misma forma que la del ratón obeso: el porcentaje de Firmicutes es mayor y el de Bacteroides menor, en comparación con los sujetos normopeso. El seguimiento de la MI de

voluntarios obesos quienes recibieron una dieta hipocalórica durante un año muestra que a medida que los sujetos pierden peso, la proporción de Firmicutes disminuye mientras que aumentan la de Bacteroides.

Las investigaciones en modelos animales conllevaron a estudios en seres humanos para demostrar la relación existente entre MI y OBS. <sup>(36)</sup>

### **b) Influencia de la MI en el desarrollo de la OBS.**

Si bien, la forma exacta por la cual la MI impacta sobre la OBS aún siguen siendo estudiadas, hay algunos autores los cuales ya tienen teorías sobre el mecanismo.

La MI y sus efectos en la OBS son debido a las actividades metabólicas de las bacterias, que tienen la capacidad de extraer energía a partir de los alimentos, que ayuda a su proliferación y almacenamiento de calorías en tejido adiposo. Existen tres mecanismos claros implicados en el almacenamiento de calorías en forma de grasa. <sup>(37)</sup>

- **Primer mecanismo:** Incluye las funciones metabólicas mediante la fermentación de carbohidratos complejos que el ser humano no puede degradar, como productos del metabolismo se producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como acetato, propionato y butirato. Los AGCC tienen diferentes funciones; como fuente de energía en las células epiteliales del intestino grueso e intervienen en los procesos de gluconeogénesis y lipogénesis en hepatocitos, colonocitos y adipocitos. También, actúan como moléculas de señalización que estimulan efectos antiinflamatorios, anti-

tumorigenicos y regulan la expresión de hormonas como leptina y péptido YY, encargadas de la regulación del apetito y el metabolismo de la energía en los adipocitos.

- **Segundo mecanismo**: la MI suprime el factor de ayuno inducido por adipocitos (*Fiaf*) cuya función es inhibir la LPL. Al existir un aumento de LPL se favorece la velocidad de absorción de AG que se van a depositar en músculo y tejido adiposo.
- **Tercer mecanismo**: está dado por la AMPK, que funciona como un indicador de combustible al controlar el estado de energía celular. Su actividad es regulada por las hormonas leptina y adiponectina, la falta de oxígeno, ejercicio y por bajos niveles de glucosa. La MI suprime el AMPK y favorece la acumulación de AGCL en las células del colon, hígado y tejido adiposo. <sup>(38)</sup>

Kau et al menciona otro mecanismo: La ANGPTL4 (proteína 4 asociada a angiopoyetina por sus siglas en inglés) funciona como un mediador por medio del cual la MI regula el peso corporal. Esto fue demostrado utilizando dos grupos de ratones libres de gérmenes (gem-free), uno de los grupos no produce la ANGPTL4 mientras que el otro sí. Los ratones fueron alimentados con una dieta rica en grasa, se observó que los ratones que producen ANGPTL4 presentaron una ganancia excesiva de peso a diferencia de los que sí producían la ANGPTL4 (Kau AL., 2011). Esta proteína está localizada primariamente en el tejido adiposo blanco y marrón, así como en el hígado, y tiene una expresión muy baja en el intestino delgado. La aceleración de la ganancia excesiva de masa adiposa puede ser explicada

parcialmente por la supresión de la lipogénesis hepática de novo y por la inhibición del almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo blanco. Se cree que el último efecto es causado por una producción excesiva de ANGPTL4, conocida previamente como factor adiposo inducido por ayuno en el intestino de ratones libres de gérmenes. La ANGPTL4 inhibe a la LPL, bloqueando así la disociación de ácidos grasos de los triglicéridos para su captura en los tejidos y aumentando la oxidación de AG y las proteínas desacoplates, reduciendo potencialmente la cantidad de reservas de grasa en los ratones libres de gérmenes.<sup>(39)(40)</sup>

Cada mecanismo está ligado entre sí, tal como se muestra en el anexo 8 donde se observa que los nutrientes consumidos por la MI van a aportar la formación, distribución e incremento de las grasas que contribuyen a la OBS.

### **c) Ingesta de alimento y gasto calórico**

Se ha determinado que la tasa metabólica basal, el rendimiento cardiaco y la temperatura corporal de ratas gem-free son menores que los de ratas con una MI implantada, lo cual indica que la MI puede afectar el gasto energético. Observaciones recientes también indican que el consumo de oxígeno es entre 25 y 40% más bajo en ratas gem-free que las implantadas con MI. La comparación de gasto energético en ratones colonizados con diferente MI podría ser necesaria para demostrar el papel de esta en el gasto de energía.<sup>(41)</sup>

Por otra parte, se ha observado que el proceso de colonización del intestino además de mejorar la extracción energética de los alimentos, aumenta la capacidad de



almacenamiento de esta energía en adipocitos, mediante la modificación en la expresión de ciertos genes de glúcidos.

El efecto de aumentar el depósito de energía en forma de tejido adiposo se ha podido estudiar en animales. Se ha demostrado que una dieta rica en azúcar y grasa se asocia a niveles menores de FIAF circulante, lo que produce menor control de almacenamiento de grasa en adipocitos y menor lipólisis (ya que al inhibir la expresión intestinal de FIAF, se pierde el efecto inhibidor de la LPL producido por FIAF).<sup>(42)</sup>

#### **d) Potenciales Intervenciones en la mejora de la MI**

El mejor tratamiento no quirúrgico para la OBS corresponde a cambios de estilo de vida, alimentación saludable y ejercicio físico, para lograr un óptimo funcionamiento biológico de las reservas energéticas y prevenir un balance energético positivo. En función de la relación establecida entre la OBS, el metabolismo, la inmunidad y la MI, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la MI se ha propuesto como medio para controlar los trastornos metabólicos de forma más eficaz. La mayoría de los estudios al respecto se basan en la administración de probióticos y prebióticos.<sup>(43)</sup>

### **e) Probióticos y Prebióticos.**

Con los hallazgos sobre alteraciones en la MI como posible causa contribuyente del desarrollo de múltiples patologías gastrointestinales, desde inflamatorias como funcionales hasta neoplásicas, se ha empezado a considerar el uso de bacterias de la microflora como medidas de prevención y de manejo de algunas de estas patologías. <sup>(44)</sup>

El consumo de prebióticos y probióticos podrían ayudar a mantener la homeostasis de la MI, previniendo las alteraciones anteriormente descritas y estimulando mecanismos implicados en la sensación de saciedad. <sup>(45)</sup>

El empleo de probióticos diferentes en etapas de crecimiento, tanto en el hospedador animal como el humano, está habitualmente asociado a beneficios en la salud. Es evidente que los beneficios asociados al crecimiento no implican necesariamente un aumento del tejido adiposo ni tampoco una predisposición al sobrepeso u OBS. <sup>(46)</sup>

Los Probióticos se definen como suplemento alimenticio microbiano viable que influye beneficiosamente sobre el hospedador a través de sus efectos en el tubo intestinal. Las bifidobacterias y los lactobacilos son tradicionalmente los probióticos más corrientemente utilizados en las intervenciones nutricionales. Se ha comprobado que estas intervenciones alivian la intolerancia a la lactosa, incrementan la inmunidad en lactantes y reducen el riesgo de diarrea inducida por

rotavirus, así mismo se ha observado que el aporte complementario de probióticos mejora los síntomas de diabetes tipo 1 y 2. <sup>(47)</sup>

Los prebióticos son sustancias no digeribles, fermentables selectivamente, que generan cambios específicos en la composición y actividad de la MI, confiriendo un beneficio al huésped, aumentan el largo de las vellosidades intestinales, la profundidad de las criptas y el espesor de la capa de la mucosa en el yeyuno y colon. El agregado de 10-20 g de fructooligosacáridos a la dieta modula la MI, aumenta el contenido de *Bifidobacterium*, promueve la producción de AGCC, incrementa la expresión colónica de las proteínas de unión estrecha, disminuye la endotoxemia y la inflamación, y mejora la tolerancia a la glucosa. <sup>(48)</sup>

Algunos estudios realizados con individuos obesos, que incluían la ingesta de ingredientes alimentarios con efecto prebiótico, capaces de estimular selectivamente un número limitado de géneros/especies de la MI que confieren beneficios en la salud, han mostrado resultados caracterizados por una tendencia a disminuir la ingesta de alimentos (aumento de saciedad). Este efecto se ha observado con fibra de tipo inulina, pero no con fibra no fermentable como celulosa microcristalina, indicando que existe un papel de la microbiota colónica en la modulación de la saciedad. Los mecanismos implicados en la saciedad tras el consumo de oligofructosa e inulina se han asociado a la formación de H<sub>2</sub> como producto de la fermentación intestinal, que a su vez se ha correlacionado con el incremento postprandial de niveles plasmáticos de los péptidos GLP-1 y PYY, que participan en la regulación de la homeostasis energética al reducir la sensación de apetito. Otras

fibras no digeribles como almidón resistente, centeno rico en beta-glucanos, cebada y goma guar, para los que todavía no se ha establecido un efecto prebiótico, también incrementan la secreción de GLP-1 y PYY. También se han observado efectos de determinadas fibras no digeribles en la homeostasis lipídica, que podrían estar relacionados con un incremento en la formación de AGCC, en concreto de ácido propiónico, que causa un descenso en la síntesis de triglicéridos en el hígado. Un estudio posterior asignaba al ácido butírico un papel en la prevención de OBS inducida por dieta en ratones al mejorar la sensibilidad a la insulina, promover el gasto de energía e inducir la función mitocondria. <sup>(49)</sup>

A continuación, redactamos un resumen con los resultados de estudios que avalan la relación positiva entre probióticos y el tratamiento contra la OBS.

- Kadooka y et al 2010 estudiaron a 87 pacientes adultos con tendencia a OBS en una duración de 12 semanas con un tratamiento de  $5 \times 10^8$  CFU/g L. Gasseri SBT2055 UFC/200 g diarios. Los resultados fueron reducción de grasa abdominal, visceral y subcutánea, reducción de peso corporal y otras medidas. Incremento de adiponectina de alto peso molecular en suero.
- Luoto R, et al 2010 estudiaron a 159 mujeres embarazadas con tendencia a OBS durante 4 semanas con un tratamiento de  $1 \times 10^{10}$  CFU/cap L. Rhamnosus GG/ uno al día. Los resultados fueron moderación de la fase inicial de la ganancia excesiva de peso de los niños, no de la segunda fase.
- Zarrati M et al 2013 estudiaron a 75 adultos obesos durante 8 semanas con un tratamiento de  $1 \times 10^8$  CFU/ml L. acidophilus La5/  $1 \times 10^8$  CFU/ML BB12/1 x

$10^8$  CFU/mL L. casei DN001/ 1 al día. Los resultados fueron reducción de expresión del gen T-bet.

Safavi M et al 2013 estudiaron a 70 niños con sobrepeso y OBS durante 8 semanas con un tratamiento de  $2.0 \times 10^8$  CFU múltiples probióticos con prebióticos (fructooligosacáridos, vitamina E, vitamina A y vitamina C/ 1 al día. Los resultados fueron reducción de triglicéridos séricos y de niveles totales y de lipoproteína de baja densidad de colesterol.

## Conclusión

Luego de realizar esta revisión bibliográfica, podemos determinar efectivamente que la MI juega un papel principal en la fisiopatología del sistema gastrointestinal, y que es esencial para el desarrollo del sistema inmune y para ciertas actividades metabólicas del organismo.

También, sabemos que la OBS es una enfermedad progresiva, la cual principalmente es el resultado de una ingesta calórica excesivamente alta con respecto a su gasto, la cual se ha mantenido a lo largo de un tiempo.

Los estudios científicos investigados en animales colonizados por ciertas bacterias nos han permitido establecer asociaciones muy específicas en lo que es la inmunidad, inflamación y metabolismo energético, lo que ha llevado a determinar que la MI pueda constituir a uno de los factores desencadenantes de la OBS. Pero al realizar un análisis mucho más específico nos damos cuenta que la mala alimentación, inactividad y SP son desencadenantes a deteriorar y modificar la MI, por lo tanto, la MI no intercedería directamente en su génesis, sino más bien, se va modificando a medida que el sujeto comienza a hacerse más obeso complementando el desarrollo de esta patología. Pero, queda claro que al mantenernos normopeso, el equilibrio de la MI se mantiene y sus funciones no intercederían en el proceso de la OBS, Además, el uso de prebióticos y probióticos es el factor más estudiado y demostrado como coayudante en el buen mantenimiento de la MI.

Al estudiar y describir las posibles maneras por las cuales sería una buena alternativa mantener una MI estable para el tratamiento de la OBS, nos encontramos con que los principales estudios indican que aún faltan más evidencias en seres humanos para reafirmar esta teoría , ya que su base de investigación hasta el día de hoy es en ratones y animales. Podemos decir que esta teoría es un área nueva en pleno desarrollo de investigación. El desafío es seguir conociendo y aumentando las investigaciones al respecto y conocer más sobre la interacción de MI.

Con los avances que podemos lograr de esta investigación o que podemos seguir logrando y obteniendo se podrán abrir muchas expectativas en cuanto a la relación y posibilidad de controlar y poder manipular la MI, obteniendo efectos beneficiosos que podamos utilizar en el tratamiento y abordaje de enfermedades relevantes del siglo XXI como son la OBS, DM y el tan conocido Síndrome metabólico.

## Bibliografía

1. Farías M, Silva C, Rozowski J, Microbiota intestinal: Rol en obesidad, Rev.Chil.Nutri, 2011 May, 38 (2): pp 228-233 (228)
2. <http://www.ipsuss.cl/ipsuss/actualidad/obesidad/chile-primer-lugar-en-obesidad-infantil-en-america-latina-y-sus/2016-01-26/171149.html>(consultada 20 de agosto 2016)
3. <http://www.who.int/end-childhood-obesity/news/launch-final-report/en/>(consultada 13 de septiembre 2016)
4. Dra. Yolanda Sanz Herranz; Tesis Doctoral; "Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad; Valencia, julio 2012.
5. Jubbin J, Rajesh I, 2012, Behavioral therapy for management of obesity, Indian J Endocrinol Metab, 16(1):28-32
6. Farías M, Silva C, Rozowski J, Microbiota intestinal: Rol en obesidad, Rev.Chil.Nutri, 2011 May, 38 (2): pp 228-233 (228)
7. Dr. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. Rev. Med. Clin. Condes - 2012; 23(2) 124-128.
8. Sergio Hernández - Jiménez. Fisiopatología de la obesidad. Gac Méd Méx Vol.140, Suplemento No. 2, 2004: pp 27-32.
9. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Vol. 8- año 2013
10. Rev. méd. Chile v.137 n.7 Santiago jul. 2009.
11. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Vol. 8- año 2013.
12. Cirugía española, Vol. 75. Núm. 05. Mayo 2004.
13. Revista Española de Obesidad.Vol. 10 • Suplemento 1 • Octubre 2011
14. Dr. Eduardo Atalah S. Epidemiología de la Obesidad en Chile. Rev. Med. Clinic. Las Condes - 2012; 23(2) 117-123.



15. Organización Mundial de la Salud. OMS [Internet] Ginebra, Suiza. Citado el 15 de mayo de 2016. Disponible desde:  
  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
16. Farías M, Silva C, Rozowski J, Microbiota intestinal: Rol en obesidad, Rev.Chil.Nutri, 2011 May, 38 (2): pp 228-233 (229)
17. Gómez M, Acero F, Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert.med.cir, 2011 Ener; 20 (2): pp 74-82 (75)
18. Tinahons F, Revisión Microbiota intestinal y obesidad, nutrición Clínica en Medicina [internet] 2013, [editado 19 de junio 2016]; pp 74-86. Disponible: [www.nutricionclinicaenmedicina.com/indez.php/19-revista/102-microbiota-intestinal-y-obesidad](http://www.nutricionclinicaenmedicina.com/indez.php/19-revista/102-microbiota-intestinal-y-obesidad) (76)
19. Gómez M, Acero F, Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert.med.cir, 2011 Ener; 20 (2): pp 74-82 (76).
20. Rodrigo Bibiloni, Mathieu Membrez Chieh, Jason ChouAnn; Microbiota intestinal, obesidad y diabetes; Nestlé [Esp] 2009; 67:39–48 DOI: 10.1159/000225915
21. *Isabel Abos Luna; La microbiota intestinal y su papel en la modulación del peso corporal; 2014; Universidad de Zaragoza*
22. Prados- Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, Marcos A, El papel de los probióticos en el manejo de la Obesidad, Rev.Nutr.Hosp, 2015; 31(1): 10-18 (11)
23. Arlette Santacruz López Y. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad (*Tesis Doctoral, Instituto de Agroquímica y Tecnología de los alimentos 2012(IATA-CSIC).Universidad de Valencia*).
24. *Farías M, Silva C, Rozowski J, Microbiota intestinal: rol obesidad, Rev Chil Nutr Vol. (38), N°2, Junio 2011. pp: 228-233*
25. Nistal M, (2011) Estudio y comparación de la Microbiota intestinal en individuos no celíacos frente a pacientes diagnosticados de enfermedad

- celiaca (Depto. biología Molecular, área microbiológica), Universidad de León, Grado de doctor, España.
26. Abos, I, La microbiota intestinal y su papel en la modulación del peso corporal ( 2014), Universidad de Zaragoza, Grado de Nutrición Humana y Dietética, España
  27. Abos, I, La microbiota intestinal y su papel en la modulación del peso corporal ( 2014), Universidad de Zaragoza, Grado de Nutrición Humana y Dietética, España
  28. Abos, I, La microbiota intestinal y su papel en la modulación del peso corporal ( 2014), Universidad de Zaragoza, Grado de Nutrición Humana y Dietética, España
  29. Nistal M,( 2011) Estudio y comparación de la Microbiota intestinal en individuos no celíacos frente a pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca ( Depto. biología Molecular, área microbiológica) ,Universidad de León , Grado de doctor, España.
  30. 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): pp 155-162 (156)
  31. 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): pp 155-162 (161)
  32. Farias M, Silva C, Rozowski J, Microbiota intestinal: rol en obesidad, Rev.Chil Nutr, Vol.38,nº2, junio 2011,pp( 228-233), 229 (Dejar como punto seguido el párrafo siguiente)
  33. [Ley RE, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102:110705.].

34. [Bibiloni R, Mangold M, Madsen KL, et al: The bacteriology of biopsies differs between newly diagnosed, untreated, Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1141–1149.]
35. [Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-3.]
36. Morales P, Brignardello J, Gotteland M, La Microbiota Intestinal el nuevo actor en el desarrollo de la obesidad, *Rev.med.Chil*, May 2010, 138: pp 1020-1027 (1023)
37. [Ruiz Álvarez V;Puig Peña Y;Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*.2010; 29(3)364-397]
38. [Ruiz Álvarez V;Puig Peña Y;Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*.2010; 29(3)364-397]
39. Laura Gabriela Piña Ronces, Nantli Ashima Rodríguez Murguía, Claudia Mercedes Gómez Navarro, María de Lourdes Reyes Escogido; PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA OBESIDAD EMPLEO DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS; *Entretextos UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA LEÓN*; diciembre 2015 - marzo 2016
40. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI (2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 474:327-36.

41. Laura Gabriela Piña Ronces, Nantli Ashima Rodríguez Murguía, Claudia Mercedes Gómez Navarro, María de Lourdes Reyes Escogido; PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA OBESIDAD EMPLEO DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS; Entretextos UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA LEÓN; diciembre 2015 - marzo 2016
42. Farias M, Silva C, Rozowski J, Microbiota intestinal: rol en obesidad, Rev.Chil Nutr, Vol.38,nº2, junio 2011,pp( 228-233), 230
43. Farias M, Silva C, Rozowski J, Microbiota intestinal: rol en obesidad, Rev.Chil Nutr, Vol.38,nº2, junio 2011,pp( 228-233), 231
44. Gómez M, Acero F, Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. Repert.med.cir, 2011 Ener; 20 (2) : pp 74-82 (80)
45. Morales P, Brignardello J, Gotteland M, La Microbiota Intestinal el nuevo actor en el desarrollo de la obesidad, Rev.med.Chil, May 2010, 138: pp 1020-1027 (1021)
46. Rodriguez J, Sobrino O, Marcos A, Collado M, Pérez-Martínez G, Martínez-Cuesta, et al ¿Existe una relación entre la modulación del peso corporal? Nutri.Hosp. Dic, 2013: 20(1): pp 3-12 (3)
47. Bibiloni R, Membrez M, Jason Chou C, Microbiota Intestinal, Obesidad y Diabetes Annales Nestle. 2009: 67: pp 39-48 (45)
48. Kawior I, Katz M, Cappelletti A, Ackermann M, Alvarez M, Anger V, et al, Microbiota Intestinal- huésped ¿nexo Salud- enfermedad?, actualización en nutricion, Jun 2014: 15(2): pp 24-32 (28)

49. T. Requena, E. Barroso, T. García-Cayuela, I. Bustos, M. C. Martínez-Cuesta, C. Peláez; PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA OBESIDAD HUMANA; Vol. 20, N.º 2, 2013

## ANEXOS

### Anexo 1

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD SEGÚN LA OMS		
Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Riesgo Asociado a la salud
Normo Peso	18.5 – 24.9	Promedio
Exceso de Peso	≥ 25	
Sobrepeso o Pre Obeso	25 - 29.9	AUMENTADO
Obesidad Grado I o moderada	30 – 34.9	AUMENTO MODERADO
Obesidad Grado II o severa	35 - 39.9	AUMENTO SEVERO
Obesidad Grado III o mórbida	≥ 40	AUMENTO MUY SEVERO

### Anexo 2



Figura 1. Enfoque biopsicosocial de la obesidad.

### Anexo 3

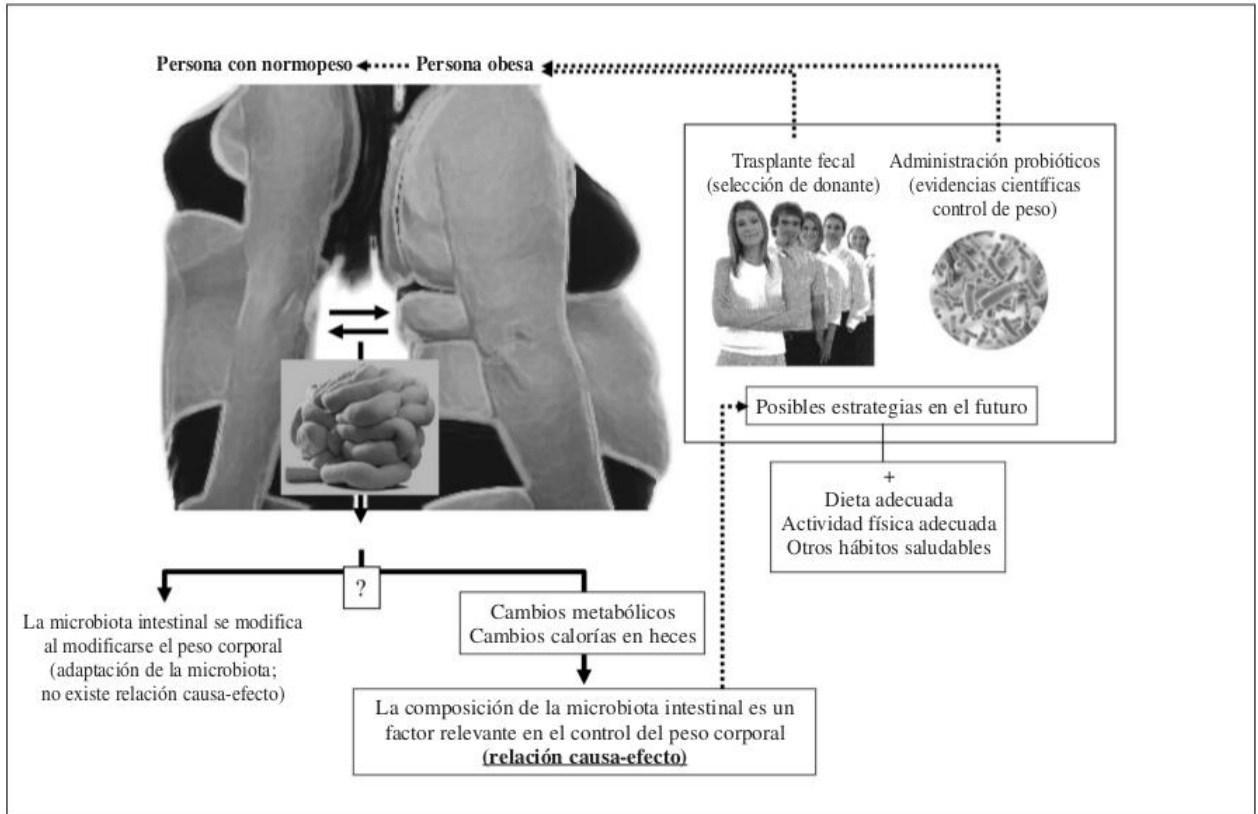
Gen alterado	Expresión fenotípica	Efecto
Gen agouti	Sobreexpresión en muchos tejidos de la proteína agouti (péptido de 133 aminoácidos)	Inhibición competitiva de la hormona estimulante de melanocitos al receptor hipotalámico de melanocortina-4, el cual modula el apetito.
Gen de la leptina	En ratones ob/ob se produce una leptina truncada	Hiperfagia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e infertilidad.
Gen del receptor de la leptina	En ratones diabéticos (db/db) y en ratas Zucker se produce una delección extracelular	Similar a los ratones deficientes de leptina
Gen Fat	Ausencia de carboxipeptidasa E	Deficiencia en el procesamiento de varias hormonas, incluyendo proinsulina
Gen Tub	Alteración en fosfatasa (?)	Retinitis, daño hipotalámico y estimulación del apetito

### Anexo 4

Factor	Efecto
<b>Tipo de parto</b>	Se retarda la colonización por <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterias</i> y <i>E. coli</i> en neonatos nacidos por cesárea.
<b>Prematurez</b>	Aumenta la colonización por <i>Clostridium difficile</i> .
<b>Tipo de alimentación</b>	Fórmulas ricas en oligosacáridos aumentan las colonias de <i>Bifidobacterias</i> .
<b>Condiciones de higiene</b>	Malas condiciones se relacionan con colonización temprana por <i>Enterobacterias</i> .
<b>Unidad de recién nacidos</b>	Exposición a antibióticos altera la composición normal de la microflora.

\* Adaptado de *Gastrointestinal microbiology*. 2006. Taylor & Francis Group. Arthur C. Caps: 2,3,4.

## Anexo 5

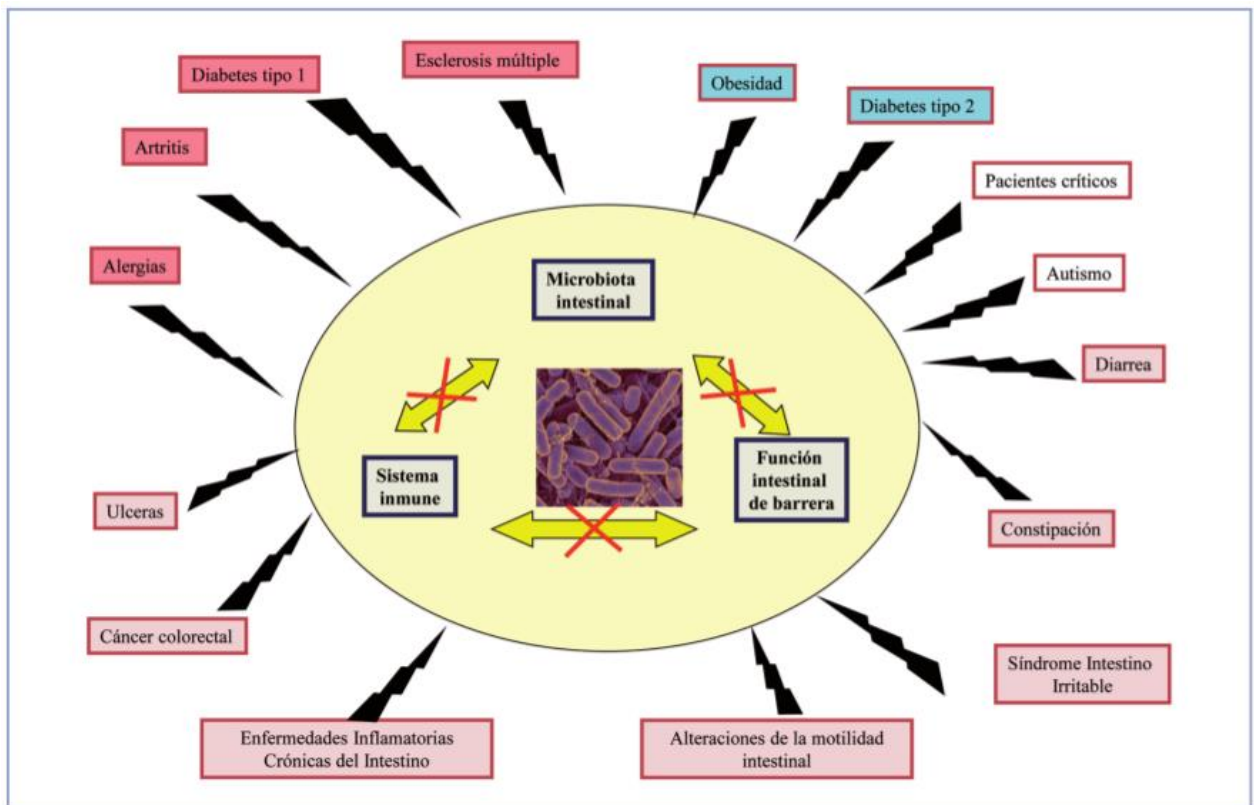


Relaciones entre el MI y el peso corporal. La línea discontinua indica posibles estrategias futuras para el control del peso mediante la modificación de la MI.



## Anexo 6

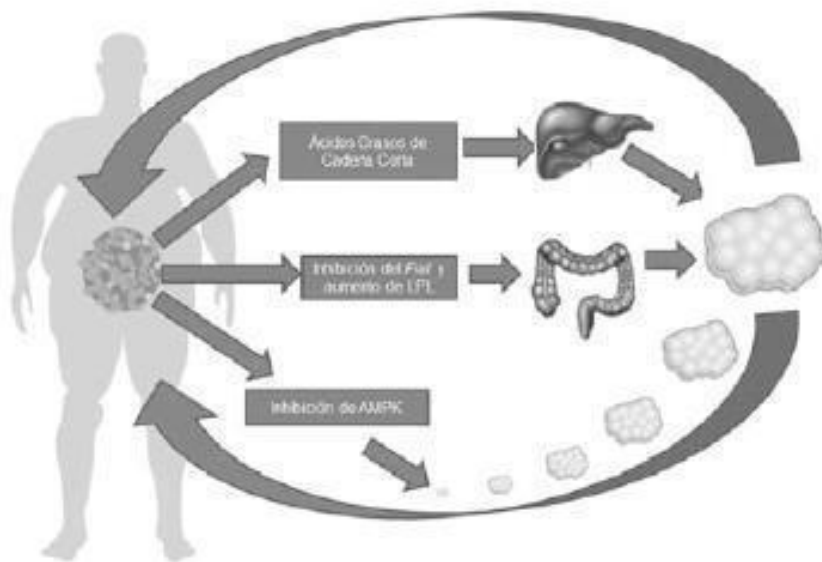
En muchas patologías, tanto digestivas como de origen inmune, metabólicas o del sistema se han descrito alteraciones de la MI, de la función intestinal de barrera y del sistema inmune local.



## ANEXO 7

Sujetos	Tratamiento	Métodos	Resultados	Referencias
20 obesos + 9 anoréxicos + 20 normopesos	Sin	RT-PCR para determinar las concentraciones de Bacteroidetes, Firmicutes, <i>Lactobacillus</i> y <i>M. smithii</i>	↓ Bacteroidetes y ↑ <i>Lactobacillus</i> en obesos ↑ <i>M. smithii</i> en anoréxicos	27
3 normopesos + 3 obesos + 3 post-by-pass gástrico	Sin	PCR-pyro-secuenciación y análisis de 184.094 secuencias de 16 sRNA	Firmicutes predominantes en normopesos y obesos pero ↓ post bypass gástrico Gammaproteobacteria ↑ post bypass gástrico <i>M. smithii</i> ↑ en obesos	28
30 normopesos + 35 con sobrepeso + 33 obesos	Sin	RT-PCR	A mayor IMC, mayor concentración fecal de AGVs, la relación Firmicutes/Bacteroidetes ↓, <i>Bifidobacterium</i> ↓ y <i>M. smithii</i> ↓	29
36 adolescentes con sobrepeso	Restricción calórica + actividad física por 10 semanas	RT-PCR	Con la baja de peso, <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>Lactobacillus</i> ↑ mientras <i>Clostridium cocoides</i> , <i>B. longum</i> y <i>B. adolescentis</i> ↓	30
13 niños normopesos y 15 obesos (11-14 años)	Sin	RT-PCR	Sin diferencia en <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>L. acidophilus</i> y <i>E. rectale</i> ↑ <i>Faealibacterium prausnitzii</i>	31
18 mujeres con sobrepeso + 30 normopesos, todas embarazadas	Seguimiento durante el embarazo	FISH-citometría de flujo + RT-PCR	↑ <i>Bacteroides</i> y <i>Staphylococcus</i> con ganancia de peso excesiva	32
25 niños con sobrepeso o obesos + 24 niños normopesos (todos de 7 años)	Estudio retrospectivo	FISH-citometría de flujo + RT-PCR	<i>Bifidobacterium</i> mayor en niño que permanecen normopesos <i>Staphylococcus aureus</i> mayor en niños que vuelven obesos	33

**ANEXO 8**



**Figura 5. Mecanismos que utiliza la microbiota intestinal para el almacenamiento de calorías en forma de grasas.<sup>61</sup>**

Dr. Lino Mayorga Reyes, Dr. Alejandro Azaola; Impacto de la obesidad en la población y su relación con la MI.

