

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Microbiota intestinal y obesidad: relación fisiopatológica del eje intestino cerebro. Revisión Bibliográfica

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autores:

Sergio David Maldonado Arias

Miguel Angel León Arévalo

Director:

Marcia Gabriela Jiménez Encalada

ORCID:  0000-0002-1972-7758

Cuenca, Ecuador

2024-06-04

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial y considerada la pandemia del siglo XXI, caracterizada por el exceso de tejido adiposo. En Ecuador, la tasa de obesidad es del 25.6% en mujeres y del 15% en hombres, ubicándose en el puesto 115 de 200 países en cuanto a prevalencia. La alteración de la microbiota-intestinal y su interacción con el eje intestino-cerebro son parte de la fisiopatología de la obesidad, y el reconocimiento de estos mecanismos, podría conducir a nuevos enfoques terapéuticos. Este estudio tiene como objetivo describir la relación entre la microbiota intestinal, el eje intestino-cerebro y el desarrollo de la obesidad mediante una revisión bibliográfica. Se realizó una revisión integral de metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos etc, analizando artículos publicados entre enero de 2018 y diciembre de 2022 en español e inglés obtenidos de PubMed. Se seleccionaron 14 artículos para la extracción de datos y síntesis cualitativa. Se utilizó la secuenciación genética para evaluar la microbiota, encontrando que la proporción de Bacteroidetes/Firmicutes era significativamente mayor en obesos, indicando una alteración en la composición microbiana y una menor diversidad. Intervenciones como la estimulación magnética transcraneal profunda de alta frecuencia demostraron ser efectivas para regular la composición de la microbiota en individuos con obesidad. La microbiota intestinal, por medio de su composición juega un papel crucial en el proceso fisiopatológico de la obesidad. Su relación con el eje intestino-cerebro y la expresión de metabolitos nos ha llevado a entender el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos para el manejo de la obesidad.

Palabras clave del autor: microbiota intestinal, eje intestino cerebro, obesidad



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Obesity is a multifactorial chronic disease and is considered the pandemic of the 21st century, characterized by an excess of adipose tissue. In Ecuador, the obesity rate is 25.6% in women and 15% in men, ranking 115th out of 200 countries in terms of prevalence. The alteration of the gut microbiota and its interaction with the gut-brain axis are part of the pathophysiology of obesity, and the recognition of these mechanisms could lead to new therapeutic approaches. This study aims to describe the relationship between the intestinal microbiota, the gut-brain axis, and the development of obesity through a bibliographic review. An integral review of meta-analyses, systematic reviews, clinical trials, and other studies was conducted, analyzing articles published between January 2018 and December 2022 in Spanish and English obtained from PubMed. Fourteen articles were selected for data extraction and qualitative synthesis. Genetic sequencing was used to evaluate the microbiota, finding that the Bacteroidetes/Firmicutes ratio was significantly higher in obese individuals, indicating an alteration in microbial composition and lower diversity. Interventions such as high-frequency deep transcranial magnetic stimulation were found to be effective in regulating the composition of the microbiota in obese individuals. The intestinal microbiota, through its composition, plays a crucial role in the pathophysiological process of obesity. Its relationship with the gut-brain axis and the expression of metabolites has led to the development of new therapeutic approaches for managing obesity.

Author Keywords: gut microbiota, gut brain axis, obesity



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I.....	12
1.1 Introducción.....	12
1.2 Planteamiento de problema.....	13
1.3 Justificación.....	14
Capítulo II.....	16
2.1 Fundamento teórico.....	16
2.1.1 Obesidad.....	16
2.1.2 Microbiota.....	21
2.1.3 Obesidad y microbiota.....	23
2.1.4 Eje intestino cerebro.....	24
Capítulo III.....	28
3.1 Objetivos.....	28
3.1.1 Objetivos Generales.....	28
3.1.2 Objetivos Específicos.....	28
Capítulo IV.....	29
4.1 Diseño metodológico.....	29
4.1.1 Tipo de estudio.....	29
4.1.2 Criterios de elegibilidad.....	29
4.1.3 Variables del estudio.....	29
4.1.4 Método.....	30
4.1.5 Técnica.....	30
4.1.6 Capacitación.....	31
4.1.7 Supervisión.....	31
4.1.8 Aspectos éticos.....	31
4.1.9 Conflictos de interés.....	31
Capítulo V.....	32
5.1 Selección de los estudios.....	32
5.2 Mecanismo de intervención empleados según artículos.....	32

5.3 Calidad metodológica de la evidencia obtenida	33
5.4 Resultados	35
Capítulo VI	49
6.1 Discusión	49
6.1.1 Correlación entre la microbiota intestinal y la obesidad	49
6.1.2 Eje intestino cerebro con la obesidad.	51
6.1.3 Factores que modifican la microbiota intestinal	52
6.2 Limitaciones y fortalezas.....	54
Capítulo VII	55
7.1 Conclusiones.....	55
7.2 Recomendaciones	55
Referencias.....	57
Anexos	63
Anexo A. Características generales de los artículos empleados.....	63
Anexo B. Interrogantes valoradas por la herramienta AMSTAR-2	67
Anexo C. Calidad de evidencia obtenida por el cuestionario AMSTAR-2	69
Anexo D. Calidad de evidencia de artículos de fuente primaria según GRADE	70

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda para selección de estudios.....	32
Figura 2. Clasificación de los artículos por intervención empleada en los artículos.....	33

Índice de tablas

Tabla 1. Microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal humano.....	22
Tabla 2. Resultados de la correlación entre la Microbiota Intestinal y la obesidad.....	35
Tabla 3. Resultados de factores que modifican la microbiota intestinal.	41
Tabla 4. Resultados de la relación del Eje intestino cerebro con la obesidad.....	45

Agradecimiento

Es preciso agradecer primeramente a Dios por darme la vida, salud y fuerza para haber estudiado la carrera de Medicina y haber culminado este proyecto de investigación.

Además, quiero agradecer a la Dra. Gabriela Jiménez por todo el tiempo, los conocimientos y apoyo impartidos por ella para la realización del presente proyecto.

También quiero agradecer a la Universidad de Cuenca y todas las personas que trabajan en ella día a día por ayudarnos una u otra manera a seguir este camino que hemos escogido.

Por último, quiero agradecer a todas las personas que con su granito de arena ayudaron a forjar la persona que soy hoy y mejorar los conocimientos que tuve desde un inicio.

Sergio Maldonado Arias.

Agradecimiento

Quisiera empezar agradeciendo a San Judas Tadeo patrono al cual me encomendé desde mi adolescencia, por su omnipresencia y favores recibidos durante toda mi vida. A mis padres y hermanos por ser el pilar fundamental para mi desarrollo como persona y en un futuro cercano como profesional de la salud. A mis amigos y compañeros de manera especial para Emily y Oscar que de una y otra forma influyeron positivamente en mi cómo persona, como estudiante y futuro profesional. A mis maestro de primaria, secundaria y universidad que formaron parte de mi formación profesional y estuvieron dispuesto a entregarnos algo de si, además de compartir sus conocimientos con amor, paciencia y determinación. Al Dr. Marcelo Aguilar quien me abrió las puertas de la Clínica Humanitaria para poder realizar prácticas y dar mis primeros pasos en la carrera a la cual estoy próximo a titularme. A las licencias Diana Ramon, Susana Auquilla, María Alexandra Mena y Celia Guamán quienes fueron parte de mi proceso introductorio en el mundo de la medicina y por los momentos gratos de los que fuimos parte. Finalmente quiero agradecer al IFTH cuyas competencias fueron asumidas por la Senescyt por el soporte económico sostenido durante mi estancia y formación profesional.

Miguel Ángel León

Dedicatoria

A mis padres, Sergio y Raquel que con amor y sabiduría me guiaron por el sendero adecuado, ayudando a forjar la persona que soy y a mejorar con cada día que pasa.

A mis hermanos, Andrea, Eliana, Lourdes y Wilmer que han sido mi ejemplo a seguir toda mi vida, además de mis confidentes y aquellas personas que sé que siempre he contado y contaré en las buenas y en las malas.

A mis sobrinos Belén, Francisco, Sebastián, Elian y Samantha, que son mi fuente principal de cariño y ocurrencias.

Por último, a mi familia que me dio el colegio y universidad, mis amigos: DaniR, DaniD, Nathy, Dome, Soni, Claus, Andre, David, Paco y Carlos, que han sido aquellos con los que he compartido la mayor parte de mi tiempo, aquellos que hicieron que la Universidad fuera una experiencia de risas, abrazos y mucho cariño.

Finalmente, muchas gracias a todos aquellos que han sido parte de mi vida y el viaje continuará...

Sergio Maldonado Arias.

Dedicatoria

El presente trabajo de titulación va dedicado primeramente a Dios por darme la salud y bienestar durante este largo sendero de la vida. En segundo lugar, quiero dedicarlo a mis padres Angel y Zoila por su lucha incansable del día a día por darme todo lo necesario y mucho más para poderme desarrollar como una persona íntegra útil y al servicio de la sociedad a la que me pertenezco. Por último, a mi hermana Stefany por constante apoyo, asesoramiento y compañía durante toda la vida, pero especialmente durante estos 5 largos años estudio. A mi hermano Christian por sus consejos para poder llevar la vida universitaria y cómo afrontar el estilo de vida que desencadena la carrera de la cual somos parte.

Miguel Ángel León

Capítulo I

1.1 Introducción

En los últimos años, las enfermedades crónicas no transmisibles han cobrado mayor importancia clínica y han sido objeto de investigación para entender los mecanismos patológicos que las causan. La obesidad, en particular, se ha convertido en una pandemia en el siglo XXI, ya que ha triplicado su prevalencia desde 1985 hasta 2016, afectando alrededor del 13% de la población mundial (1,2).

La obesidad es una enfermedad crónica compleja y multifactorial que se caracteriza por el exceso de tejido adiposo disfuncional, el cual se asocia con varias enfermedades que aumentan el riesgo de complicaciones médicas a largo plazo y disminuyen la calidad de vida (3).

En los estudios epidemiológicos, la obesidad se define mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso en kg para la altura en metros elevada al cuadrado. Utilizando el IMC, se pueden clasificar los diferentes grados de obesidad y su impacto en la salud, ya que las complicaciones asociadas aumentan a medida que aumenta el índice de masa corporal (3).

La obesidad es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos, conductuales y ambientales, siendo este último el principal impulsor del aumento de la obesidad en todo el mundo. A medida que se ha mejorado nuestra comprensión de su etiología, se han realizado estudios de asociación del genoma completo en grandes cohortes epidemiológicas para identificar las regiones genéticas que influyen en el índice de masa corporal (3).

Se han identificado más de 140 regiones genéticas, incluida la región del intrón del gen FTO, que tienen un impacto significativo en la obesidad (3).

La falta de conocimiento sobre cómo la microbiota intestinal influye en el desarrollo de la obesidad se considera un factor de riesgo a largo plazo para esta enfermedad (4,5). Se ha descubierto que ciertos factores en los primeros años de vida, como el tipo de parto, la lactancia materna y la exposición a patógenos, pueden tener efectos imperceptibles pero significativos en la composición de la microbiota del tracto gastrointestinal (4,5). Estos cambios pueden tener un impacto en la fisiología del cuerpo humano, aumentando el riesgo de desarrollar enfermedades como la obesidad (4,5). Es importante entender cómo la microbiota influye en el cuerpo humano, y cómo factores como la dieta y la exposición a patógenos pueden afectar la composición de la

microbiota, para poder establecer planes preventivos y terapéuticos adecuados para esta enfermedad (4,5).

Los estudios microbiológicos actuales han demostrado la gran importancia que tienen los microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal en el correcto funcionamiento de este, y en cómo el cuerpo procesa los nutrientes que se obtienen de los alimentos(4,5). Estos microorganismos influyen en el desarrollo del eje hambre-saciedad, que es generado por estímulos hormonales y nerviosos en el cuerpo humano (6,7).

Es fundamental comprender el papel que juega la microbiota en el tracto gastrointestinal humano, así como los factores que afectan su composición y cómo esta variable influye en el desarrollo de la obesidad en el ser humano. Esto es esencial para establecer planes preventivos y terapéuticos para esta patología y adaptar las bases para su manejo y prevención.

1.2 Planteamiento de problema

El desarrollo de sobrepeso y obesidad en la actualidad se plantea como un problema fundamental de salud debido al alto índice de industrialización de la sociedad, lo que ha cambiado de manera trascendental el desarrollo diario de las actividades cotidianas del ser humano comenzando por la alimentación hasta el estilo de vida sedentario que predomina en la actualidad lo cual se ve reflejado en los marcadores que demuestran la diferencia de personas con obesidad en países desarrollados y los países en vías de desarrollo (8).

Considerar a la obesidad como una enfermedad es crucial debido a que la presencia de la misma en un ser humano conlleva a grandes cambios en la fisiología del desarrollo del mismo e incluso es un factor tanto de riesgo como de desarrollo de una gran variedad de enfermedades, es por esto que varias entidades tales como la World Obesity Federation (WOF), la Organización Mundial de la Salud (OMS), Food and Drug Administration (FDA), National Institute of Health entre otras reconocen a esta como parte de las enfermedades crónicas no transmisibles cumpliendo los criterios expuestos por el AMA (9).

Dentro de la región latinoamericana los cambios en los últimos 20 años de la prevalencia de esta enfermedad se han visto reflejada de igual manera que en las demás zonas del mundo, tomando en base el cambio de aproximadamente el 15% de prevalencia de la obesidad entre el año 1980 y 2010, siendo mayor el aumento porcentual en las mujeres utilizando la medición del IMC (10).

La microbiota intestinal humana ha sido uno de los parámetros más estudiados en estos tiempos y su influencia en un sinnúmero de enfermedades tanto digestivas como de otra índole por lo que los estudios han demostrado la interacción que existe entre las posibles variables de la microbiota y el desarrollo de obesidad en el ser humano, aunque no se conoce de manera precisa en la cual existe la conexión entre estos entes, se ha establecido varias hipótesis como la variación del metabolismo de la persona, la capacidad de almacenamiento en tejido adiposo, la capacidad de absorción del sistema gastrointestinal y una posible inflamación consecuente de una interacción inadecuada entre los microorganismos y el ser humano (5,11).

También se ha expuesto la presencia de variables que influyen de manera directa o indirecta en la alteración y desarrollo de la microbiota intestinal entre los cuales podemos encontrar variables sociales, culturales, socioeconómicas, entre otras que son causales de todas las posibles variaciones fisiológicas o patológicas de los microorganismos en TGI dentro de grupos poblacionales e incluso entre individuos (12).

En el contexto actual de la sociedad humana donde se ha analizado varias maneras de solucionar este problema obteniendo ciertos resultados positivos, aunque no lo suficientemente alentadores para el sector salud, se debe buscar alternativas de intervención, que coadyuven a las ya existentes para mejorar la realidad acerca de esta enfermedad y sus posibles complicaciones, para lo cual debemos entender de mejor manera cuales pueden ser aquellas variables que pueden influir en el desarrollo de la obesidad por lo cual en este estudio se realiza la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los factores que influyen en la microbiota intestinal y de qué manera esto contribuye al desarrollo de obesidad en el ser humano?

1.3 Justificación

La obesidad es un problema grave a nivel global que requiere un consenso internacional para desarrollar nuevos enfoques en su manejo y reducir su impacto en la salud. Dado que es una enfermedad crónica y multifactorial que sigue aumentando su prevalencia en adultos, adolescentes y niños, considerándose una pandemia en los últimos años. Esta revisión bibliográfica se enfoca en la línea de investigación del Ministerio de Salud Pública sobre la obesidad, específicamente en el área 3 “nutrición”. En ella, se describirá la relación entre la microbiota intestinal y la obesidad, así como el papel que juega en el desarrollo de esta enfermedad. Según estudios realizados en las últimas décadas como lo señala Maruvada et al. (5), se ha logrado identificar un vínculo entre la disbiosis intestinal y la obesidad. Por lo tanto, la manipulación microbiana puede ofrecer una forma de prevenir y tratar el aumento de peso y las

comorbilidades asociadas (5). Es importante comprender el papel de la microbiota intestinal en la obesidad para establecer planes profilácticos y terapéuticos adecuados y reducir su impacto en la salud pública. La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca ha definido sus líneas de investigación y la primera de ellas se centra en la "Obesidad", ya que es una enfermedad crónica no transmisible.

La importancia de esta revisión es explorar el papel que desempeña la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. La comunidad microbiana en el intestino es altamente adaptable y puede ser afectada por factores como la manipulación microbiana y la modificación de la dieta, lo que a su vez puede influir en el metabolismo microbiano (5). Es importante establecer una base científica sólida sobre la importancia y la diversidad de los microorganismos que realizan procesos fisiopatológicos en nuestro cuerpo, incluyendo la obesidad, que es el enfoque de esta revisión (5).

La finalidad principal de este trabajo es compartir la información de manera clara y sencilla después de discutirla con el tutor y los profesores del área de investigación. Con esto se busca presentar los resultados obtenidos en forma de un archivo digital de acceso libre y una infografía que se colocará en la Facultad de Ciencias Médicas. Además, de cumplir con uno de los requisitos para obtener el título de Medicina en la modalidad de titulación propuesta.

Capítulo II

2.1 Fundamento teórico

2.1.1 Obesidad

La obesidad es una condición en la que hay una acumulación excesiva o anormal de grasa en el cuerpo, lo que puede ser perjudicial para la salud debido a su asociación con un mayor riesgo de padecer enfermedades como la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipertensión e hiperlipidemia (13,14). La obesidad es una enfermedad compleja con múltiples causas. Se considera la segunda causa más común de muerte evitable, después del tabaquismo (15). La pérdida de peso del 5% al 10% puede tener un impacto significativo en la salud, calidad de vida y carga económica tanto a nivel individual como a nivel nacional (15). Durante los últimos 70 años, la investigación ha proporcionado una mayor comprensión de los mecanismos homeostáticos involucrados en el control del peso corporal y la estabilidad del contenido de grasa, lo que ha llevado a la percepción de la obesidad como una enfermedad crónica y no simplemente el resultado de una falta de autocontrol o fuerza de voluntad (13,14).

Epidemiología

Desde 1980, la proporción de personas con sobrepeso u obesidad en todo el mundo ha aumentado drásticamente y se ha duplicado. Aproximadamente un tercio de la población mundial tiene sobrepeso u obesidad, y tanto hombres como mujeres de todas las edades han experimentado un aumento en la tasa de obesidad, aunque las personas mayores y las mujeres tienen una mayor prevalencia (16). Aunque este aumento se ha dado a nivel mundial, la tasa de prevalencia varía según la región, el país y la etnia (16). Además, la obesidad varía según el nivel socioeconómico, con tasas más lentas de aumento del índice de masa corporal en países de altos ingresos y algunos países de ingresos medios. Aunque la obesidad se consideró un problema en los países de altos ingresos, la tasa de incidencia de obesidad infantil en algunos de estos países, incluidos los Estados Unidos, Suecia, Dinamarca, Noruega, Francia, Australia y Japón, ha disminuido o se ha estabilizado desde principios de la década del 2000 (16).

Es importante destacar que el aumento excesivo del peso y la obesidad son un problema de salud global que afecta a una gran cantidad de personas en todo el mundo (16).

En países con ingresos medios y bajos, se está observando un aumento en las tasas de sobrepeso y obesidad, especialmente en áreas urbanas (16).

En Ecuador, se registró una tasa de obesidad del 25,6% en mujeres, ubicándose en el puesto 15 de 20 países, y una tasa de obesidad del 15% en hombres, ocupando el puesto 19 de 20 países (17). A nivel mundial, Ecuador se situó en el puesto 115 de 200 países en cuanto a la prevalencia de obesidad en la población (17).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2014 la tasa de obesidad general en Ecuador fue del 19%, siendo del 23% en mujeres y del 14% en hombres. En el año 2015, la prevalencia general fue de 19,4%, con un 24,2% en mujeres y un 14,4% en hombres (17). En el año 2016, la tasa fue del 19,9%, alcanzando un 24,7% en mujeres y un 14,9% en hombres, según informó la OMS en 2021 (17). Se observa un aumento histórico en la obesidad desde 1975 hasta 2016, con un incremento del 14,1% en mujeres y del 10,9% en hombres, mientras que el 2018, la obesidad en adultos alcanzó el 25% en Ecuador (17).

Etiología

La obesidad es un resultado del desequilibrio entre la cantidad de energía consumida y la cantidad de energía gastada que resulta en un aumento excesivo de peso. Es una enfermedad compleja que tiene múltiples causas que incluyen factores genéticos, culturales y sociales (15). Según diversos estudios genéticos, la obesidad tiene una fuerte componente hereditaria, ya que se han identificado varios genes relacionados con la acumulación de grasa y el aumento de peso (15). Además, la falta de actividad física, el insomnio, los trastornos endocrinos, ciertos medicamentos, el consumo excesivo de carbohidratos y alimentos con alto contenido de azúcar, y la reducción del metabolismo energético también pueden contribuir a la obesidad (15). Hay varios síndromes asociados con la obesidad, entre los que se incluyen el síndrome de Prader-Willi, los síndromes MC4R, el X frágil, el síndrome de Bardet-Beidl, la deficiencia congénita de leptina de Wilson Turner y el síndrome de Alstrom (15).

Fisiopatología

La obesidad se relaciona con enfermedades como enfermedades cardiovasculares, dislipidemia y resistencia a la insulina, lo que a su vez aumenta el riesgo de diabetes, accidente cerebrovascular, cálculos biliares, hígado graso, síndrome de hipoventilación por obesidad, apnea del sueño y cáncer (15).

Los estudios han demostrado que existe una asociación entre la genética y la obesidad, y se ha identificado el gen FTO como un factor que contribuye a la adiposidad (15). Este gen puede contener varias variantes que aumentan el riesgo de obesidad. La hormona adipocitaria leptina

se encarga de reducir la ingesta de alimentos y el peso corporal, mientras que la resistencia a la leptina se asocia con la obesidad (15).

El tejido adiposo secreta hormonas como adipoquinas y ácidos grasos libres, que pueden causar inflamación sistémica, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de triglicéridos, lo que a su vez contribuye a la obesidad (15). La obesidad también puede aumentar la deposición de ácidos grasos en el miocardio y causar disfunción ventricular izquierda (15). Además, se ha demostrado que altera el sistema renina-angiotensina, lo que puede aumentar la retención de sal y la presión arterial elevada (15). Además del exceso de grasa corporal, existen otros factores que pueden aumentar la morbilidad asociada con la obesidad:

- Circunferencia de la cintura (la grasa abdominal tiene un mal pronóstico)
- Distribución de la grasa (heterogeneidad de la grasa corporal)
- Presión intraabdominal
- Edad de aparición de la obesidad (15).

Factores de riesgo

Varios expertos han identificado diversos factores que pueden aumentar la predisposición a la obesidad, los cuales pueden variar según la ubicación geográfica, las condiciones sociales, los factores políticos y económicos, y la genética humana (18). Los factores más comunes que contribuyen a la obesidad son los sociodemográficos, los comportamentales, los genéticos, y vivir en un entorno obesogénico (18).

Factores sociodemográficos

El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) identificó tres causas principales de malnutrición, siendo las causas básicas como la pobreza, la condición social y factores políticos, económicos y ecológicos, la razón fundamental de cualquier forma de desnutrición (18). Diversos estudios identificaron factores sociodemográficos altamente correlacionados con la obesidad, como la edad avanzada, estar casado, tener un bajo índice de riqueza, vivir en zonas urbanas, ser mujer, aprender en escuelas privadas, tener fácil acceso a alimentos chatarra, entre otros (18). Sin embargo, un estudio francés sugiere que tener un ingreso, clase ocupacional y nivel educativo más altos, así como tener agua caliente en casa, reducen la aparición de obesidad.

Aunque la relación entre agua caliente en casa y la fisiopatología de la obesidad aún no se ha estudiado (18).

En los países en desarrollo, otro factor que contribuye a la obesidad es la desnutrición en los primeros años de vida, lo que puede causar problemas metabólicos y obesidad en la edad adulta (18). Aunque la relación entre la desnutrición infantil y la obesidad en la edad adulta es todavía desconocida, hay algunas hipótesis establecidas por expertos (18). Una de ellas sugiere que el cambio a un nivel socioeconómico más alto, junto con la exposición a entornos obesogénicos después del nacimiento, puede llevar a la obesidad debido a un desequilibrio en los requisitos de nutrientes durante el desarrollo intrauterino y posterior (18). Otra hipótesis sugiere que la desnutrición fetal puede tener una respuesta positiva para proteger los órganos vitales y la exposición al ambiente obesogénico en la edad adulta podría conducir a la obesidad (18).

Factores de comportamiento (hábito alimenticio y estilo de vida)

Los nutricionistas utilizan un refrán para destacar la importancia de la dieta en nuestra salud: "lo que comemos hoy, determina nuestra vida mañana" (18). El consumo de alimentos con alta densidad energética, como los alimentos dulces, azúcares, refrescos, grasas y alcohol, está científicamente correlacionado con la obesidad y enfermedades crónicas (18). Diversos estudios han señalado que los hábitos culturales alimentarios, el consumo de alimentos ultra procesados y la mala calidad de la dieta aumentan el riesgo de obesidad (18). Por otro lado, consumir frutas y desayunar se relaciona con una reducción en la aparición de obesidad, mientras que comer en exceso en la noche puede inducirla (18). Además, el entorno alimentario en tiendas y escuelas también puede influir en la aparición de obesidad en niños en edad escolar (18).

Varios estudios de la literatura han identificado que la falta de ejercicio regular o la inactividad física, ver la televisión o pasar tiempo en pantallas durante largos períodos, la falta de sueño o el trabajo por turnos, el estrés, el ambiente obesogénico y fumar son factores importantes que contribuyen al sobrepeso y la obesidad (18). Por ejemplo, ver pantallas electrónicas durante más de 2 horas puede aumentar el riesgo de obesidad debido a la falta de actividad cerebral y al aumento en la producción de glucógeno y grasa (18). El estrés también se ha relacionado con la obesidad debido al aumento en los niveles de cortisol, que estimula la producción de grasa abdominal y aumenta el apetito (18).

Factores genéticos

La influencia de la genética en la obesidad ha sido evidenciada por diferentes estudios, los cuales indican que los antecedentes familiares de obesidad y la presencia de ciertos genes son un factor de riesgo para desarrollar obesidad (18). Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado más de 250 genes/loci asociados con la obesidad, destacándose el gen FTO, el cual juega un papel importante en el desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo 2 (18). Diversos estudios realizados en adultos han mostrado que la presencia de estos genes se correlaciona con un índice de masa corporal (IMC) y un índice de masa grasa (FMI) más elevados, así como mayores concentraciones de leptina (18).

Diagnóstico

El índice de masa corporal (IMC) es una medida comúnmente utilizada para detectar la obesidad. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros (15). La obesidad se clasifica según su IMC, el cual puede ser determinado de la siguiente manera:

- Bajo peso: menos de 18,5 kg/m²
- Rango normal: 18,5 kg/m² a 24,9 kg/m²
- Sobrepeso: 25 kg/m² a 29,9 kg/m²
- Obeso, Clase I: 30 kg/m² a 34,9 kg/m²
- Obesos, Clase II: 35 kg/m² a 39,9 kg/m²
- Obesos, clase III: más de 40 kg/m²

Para detectar la obesidad se puede utilizar la relación cintura-cadera, siendo considerado significativo en hombres si es mayor a 1:1 y en mujeres si es mayor a 0.8 (15). Además, se pueden realizar otros tipos de estudios de evaluación como la medición del grosor de los pliegues cutáneos, el análisis de impedancia bioeléctrica, la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la DEXA, el desplazamiento del agua y los estudios de densitometría del aire (15). Para realizar un diagnóstico más completo, también se pueden realizar estudios de laboratorio, como un análisis sanguíneo completo, panel metabólico básico, función renal, estudio de la función hepática, perfil lipídico, HbA1C, TSH, niveles de vitamina D, análisis de orina, PCR, y otros estudios como ECG y estudios del sueño para evaluar las condiciones médicas asociadas (15).

2.1.2 Microbiota

Definición

La palabra "microbiota" se refiere a la presencia de un conjunto de microorganismos en un ambiente pequeño donde coexisten y crean un entorno adecuado para su crecimiento (5). A veces, este término puede confundirse con "microbioma", que es el conjunto de genes acumulados de la microbiota en un bioma y su interacción con el entorno en el que estos organismos habitan (5). Sin embargo, en el ámbito de la biología humana, estos términos se utilizan indistintamente, lo que les da un significado similar (5).

Microbiota humana

Es la población de microorganismos presentes en todo el cuerpo humano, dentro de cada uno de los aparatos y sistemas (19). La diversidad y cantidad de microorganismos en el cuerpo humano es aún mayor al número de células en el mismo, estas por lo general se encuentran en un estado de simbiosis dentro del cuerpo e incluso generan efectos benéficos y son necesarios para establecer una homeostasis dentro del mismo (19).

Dentro del ser humano los microorganismos se organizan según sea las necesidades de cada uno de los sistemas y además sufren un proceso de adaptación según el ambiente al que sea expuesto, es por esto que la variabilidad del mismo puede estar dado dentro de grupos poblacionales o incluso dentro de organismos dentro de un mismo grupo poblacional (20).

Microbiota intestinal humana

Se define como el conjunto de microorganismos que se encuentran en el tracto gastrointestinal y pueden tener una relación simbiótica, comensal o patógena con su hospedero (2). En los seres humanos, esta microbiota comienza a desarrollarse desde el momento del nacimiento y cambia a lo largo de la vida, adaptándose a las condiciones alimenticias e higiénicas del entorno (2). Debido a esto, la microbiota está influenciada por una variedad de factores, tanto fisiológicos como patológicos, que contribuyen a su diversidad dentro del mismo sistema y entre sistemas de diferentes personas (2).

Desarrollo de la microbiota

El proceso de colonización microbiana comienza desde la vida intrauterina, donde se ha encontrado evidencia de la presencia de microorganismos colonizadores en cantidades pequeñas (21). Sin embargo, es durante el parto donde ocurre la primera alteración, y se ha observado una diferencia entre los nacimientos por vía vaginal y las cesáreas (21).

Posteriormente, la microbiota puede ser influenciada por diversos factores, como el tiempo transcurrido, la lactancia materna y el uso temprano de antibióticos, que pueden disminuir la diversidad de microorganismos presentes en el tracto gastrointestinal (21).

Durante los primeros cinco años de vida, la microbiota experimenta un crecimiento exponencial y se establece un microbioma dentro del cuerpo humano esto debido a la primera exposición dada por el contacto con el entorno ya sea de manera directa o indirecta (22,23). En el adulto la evolución depende de los tipos de alimentos que ingiere, la presencia de infecciones por microorganismos patógenos, el consumo de sustancias tóxicas como alcohol, tabaco o algún estupefaciente además de la expresión genética presente en el ser que le hace más sugestivo al TGI hacia cierto tipo de organismos (22,23). Sin embargo, a medida que las personas envejecen, se ha observado una disminución en la variedad y cantidad de organismos presentes en el microbioma (22,23).

Composición

Los microorganismos se encuentran a lo largo de todo el tracto gastrointestinal donde generan zonas preferenciales de colonización, mostrando así lugares donde existen un mayor número de organismos como el íleon y lugares donde existe una menor cantidad como el estómago o el duodeno (24). Además de demostrar una composición diferente de organismos según sea el lugar como se demuestra en el siguiente cuadro:

Tabla 1. Microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal humano.

Zona del TGI	UFC	MO predominantes
Estómago	10E4 UFC/gramo	Lactobacillus (Filo: Firmicutes) Streptococcus (Filo: Firmicutes)
Duodeno	10E3-4 UFC/gramo	Bacteroides (Filo: Bacteroidetes) Lactobacillus (Filo: Firmicutes) Streptococcus (Filo: Firmicutes) Staphylococcus (Filo: Firmicutes)
Yeyuno	10E5-7 UFC/gramo	Bacteroides (Filo: Bacteroidetes) Lactobacillus (Filo: Firmicutes) Streptococcus (Filo: Firmicutes) Bacillus (Filo: Firmicutes)
Íleon	10E7-8 UFC/ gramo	Bacteroides (Filo: Bacteroidetes) Clostridium (Filo: Firmicutes) Enterobacteriaceae (Filo: Proteobacteria) Enterococcus (Filo: Firmicutes) Lactobacillus (Filo: Firmicutes)

Colon	10E7-11 UFC/gramo	Veillonella (Filo: Firmicutes)
		Bacteroides (Filo: Bacteroidetes)
		Bacillus (Filo: Firmicutes)
		Bifidobacterium (Filo: Actinobacteria)
		Clostridium (Filo: Firmicutes)
		Enterococcus (Filo: Firmicutes)
		Eubacterium (Filo: Firmicutes)
		Fusobacterium (Filo: Fusobacteria)
		Peptostreptococcus (Filo: Firmicutes)
		Ruminococcus (Filo: Firmicutes)
		Streptococcus (Filo: Firmicutes)

(Extraído de: La importancia de la microbiota intestinal) (25).

Aunque los estudios han establecido un patrón común a ciertos grupos poblacionales de la presencia de cierto grupo de microorganismo se debe aclarar que la variabilidad es inmensamente grande debido a la gran cantidad de especies que pueden colonizar el TGI en mayor o en menor proporción adecuándose a la exposición y necesidades que posee el hospedero (24).

Factores de desarrollo

En el presente, se ha evidenciado una amplia variabilidad en la composición de la microbiota entre las personas (26). Esto se debe a la presencia de diversos factores que afectan tanto el entorno en el que viven los microorganismos (como la alimentación, la higiene, la dieta, las enfermedades del tracto gastrointestinal y el consumo de antibióticos, entre otros) como la exposición a estos mismos factores (como el tipo de parto, el consumo de leche materna, los prebióticos, los probióticos, entre otros) (26).

Es importante considerar las consecuencias de los cambios en la composición microbiana, que varían según la persona (19). Varios estudios han demostrado similitudes y diferencias en la microbiota entre comunidades, según su lugar de residencia (rural, urbano, países desarrollados, países en desarrollo) y su estatus socioeconómico (clase baja, media o alta) (19). Estas diferencias reflejan la exposición variada a ciertos factores y pueden influir en el aumento o disminución de la probabilidad de adquirir ciertas patologías (19).

2.1.3 Obesidad y microbiota

Relación entre la microbiota y la obesidad

El estudio del impacto de la microbiota intestinal en el metabolismo y la salud del huésped comenzó hace más de un siglo con Élie Metchnikoff (27). Los microorganismos intestinales, que

se encuentran principalmente en el colon, habitan en un ecosistema complejo que interactúa con las actividades metabólicas del cuerpo humano y su microbioma diverso (27). Investigaciones recientes sugieren que la dieta influye en la composición del microbioma y puede contribuir a la obesidad, aunque todavía no se han identificado claramente los mecanismos precisos de esta asociación y existe cierta controversia (27).

Microbioma obeso

Se ha propuesto que existe una asociación entre la obesidad y patrones específicos de microbiota intestinal, conocido como el "microbioma obeso" (28). Aunque los mecanismos precisos por los cuales el "microbioma obeso" contribuye a la fisiopatología de la obesidad no se comprenden completamente, se ha informado que la biodiversidad de la microbiota intestinal es menor en individuos obesos en comparación con individuos delgados, lo que puede dar lugar a poblaciones bacterianas patógenas (28). Los estudios observacionales en adultos han encontrado que *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus sakei* se encuentran en mayor cantidad en pacientes con mayor índice de masa corporal (IMC) (28).

Aparatos y sistemas involucrados

Además de estar presente en el tracto gastrointestinal, la microbiota intestinal también se comunica con el hígado y el páncreas a través de vías de señalización complejas (27). También interactúa con el sistema nervioso central al afectar el comportamiento alimentario, el apetito y la saciedad, en colaboración con las células entero-endocrinas (27).

2.1.4 Eje intestino cerebro

El eje intestino cerebro es un sistema de conexión entre el sistema digestivo y el sistema nervioso dado por ciertos neurotransmisores en respuesta a los estímulos generados por los tejidos del tracto gastrointestinal (29). Los transmisores son dados por estimulación de células epiteliales del intestino que liberan señaladores hacia el torrente sanguíneo que generarán una respuesta en el sistema nervioso de manera indirecta o también por estimulación directa de los plexos que inervan el intestino con sus conexiones periféricas y centrales (29).

Este sistema se maneja en ambas direcciones ya que cada estímulo ya sea dado por el TGI o por el SNC tiene una respuesta de su contrario, de esta manera se establece un punto de homeostasis y control del SNC sobre el sistema digestivo (29).

Teoría del eje microbiota intestino cerebro

Forma parte del eje intestino cerebro, donde se propone que la presencia de cierto grupo de microorganismos en el TGI genera de manera directa metabolitos o estímulos que inducen a las células intestinales a secretar cierto tipo de sustancias que al interactuar con el sistema nervioso generarán una respuesta que controlará la acción metabólica, mecánica y química del tracto digestivo (30). El estudio de este tema aún no posee resultados concluyentes, pero se sugiere que la microbiota intestinal participa en los hábitos alimenticios, función digestiva y los procesos de generación de hambre y saciedad. Se considera que existe 3 maneras de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro:

1. Neuronal: transmisión de información a través del nervio vago hacia el sistema hipotalámico. Este sistema genera principalmente el estímulo de la saciedad luego de la ingesta alimenticia.
2. Endocrina: la presencia de ácidos grasos de cadena corta genera la producción de PYY y GLP-1 los cuales inducirán el estímulo de la saciedad disminuyendo el apetito no únicamente por ese momento sino por un período considerable de tiempo manteniendo la saciedad dentro del ser humano.
3. Inmunológica: la interacción de los ácidos grasos de cadena corta con el sistema inmune digestivo tanto con el innato o adaptativo muestra la importancia de estos para mantener una permeabilidad adecuada entre las células digestivas evitando así la generación de marcadores inflamatorios que generarían respuestas dadas por el sistema nervioso.(31)

Por lo cual aquellos factores que afecten a la homeostasis de la microbiota intestinal afectarán de manera indirecta al bienestar de este eje dentro de los cuales podemos enumerar:

1. Estilo de vida: son aquellos cambios en la vida cotidiana que sea a largo o corto plazo interferirán en el desarrollo adecuado de los microorganismos presentes ya sea por privación de nutrientes o por generar un ambiente hostil para cierto tipo de organismos y propenso para otros ya estos sean microorganismos fisiológicos o patógenos, en este grupo de factores tenemos:
 - a. Ingesta alimenticia: el tipo de alimento que consuma una persona influencia en la microbiota por dos razones ya sea por el tipo de sustrato alimenticio que provee al huésped o por el tipo de cocción y exposición a cierto grupo de microorganismos colonizadores.

- b. Hábito alimenticios: ya sea la restricción o el exceso de raciones diarias alimenticias moldean el crecimiento bacteriano según sea la disponibilidad de sustratos y cambios en el entorno para habitar del huésped.
 - c. Actividad física: se desconoce la manera en cómo actúa el ejercicio aeróbico moderado en generar mayor diversidad de microbiota en el intestino.(32)
 - d. Salud mental: la forma de actuar es de manera indirecta debido a que un aumento del estrés y catecolaminas en el organismo generará un aumento de hormonas obesogénicas que a su vez producirán cambios en el TGI generando cambios en el entorno donde se desarrollen los microorganismo produciendo así una alteración en su composición para al final crear un círculo vicioso.
2. Suplementos: elementos ingeridos que actúan de manera directa o indirecta en el desarrollo de la microbiota y su variabilidad.
- a. Prebióticos: sustrato alimenticios para que sirven para la estimulación de cierto grupo de organismos, este grupo lo podemos encontrar de manera artificial o dentro de cierto grupo de alimentos que aun contienen su corteza que al no poder ser degradada formará parte de la alimentación de los microorganismos.(33)
 - b. Probióticos: grupos de microorganismos estrictamente establecidos que a través de la ingesta se agregan a la microbiota existente y generan cambios en la acción de estos.(34)
 - c. Polifenoles: componentes químicos de cierto grupo de alimentos que actúan de manera directa sobre la estructura del TGI, aumentando o disminuyendo la permeabilidad y capacidad absorbente del mismo, lo cual afectará a la cantidad de sustrato que poseen los organismos que habitan allí. (35)
3. Practicas medicas adicionales: terapias que alteran la estabilidad fisicoquímica del intestino y que por ende genera cambios en el entorno donde se desarrollarán los microorganismos.
- a. Cirugía bariátrica: la alteración de la estructura física del TGI modificará de varias maneras el funcionamiento de este alterando tanto la parte metabólica, hormonal y

nerviosa, por lo que se evidenciará cambios rotundos en la composición de microorganismos. (36)

b. Trasplante fecal: aunque ha sido usado como una alternativa de tratamiento para otro grupo de enfermedades como la colitis pseudomembranosa, se ha visto que la acción de esta terapia genera cambios en la constitución básica de los microorganismos generando cambios en los señalizadores como serotonina, dopamina y otros. Por lo que sufre un cambio la homeostasis huésped-hospedero y su relación con el eje intestino cerebro.(37)

c. Fármacos: grupo de medicamentos que afectarán de manera directa o indirecta el desarrollo de la microbiota los mismos pueden ser antibióticos que serían aquellos que actúan de manera directa ante estos organismos o un grupo de no antibióticos que de cierta manera puede afectar el bioma donde se desarrollan los microorganismos y generar un ambiente propicio para el desarrollo de un grupo y la muerte de otro grupo de estos (29).

Capítulo III

3.1 Objetivos

3.1.1 Objetivos Generales

Describir la relación entre la microbiota intestinal, el eje intestino cerebro y el desarrollo de obesidad mediante una revisión bibliográfica.

3.1.2 Objetivos Específicos

- a. Reconocer la fisiopatología de la microbiota intestinal en personas obesas.
- b. Conocer cómo afecta la microbiota intestinal en desarrollo de la obesidad.
- c. Describir el mecanismo de acción de los modificadores y protectores del desarrollo microbiota intestinal.
- d. Identificar los factores que influyen en la variabilidad de la microbiota intestinal.

Capítulo IV

4.1 Diseño metodológico

4.1.1 Tipo de estudio

El presente estudio de investigación se sitúa dentro del ámbito de un análisis descriptivo narrativo, más precisamente una revisión bibliográfica. Al finalizar el proceso de investigación, llevaremos a cabo una evaluación para demostrar los conocimientos adquiridos y también para expresar nuestra perspectiva sobre los hallazgos encontrados en la revisión bibliográfica.

4.1.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Disponibilidad del Texto: Texto completo
- Tipo de publicación: ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- Fuentes documentales: PubMed.
- Período: 2018 – 2022.
- Idioma de las publicaciones: inglés y español.
- Palabras clave: "microbiota", "microbioma", "obesidad", "microbioma obeso " y "eje-intestino-cerebro".
- Artículos originales referidos a la microbiota intestinal y la obesidad.
- Nivel de evidencia: 1A, 1B.

Criterios de exclusión

- Texto con acceso restringido.
- Artículos en otros idiomas.
- Estudio realizados en población infantil y embarazadas.
- Cartas de Autores.
- Antes del 2018.

4.1.3 Variables del estudio

El presente estudio consideró las siguientes variables:

1. Bases de datos electrónicas de carácter científico.
2. Año de publicación.
3. Idioma.
4. Palabras clave.
5. Nivel de evidencia

4.1.4 Método

Se realizó una revisión exhaustiva de artículos científicos en la base de datos digital PubMed.

4.1.5 Técnica

1) Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda avanzada en la plataforma Pubmed aplicando una ecuación con los términos MESH: "Microbiota" [Mesh] OR "Gastrointestinal microbiome" [MESH] AND "Obesity" [MESH], además del uso de buscadores booleanos. De manera simultánea se usó los filtros de la plataforma para incluir los criterios de elegibilidad previamente expuestos.

2) Identificación de potenciales artículos

Se realizó utilizando todos los artículos que se obtenían mediante el uso de la ecuación de búsqueda, que cumplan con los niveles de evidencia Ia y Ib.

3) Selección de artículos

Se elegirá la mayor cantidad de artículos científicos publicados en los idiomas inglés y español presentes en las bases PubMed que cumplan tanto con criterios de inclusión y exclusión, a fin de reducir el error aleatorio y el sesgo de selección. Luego se realizó una selección en base al contenido de los artículos y la metodología usada dentro de los mismos.

4) Extracción de artículos seleccionados

Para la extracción de los artículos seleccionados se empleará una matriz en Excel en la que se incluirá datos relevantes sobre el tema de estudio, los resultados y el tipo de estudio presente.

5) Análisis y presentación de resultados

Los resultados de este trabajo serán expuestos en tablas de contenido que cumplan con los objetivos planteados para la revisión. Además, el análisis se efectuó a través de la discusión en donde se emitió una opinión de los resultados obtenidos en otros estudios y la aplicabilidad de estos.

4.1.6 Capacitación

La capacitación para la elaboración de la totalidad del trabajo, además de la revisión de resultados obtenidos estuvo a cargo de la Dra. Gabriela Jiménez.

4.1.7 Supervisión

Fue llevada a cabo por la Dra. Gabriela Jiménez, directora de este proyecto de investigación.

4.1.8 Aspectos éticos

Al ser un estudio de tipo cualitativo no refiere un riesgo para la población, ya que se basa en bases digitales de carácter público. Por lo que no requiere aprobación previa de un comité de bioética.

4.1.9 Conflictos de interés

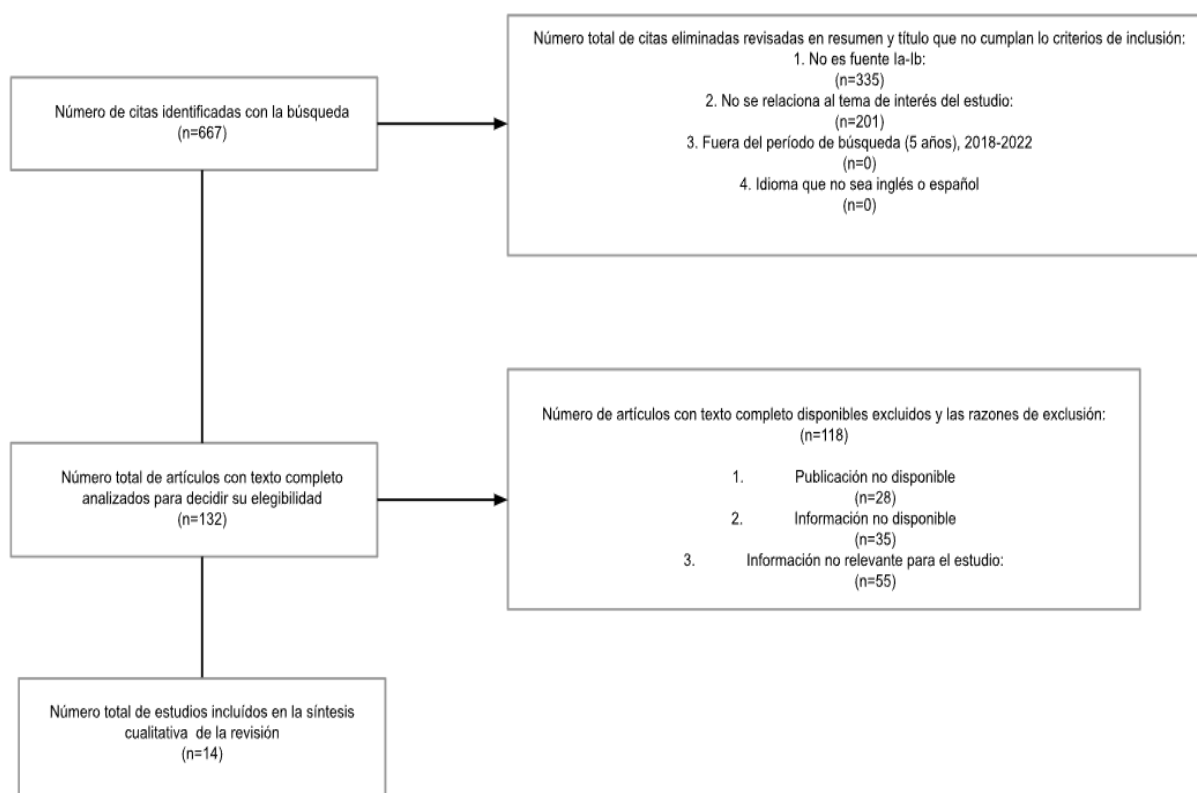
Los autores de esta investigación declaran no tener conflictos de interés.

Capítulo V

5.1 Selección de los estudios.

En la primera fase a través de la ecuación de búsqueda se obtuvieron 667 resultados en la base de datos digital, de los mismos se aplicó los criterios de elegibilidad en donde se mantuvo 132 artículos. Luego se evaluó la disponibilidad de textos completos y la relevancia de estos donde se excluyó un total de 63 artículos. Al final se realizó una revisión de los resúmenes y metodologías de los estudios para correlacionar aquellos que sirvan de material para el estudio excluyendo de esta manera 55 estudios, resultando así 14 artículos que se emplearon para la extracción y análisis de datos.

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda para selección de estudios.



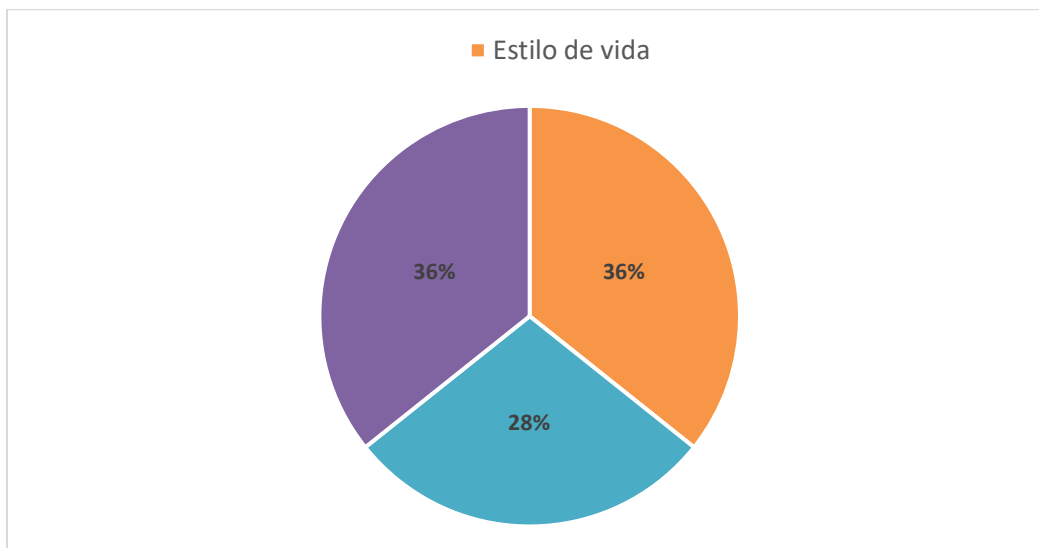
Realizado por: Maldonado S, León M.

5.2 Mecanismo de intervención empleados según artículos.

Durante esta revisión de artículos de los 14 empleados los cambios en el estilo de vida (alimentación, actividad física, hábito alimenticio) así como las prácticas médicas adicionales

aportaron con 5/14 artículos cada uno. Mientras que los estudios acerca del uso de suplementos (prebióticos, probióticos o simbióticos) representaron un total de 4/15 de los artículos.

Figura 2. Clasificación de los artículos por intervención empleada en los artículos.



Realizado por: Maldonado S, León Miguel Ángel.

5.3 Calidad metodológica de la evidencia obtenida.

Se utilizó la herramienta GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y el nivel de impacto de las recomendaciones de los estudios primarios incluidos. El software Gradepro GDT se empleó para el análisis y la creación de la tabla de evidencia. Durante este proceso, se consideraron diversos criterios para la evaluación, los cuales incluyen:

- **Diseño del estudio:** Se considera la calidad del diseño del estudio primario. Los estudios controlados aleatorizados (ECA) suelen tener un mayor nivel de evidencia que los estudios observacionales no controlados, como los estudios de cohortes o de casos y controles.
- **Calidad de los estudios incluidos:** Se evalúa la calidad metodológica de los estudios primarios. Esto implica considerar aspectos como el riesgo de sesgo, la validez interna y la consistencia de los resultados entre los estudios.
- **Tamaño de la muestra:** Se evalúa el tamaño de la muestra de los estudios incluidos. Los estudios con un mayor número de participantes generalmente se consideran más confiables debido a su mayor poder estadístico.

- **Precisión de los resultados:** Se evalúa la precisión o incertidumbre de los resultados de los estudios incluidos. Esto se basa en el intervalo de confianza alrededor de los resultados y la amplitud de la muestra.
- **Consistencia de los resultados:** Se considera si los resultados de los estudios incluidos son consistentes entre sí. Esto implica analizar la dirección y magnitud de los efectos observados en diferentes estudios.
- **Directividad:** Se evalúa la dirección de los efectos observados. Por ejemplo, si los resultados muestran consistentemente un beneficio o un perjuicio claro.
- **Relevancia clínica:** Se considera la relevancia clínica de los resultados para los pacientes. Esto implica evaluar si los resultados son aplicables a la población objetivo y si tienen un impacto clínicamente significativo.

Los ensayos clínicos aleatorizados son considerados de alta calidad de evidencia sin embargo fueron evaluados mediante esta herramienta obteniendo los resultados expuestos. Ver Anexo D. Calidad de evidencia de artículos de fuente primaria según GRADE

Mientras que para la evaluación de revisiones sistemáticas y metaanálisis se utilizó la herramienta Ameasurement Tool to Asses Systemic Reviews (AMSTAR-2), el cual consta de 16 preguntas que analizan de manera dicotómica la validez (Anexo B).

De los artículos evaluados mediante esta herramienta, 3 fueron de alta calidad y 2 fueron de baja calidad. Ver Anexo C: Calidad de evidencia obtenida por el cuestionario AMSTAR-2.

5.4 Resultados

Tabla 2. Resultados de la correlación entre la Microbiota Intestinal y la obesidad.

Titulo	Autor. Año	Características de la muestra	Resultados principales	Conclusiones
“Gut microbiota characteristics of people with obesity by meta-analysis of existing datasets” (38).	Gong et al. 2022	Un total de ocho conjuntos de datos de secuenciación y metadatos se incluyeron. Al final se tuvo un total de 4282 muestras (2236 grupo control (peso normal), 1152 con sobrepeso y 894 obesidad simple) para análisis posteriores	La proporción de Bacteroidetes/Firmicutes fue significativamente inferiores a 1.0 en pacientes con obesidad simple, indicando una alteración en la composición microbiana. Se observó una mayor abundancia relativa de Lachnoclostridium y Faecalitalea con OR significativos inferiores a 1.0 para el grupo de obesidad simple, por otro lado se encontraron que poseían OR superiores a 1.0 de 23 géneros, incluyendo Christensenellaceae_R-7_group, Akkermansia, Alistippes y Butyricimonas, entre otros, en individuos con peso normal. Dos de los ocho estudios mostraron una mayor riqueza microbiana en el grupo de control en comparación con el grupo de obesidad simple. En cuanto a las diferencias en la comunidad microbiana en general, se encontraron diferencias significativas entre individuos obesos y el grupo de control en cuatro de los ocho estudios analizados. Se identificaron 25 géneros que estaban significativamente asociados con la obesidad simple. En la mayoría de los estudios, se observó una consistencia entre los cambios en la abundancia relativa de los filos	Este estudio encontró biomarcadores universales que pueden ser utilizados para predecir la obesidad y establecer objetivos terapéuticos. La evaluación de estos biomarcadores en la microbiota intestinal de individuos obesos puede ser útil para predecir la obesidad en etapas tempranas y determinar posibles objetivos de intervención basados en la microbiota intestinal. Esto es relevante ya que el microbioma intestinal desempeña un papel importante en el desarrollo y avance de la obesidad, lo que resalta su potencial como un enfoque terapéutico complementario.

			Bacteroidetes y Firmicutes y las variaciones en la proporción Bacteroidetes/Firmicutes. En el grupo de obesidad simple, se observaron mayores abundancias relativas de Bacteroidetes y Proteobacteria, mientras que Firmicutes mostró niveles más bajos.	
“Impact of food-bases weight loss interventions on gut microbiome in individuals with obesity: A systematic review” (39).	Bliesner et al. 2022	Solo diecinueve estudios se conservaron para su inclusión en esta revisión de acuerdo con los criterios de elegibilidad.	En las 28 intervenciones analizadas, se observó una pérdida de peso promedio de aproximadamente 6 kg. La menor cantidad de peso perdido fue de 2,8 kg en dos intervenciones que tuvieron una duración de 3 y 8 semanas, respectivamente, mientras que la mayor cantidad de peso perdido fue de 15,4 kg en una intervención que se extendió a lo largo de un año.	Se observaron cambios mínimos en la diversidad de bacterias y en las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en las heces después de las intervenciones dietéticas para la pérdida de peso. Además, los cambios en la abundancia relativa de bacterias a nivel de filo y género fueron inconsistentes.

“Gut microbiota and physical exercise in obesity and diabetes- A systematic review” (32).	Silva et al. 2022	Fueron 8 estudios clínicos que cumplieron los criterios de inclusión, seis en sujetos con obesidad.	En tres estudios realizados en personas con obesidad, se observó que el ejercicio tuvo un efecto positivo en la diversidad de la microbiota y la abundancia de ciertas especies bacterianas. Específicamente, se observó un aumento en la familia Bifidobacteriaceae y los géneros Bacteroides y Akkermansia, y una disminución en el filo Proteobacteria. En un estudio de seis semanas de ejercicio aeróbico, se encontró un aumento en la abundancia de Bacteroides en adultos sedentarios con obesidad, así como un aumento en las concentraciones fecales de propionato, acetato y butirato en un grupo de individuos con peso normal. En mujeres adultas obesas, no se observaron cambios en la relación Firmicutes: Bacteroidetes después de la intervención de ejercicio, pero hubo un aumento en la familia Bifidobacteriaceae y el género Akkermansia, y una reducción en la presencia del filo Proteobacteria.	La práctica regular de ejercicio físico, especialmente el ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta realizado durante al menos 6 semanas, puede ser una estrategia beneficiosa para modular la composición de la microbiota intestinal en personas obesas. El ejercicio físico puede promover cambios positivos en la diversidad y abundancia de bacterias beneficiosas en el intestino posterior. Se ha sugerido que los mecanismos clave que respaldan esta asociación positiva entre el ejercicio físico y la microbiota intestinal incluyen el aumento de bacterias que metabolizan el lactato en ácidos grasos de cadena corta y los efectos positivos en la integridad de la barrera intestinal.
---	--------------------------	--	--	--

“Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: A systematic review and meta-analysis” (40).	Pinart et al. 2021	Se realizó una revisión sistemática en PubMed y Embase que incluyó 32 estudios transversales que evaluaron la composición del microbioma intestinal.	Se encontró que, en 9 de los 22 estudios analizados, los adultos obesos presentaban una diversidad alfa significativamente menor (índice de Shannon) en comparación con los no obesos. Sin embargo, el metaanálisis de siete estudios no reveló una diferencia de medias significativa. En términos de la composición a nivel de filo, se observó que los adultos obesos tenían significativamente más bacterias del filo Firmicutes y menos bacterias del filo Bacteroidetes en comparación con los no obesos. Los metanálisis de seis estudios mostraron un aumento significativo de las bacterias Firmicutes y una disminución no significativa de las bacterias Bacteroidetes. En cuanto a la composición a nivel de género, se encontró que los adultos obesos tenían proporciones relativas más bajas de las bacterias Bifidobacterium y Eggerthella, y mayores proporciones de las bacterias Acidaminococcus, Anaerococcus y Catenibacterium en comparación con los no obesos.	Se encontró que, en muchos estudios que las personas obesas presentaban una menor diversidad alfa en comparación con las no obesas. Sin embargo, en el metanálisis específico del índice de Shannon no mostró diferencias significativas en este aspecto. Además, la relación entre las bacterias Firmicutes y Bacteroidetes (B: F) podría considerarse como un indicador de disbiosis en el contexto de la obesidad.
--	---------------------------	---	---	--

“Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity” (41).	Sergeev et al. 2020	Son 24 participantes con pérdida de peso, hombres y mujeres, que fueron reclutados para el estudio y asignados al azar al grupo placebo (control) o simbiótico (tratamiento). Los inscritos tenían inicialmente sobrepeso/obesidad y tenían un IMC medio de 33,5 kg/m².	Estos resultados indican que el suplemento simbiótico utilizado en el estudio tuvo un efecto en la composición relativa de las bacterias intestinales al final del ensayo con ($p < 0,05$). El análisis de regresión reveló una asociación entre una disminución en los niveles de glucosa en sangre a lo largo del tiempo y un aumento en la abundancia de Lactobacillus en los grupos que recibieron el suplemento simbiótico y el placebo. En ambos grupos combinados, se observó una disminución promedio del 5,85% en los niveles de HbA1C, que se asoció con un aumento promedio en la abundancia de Lactobacillus (24,1 %). Sin embargo, de manera algo paradójica, se encontró que una disminución en el tiempo en la masa corporal (7.86%), el índice de masa corporal (IMC) (7.98%), la circunferencia de la cintura (5.9%) y la masa grasa corporal (7.89%) se asoció estadísticamente con una disminución significativa en la abundancia de Bifidobacterium tanto en el grupo que recibió el placebo como en el grupo que recibió el suplemento simbiótico.	A pesar de que el tamaño de la muestra del estudio que fue limitado, los datos respaldan la idea de que el suplemento simbiótico utilizado tuvo un efecto en la microbiota intestinal humana al aumentar la presencia de especies microbianas consideradas beneficiosas para el organismo. Estas especies podrían desempeñar un papel importante en contrarrestar la fermentación microbiana asociada con una dieta alta en proteínas.
--	----------------------------	---	--	---

“A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of Collinsella in obese type 2 diabetics: A pilot study.” (42).	Frost et al. 2019	Fueron 12 sujetos del estudio. De los doce participantes seleccionados, ocho eran de sexo femenino y cuatro de sexo masculino. La edad media fue de 57,2 años.	A lo largo del programa, todos los participantes experimentaron una pérdida de peso constante. Al inicio, presentaban un índice de masa corporal (IMC) de 39,6 kg/m², el cual disminuyó a 35,4 kg/m² a las seis semanas y finalmente alcanzó los 33,1 kg/m² después de quince semanas. La pérdida de peso absoluta varió entre 11,4 y 30,1 kg en todos los participantes a lo largo del programa. Se encontró una asociación entre la pérdida de peso y una mayor diversidad filogenética de la microbiota. La composición de la microbiota fecal experimentó cambios significativos al final de la dieta de fórmula baja en calorías (seis semanas). Sin embargo, al finalizar el estudio (quince semanas), la microbiota fecal volvió a su estado inicial, similar al inicio del programa.	Este estudio respalda los informes anteriores que indican que la pérdida de peso está asociada con un aumento en la diversidad microbiana. Además, demuestra que las intervenciones dietéticas tienen la capacidad de modificar directamente la composición de la comunidad microbiana.
“Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota.” (43).	Serena et al. 2018	El presente estudio comprendió 5 subestudios clínicos diferentes. Noventa y un sujetos (49 mujeres y 42 hombres) fueron incluidos en el estudio transversal.	Los niveles de succinato en la circulación sanguínea están elevados en individuos con obesidad y se relacionan con un perfil metabólico deficiente, las diferencias se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis ($p < 0.0001$). La composición de la microbiota intestinal está asociada con los niveles circulantes de succinato. Se observó un aumento en la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes en sujetos obesos, así como una disminución en la riqueza y biodiversidad a nivel de filo y género. Se encontró que la abundancia	Se ha descubierto una asociación significativa entre la comunidad microbiana, la composición genética, el metabolismo y los niveles de succinato en la circulación sanguínea en seres humanos. Estos hallazgos actuales indican que el succinato, un metabolito derivado de la microbiota intestinal, podría desempeñar un papel relevante en la obesidad y

relativa de las familias Prevotellaceae (37,52 $\pm$ 3,86%, $p = 0,0005$) y Veillonellaceae (36,08 $\pm$ 9,52%, $p = 0,03$), conocidas productoras de succinato, era mayor en individuos obesos en comparación con los no obesos. Además, la modificación de la microbiota intestinal a través de una intervención dietética para la pérdida de peso afecta los niveles de succinato en la circulación sanguínea.

los trastornos cardiovasculares relacionados con el metabolismo. Además, estos resultados refuerzan la importancia de las comunidades microbianas y sus interacciones al estudiar los compuestos bioactivos producidos por la microbiota.

Fuente: Matriz de datos de los artículos

Autores: Maldonado S, León M.

Tabla 3. Resultados de factores que modifican la microbiota intestinal.

Titulo	Autor. Año	Características de la muestra	Resultados Principales	Conclusiones
“Impact of Food-Based Weight Loss Interventions on Gut Microbiome in Individuals with Obesity: A Systematic Review” (39).	Bliesner et al. 2022	19 estudios con 28 diferentes intervenciones en dieta entre 2006 y 2021 En pacientes con IMC: 26,6-36,6kg/m ²	Alfa: De 24 intervenciones reportaron cambios en la diversidad (86%) 18 no produjeron cambio en diversidad, 3 produjeron cambios (13%) incluyendo: una dieta de 8 semanas alta en proteína, una dieta mediterránea de 6 meses y una dieta hipocalórica de 12 semanas Beta: de 17 intervenciones, once (65%) no reportaron cambios, dos (12%) reportaron disminución en la diversidad y tres	Se reportan cambios mínimos en la diversidad y abundancia bacteriana siguiendo diferentes patrones dietéticos para disminuir peso.

				reportaron cambios de manera indeterminada Además, se evidenció una pérdida de peso promedio de 6kg	
“Deep Transcranial Magnetic Stimulation Affects Gut Microbiota Composition in Obesity: Results of Randomized Clinical Trial” (44)	Ferrulli et al. 2021	22 participantes (5 hombres y 17 mujeres) con obesidad y cumpliendo los criterios elegibilidad se realizaron 5 semanas de tratamiento con DTM	Después de 5 semanas de tratamiento con DTM de alta frecuencia se demostró una reducción de 22,6% de <i>Bacteroidetes</i> (1490.7 ± 656.7 vs. 3777.8 ± 1137.8 , +153.4%, $p = 0.033$) y un leve incremento en <i>Firmicutes</i> (260.1 ± 115.8 vs. 59.7 ± 33.1 , -77.1%, $p = 0.013$) obteniendo resultados similares con baja frecuencia, mientras que el grupo placebo no reportó cambios significativos. Según los índices de Shannon, Simpson y Chao no se encontró diferencia significativa en la biodiversidad de la microbiota con DMT de HF, LF y placebo	El tratamiento con estimulación magnética transcraneal profunda de alta frecuencia (18Hz) demostró modificar la composición de la microbiota intestinal en sujetos con obesidad, revirtiendo las variaciones de microbiota asociadas con obesidad y promoviendo la colonización de bacterias de sujetos sanos con propiedades antiinflamatorias	
“Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity”. (41).	Sergeev et al. 2019	20 participantes con un IMC promedio de 33,5kg/m2, aleatorizados a recibir tratamiento con simbióticos o placebo y en un programa de perder peso por 3 meses.	Luego de 3 meses de tratamiento según el índice de Shannon en la diversidad alfa muestra una disminución tanto en pacientes con tratamiento	La suplementación con simbióticos dentro de este estudio demostró aumentar la abundancia y variabilidad de especies microbianas benéficas presentes en el intestino	

			de simbióticos y placebo (SI: 0,209; p= 0,206) Según la fórmula de disimilitud de Bray-Curtis no se revela cambios significativos en la estructura de la comunidad de microorganismos intestinales (B-C: 1.393; p=0,133)	
“Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation” (45)	Tagliamonte et al. 2021	82 participantes aleatorizados en dos grupos, uno con consumo de dieta mediterránea isocalórica y otra con dieta convencional durante 8 semanas	Luego de 8 semanas de consumo de MD se evidenció un aumento de varias especies (<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>) (Spearman $Rho = 0.8$; $p = 2.2e-16$)	La dieta mediterránea isocalórica afecta el sistema endocannabinoide e incrementa la población de <i>Akkermansia muciniphila</i> independientemente de los cambios de peso
“Avocado Consumption Alters Gastrointestinal Bacteria Abundance and Microbial Metabolite Concentrations among Adults with Overweight or Obesity: A Randomized Controlled Trial” (46).	Thompson et al. 2020	109 participantes aleatorizados en dos grupos, uno con consumo diario de aguacate y otro con consumo calórico previamente establecido durante 12 semanas de seguimiento	La diversidad alfa fue mejor en el grupo que consumió las raciones de aguacate ($p=0.02$), con un aumento de <i>Faecalibacterium</i> , <i>Lachnospira</i> y <i>Alistipes</i> entre un 26% y un 65% en comparación con el grupo control.	El consumo diario de aguacate resulta en una mayor abundancia de bacterias capaces de fermentar la fibra demostrando así que su consumo altera la composición y función de la microbiota intestinal
“Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis” (47).	Lopez et al. 2020	6 ensayos clínicos que cumplían criterios de elegibilidad, además de cierto nivel de evidencia	El 50% de los estudios encontraron que no existieron cambios en la microbiota secundario al uso de probióticos y además tuvieron un impacto negativo en el IMC	La administración de probióticos en altas dosis puede ser benéfico para la diversidad de la microbiota además de la disminución del IMC, aunque por el

				de los participantes. Mientras que el 50% de los estudios encontró que si existieron modificaciones (p=0,003) en la microbiota, además de cambios positivos en el IMC de los participantes en un 14,85% de estudios mientras que aumentó en 42,58% de los estudios.	número de estudios no es concluyente el resultado
“Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial” (48).	Yu et al. 2020	24 participantes con obesidad y resistencia a la insulina moderada divididos en dos grupos de 12 personas, unos con tratamiento de trasplante fecal de cuatro donantes (1 hombres y 3 mujeres), y otros con placebo durante 12 semanas	La microbiota intestinal en los participantes de la FMT tuvo un cambio acercándose más la misma a la del donante en 3 de los 4 casos. Mientras que aquellos con placebo no tuvieron gran variabilidad	El tratamiento semanal con FMT a través de inoculación con cápsulas congeladas puede variar la composición de la microbiota, aunque la misma no haya demostrado resultado alguno con respecto a la sensibilidad a la insulina	
“Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial”(49).	Chambers et al. 2019	12 participantes voluntarios que cumplieron los criterios de elegibilidad y el período de 42 días de suplementación con IPE, inulina y celulosa	La suplementación con IPE e inulina disminuyeron la diversidad de especies bacterianas (p=0,016) en el intestino comparado con la celulosa (p=0,007). No existieron cambios significativos en ninguno con respecto al filo bacteriano. Con respecto a especies cada suplemento generaba un predominio de diferentes grupos microbianos.	El uso de IPE como suplemento causó cambios en las especies de microbiota intestinal comparado con la celulosa, mientras que el uso de inulina generó cambios en la clase y el orden microbiano generando así un efecto bifidogénico en el intestino	

Fuente: Matriz de datos de los artículos

Autores: Maldonado S, León M.

Tabla 4. Resultados de la relación del Eje intestino cerebro con la obesidad.

Titulo	Autor. Año	Características de la muestra	Resultados	Conclusiones
“Deep transcranial magnetic stimulation affects gut microbiota composition in obesity: results of randomized clinical trial” (44)	Ferrulli et al. 2021	22 participantes (5 hombres y 17 mujeres) con obesidad y cumpliendo los criterios elegibilidad se realizaron 5 semanas de tratamiento con DTM	Después de la primera sesión de estimulación magnética transcraneal en el córtex insular, se encontró un incremento significativo en los niveles de norepinefrina. Sin embargo, los niveles de norepinefrina no experimentaron cambios bruscos en los otros dos grupos (EMTd de baja frecuencia y simulado). A lo largo del tratamiento crónico de 5 semanas, tanto en IC como en EMTd de baja frecuencia, se observó una disminución significativa en los niveles de norepinefrina. Después de 5 semanas de EMTd de alta frecuencia, se observó una reducción en los Bacteroidetes (en un 22,6%) y un aumento insignificante en los Firmicutes (alrededor de un 0,8%). En el grupo de EMTd de baja frecuencia, los Bacteroidetes disminuyeron aproximadamente un 20,8% y los Firmicutes un 10,1%. No se encontraron diferencias significativas en la	En un periodo de tan solo 5 semanas, se ha demostrado que el tratamiento con estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia (EMTd HF) es efectivo para regular la composición de la microbiota intestinal en individuos con obesidad. Este tratamiento logra revertir las variaciones en la microbiota asociadas a la obesidad y promover la presencia de especies bacterianas características de individuos sanos, las cuales poseen propiedades antiinflamatorias. Se ha observado que el restablecimiento del equilibrio en la microbiota intestinal en individuos con obesidad está asociado con una pérdida de peso significativa y una reducción en la actividad del sistema simpático. Esto ha llevado a la hipótesis de que la EMTd HF tiene un efecto específico en la mejora de la composición de la microbiota

			diversidad de la microbiota intestinal después de la estimulación magnética transcraneal en el córtex insular, EMTd de baja frecuencia y el tratamiento simulado. Entre los parámetros neurohormonales, se observó una correlación significativa entre la disminución de la norepinefrina y varias variaciones en géneros bacterianos, como Eubacterium, Bacteroides y Parasutterella. Luego de 15 sesiones de DMT HF se registró un cambio de $-4,1 \pm 0.8\%$ de pérdida de peso. ($p = 0.042$)	intestinal a través de su capacidad para modular el sistema simpático.
“Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insuline resistance and inflammation” (45).	Tagliamonte et al. 2021	82 participantes randomizados en dos grupos, uno con consumo de dieta mediterránea isocalórica y otra con dieta convencional durante 8 semanas	Después de 8 semanas, se observó que el consumo de Dieta Mediterránea (DM) redujo los niveles de araquidonoiletanolamida (AEA) ($-9,1\%$; $p=0.02$) en plasma en comparación con los niveles iniciales, pero no tuvo ningún efecto en 2-araquidonoilglicerol (2-AG), linoleoiletanolamida (LEA), oleoiletanolamida (OEA) o palmitoiletanolamida (PEA). De manera interesante, se encontraron aumentos significativos en la relación OEA/PEA después de 4 semanas de consumo de DM, y en la relación OEA/AEA después de 8	El estudio demuestra que cambiar de una dieta similar a la occidental a una dieta mediterránea isocalórica tiene un impacto en el sistema endocannabinoide y aumenta la presencia de la bacteria Akkermansia muciniphila en el intestino, sin importar los cambios en el peso corporal, en individuos con factores de riesgo de enfermedades metabólicas relacionadas con el estilo de vida. Una relación alta de OEA/PEA en plasma y una baja concentración de AEA reflejan un microbioma intestinal más funcional, caracterizado por especies

			semanas. No se encontraron diferencias significativas en los niveles basales de OEA, LEA, PEA, AEA, 2-AG y las relaciones OEA/PEA y OEA/AEA entre los sexos en el grupo de tratamiento con DM y el grupo de control. Se observó una correlación entre niveles más altos de Akkermansia muciniphila y concentraciones plasmáticas de AEA después de la intervención con DM. Además de una disminución de circunferencia abdominal (Spearman rho = - 0.462, p ≤ 0.001) y de cadera (Spearman rho = - 0.200, p = 0.002)	bacterianas asociadas con la homeostasis intestinal y la integridad de la barrera. Los individuos con una relación baja de OEA/PEA en plasma (con niveles altos de AEA) muestran un incremento en la relación de OEA/PEA en plasma y de 2-AG, lo cual mejora la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, aquellos con una relación alta de OEA/PEA en plasma (con niveles bajos de AEA) presentan un aumento en la presencia de Akkermansia muciniphila en el intestino y una disminución de la inflamación sistémica.
“Infusion of donor feces affects the gut-brain axis in humans with metabolic syndrome”(50)	Hartstra et al., 2020	24 sujetos masculinos y femeninos con síndrome metabólico y sin tratamiento previo, de entre 50 y 70 años	Después de 4 semanas de tratamiento, se observó una reducción en la unión al transportador de dopamina (DAT) en el estriado después del tratamiento con butirato, mientras que se registró un aumento en la unión al DAT después del trasplante de microbiota fecal (FMT) después de la cirugía de bypass gástrico en Y de Roux (RYGB). Además, se encontró una tendencia positiva en las relaciones de unión al transportador de serotonina (SERT) en el hipotálamo cerebral en el grupo sometido a FMT. Los incrementos en los niveles	Este estudio proporcionó evidencia de que la modulación de la composición de la microbiota intestinal o el aumento de uno de sus metabolitos principales a través de la administración intraluminal tiene un efecto en la unión del transportador de dopamina (DAT) en el estriado en seres humanos. Estos cambios en la unión del DAT se asociaron con modificaciones en la abundancia de las bacterias Bacteroides uniformis y Prevotella spp., así como con metabolitos relacionados con el ciclo de la metionina/S-adenosilmetionina

fecales de *Bacteroides uniformis* se asociaron significativamente con un aumento en la unión al DAT ($r = 0.7$, $p < 0.05$), mientras que los aumentos en *P. copri* mostraron una asociación inversa ($r = -0.5$, $p = 0.1$). Se observó una correlación significativa inversa entre los cambios en *Bacteroides uniformis* y los cambios en los niveles plasmáticos de betaína y lisina después del trasplante de microbiota fecal. (SAmE), una vía esencial en la síntesis de neurotransmisores.

Fuente: Matriz de datos de los artículos

Autores: Maldonado S, León M

CAPITULO VI

6.1 Discusión

En la presente revisión bibliográfica hemos analizado sobre la microbiota intestinal y la acción que la misma ejerce en el desarrollo de obesidad en los adultos, además de los factores que afectan la variabilidad de la composición de esta. Los resultados obtenidos demuestran que existen varios factores externos que generan cambios en el bioma donde se desarrollan los microorganismos, por ende, generan alteración en la población los mismos y como consecuencia generan alteraciones en el eje intestino cerebro que actúan de manera indirecta en el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

6.1.1 Correlación entre la microbiota intestinal y la obesidad

En los resultados de esta revisión bibliográfica, se observaron que la proporción de Bacteroides/Firmicutes fue significativamente mayor en pacientes con obesidad simple. Además, de encontrarse una mayor abundancia relativa de Lachnoclostridium y Faecalitalea en este grupo, según lo informado por Gong et al. en 2022 (38). Al combinar todas las muestras de los ocho estudios, se observaron diferencias significativas en la estructura general de la comunidad microbiana entre todos los grupos. Por otra parte, se identificaron 25 géneros que estaban significativamente asociados con la obesidad simple. Mientras que, en el grupo de obesidad simple, se observó un aumento en las abundancias relativas de Bacteroidetes y Proteobacteria, mientras que Firmicutes fue menor.

Considerando que la obesidad es una enfermedad crónica que está en un constante aumento y se asocia a enfermedades crónicas, en la cual la composición de la microbiota intestinal (GM) se encuentra implicada su mantenimiento y desarrollo, además de verse influenciada por el tipo de alimento consumido, Bliesner et al. (39) descubrieron que, de las 19 intervenciones para la pérdida de peso por medio de cambios dietéticos incluidas en su revisión, observaron una pérdida promedio de peso de 6 kg, once de ellas no mostraron cambios en la diversidad β (variedad de muestras diferentes) después de la intervención.

En cuanto a los cambios en la diversidad α (variedad de muestras similares), se informaron cambios en 24 intervenciones, donde dieciocho no mostraron modificaciones y tres aumentaron la diversidad α . En términos de la abundancia relativa, se encontraron resultados inconsistentes en la abundancia de Bacteroidetes. Esta aumentó después de una dieta baja en grasas y una dieta baja en carbohidratos, pero disminuyó después de una dieta vegana de 16 semanas.

La composición de la microbiota intestinal parece ser un factor clave en la comprensión del proceso de salud y enfermedad en relación con la obesidad. Según el estudio de Pinart et al. (40), se observó una menor diversidad alfa en adultos obesos en comparación con los no obesos en 9 de los 22 estudios analizados. Sin embargo, el metaanálisis de siete estudios no mostró diferencias significativas en la diversidad. En cuanto a la presencia de ciertos filos bacterianos, se encontró que los adultos obesos tenían más Firmicutes y menos Bacteroidetes en 6 de los 17 estudios y en 4 de los 18 estudios, respectivamente. Los metaanálisis de seis estudios mostraron un aumento significativo de Firmicutes y una disminución no significativa de Bacteroidetes, respaldando los hallazgos de Gong et al. (38) sobre la mayor proporción de Bacteroidetes /Firmicutes en pacientes obesos.

Uno de los enfoques más utilizados para la pérdida de peso en pacientes con obesidad es la implementación de programas de ejercicio físico. Según Silva et al. (32), se encontró que en tres estudios con participantes obesos, el ejercicio tuvo un impacto positivo en la diversidad de la microbiota y en la cantidad de ciertas especies bacterianas, como Bifidobacteriaceae, Bacteroides y Akkermansia. Además, se observó una disminución en el grupo de bacterias llamado Proteobacteria. Otro estudio de seis semanas de ejercicio aeróbico mostró un aumento en la abundancia de Bacteroides en adultos sedentarios con obesidad. En consecuencia, se reconoce que las bacterias de la familia Bifidobacteriaceae y los géneros Bacteroides y Akkermansia son ampliamente conocidos por sus efectos beneficiosos en la salud intestinal. Promover la diversidad de la microbiota, como sugiere Frost et al. (42) al mencionar la asociación entre la pérdida de peso y una mayor diversidad filogenética, puede ser una estrategia para abordar la obesidad y mejorar la salud en general.

El uso de simbióticos, que son suplementos probióticos que contienen componentes prebióticos, está siendo reconocido como una intervención prometedora dentro del enfoque global de la nutrición para abordar la obesidad. Según el estudio de Sergeev et al. (41), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición corporal, como el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la masa grasa corporal y el porcentaje de grasa corporal, la suplementación simbiótica condujo a un aumento en la abundancia de bacterias intestinales asociadas con efectos positivos para la salud. Estos hallazgos respaldan la idea de que el suplemento simbiótico utilizado en este ensayo clínico tiene la capacidad de modular la microbiota intestinal humana al aumentar la presencia de especies microbianas potencialmente beneficiosas.

En personas con obesidad, se ha observado un aumento en los niveles de succinato en la sangre, lo cual está relacionado con un perfil metabólico deficiente, según el estudio de Serena et al. (43). También se encontró una asociación entre la composición de la microbiota intestinal y los niveles circulantes de succinato. Además, se observó que la modificación de la microbiota intestinal a través de una intervención dietética diseñada para la pérdida de peso tiene un impacto en los niveles de succinato en la sangre. A partir de estos resultados, podemos inferir que la presencia de succinato derivado de la microbiota intestinal puede desempeñar un papel en la obesidad, lo que resalta la importancia de los compuestos bioactivos producidos por la microbiota.

6.1.2 Eje intestino cerebro con la obesidad.

El eje cerebro-intestino se caracteriza por la compleja interacción entre las hormonas gastrointestinales, los productos metabólicos generados por la microbiota y la regulación energética en el organismo, según el estudio de Ferruli et al. (44). Después de la primera sesión de estimulación magnética transcraneal en el córtex insular, se observó un aumento significativo en los niveles de norepinefrina. Además, se encontró una correlación significativa entre la disminución de la norepinefrina y variaciones en géneros bacterianos como *Eubacterium*, *Bacteroides* y *Parasutterella*. Estos resultados son prometedores en términos de restaurar el perfil de la microbiota alterada en pacientes obesos y proporcionar una terapia alternativa para su manejo.

El sistema endocannabinoide desempeña diversas funciones en el organismo y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la obesidad y sus condiciones asociadas, al actuar como un mediador en la conexión entre la microbiota intestinal y el metabolismo del individuo, según el estudio de Tagliamonte et al. (45). Después de 8 semanas, se observó una disminución en las concentraciones plasmáticas de araquidonoiletanolamida (AEA) después del consumo de la Dieta Mediterránea (DM) en comparación con los niveles iniciales. Además, se observaron aumentos significativos en la relación oleoiletanolamida / palmitoiletanolamida (OEA/PEA) y la relación oleoiletanolamida / araquidonoiletanolamida (OEA/AEA) después de 4 y 8 semanas de consumo de DM, respectivamente. Estos hallazgos destacan la conexión entre los endocannabinoides circulantes (EC), la dieta y la regulación de la homeostasis energética, las señales de apetito, la obesidad y el dismetabolismo.

Existen señales que regulan una alimentación adecuada y una respuesta metabólica, y los principales neurotransmisores involucrados en estas regulaciones son la dopamina y la

serotonina. En relación con esto, el trasplante de microbiota fecal (FMT) ha sido estudiado en el contexto del eje intestino-cerebro, según el estudio de Hartstra et al. (50). Después de 4 semanas de tratamiento, se observó una disminución en la unión al transportador de dopamina (DAT) en el estriado después del tratamiento con butirato, mientras que se encontró un aumento en la unión al DAT después del trasplante de microbiota fecal (FMT) en pacientes que se sometieron a cirugía de bypass gástrico en Y de Roux (RYGB). Además, se observó una tendencia positiva en las relaciones de unión al transportador de serotonina (SERT) en el hipotálamo cerebral en el grupo que recibió el trasplante de microbiota fecal (FMT). Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal desempeña un papel en el sistema dopaminérgico del cerebro humano, lo cual podría influir en la ingesta de alimentos.

6.1.3 Factores que modifican la microbiota intestinal

Alimenticios:

Los factores dietéticos son base para el desarrollo de los microorganismos Bliesner et al.(39) menciona que las dietas hipocalóricas en si no generan cambios significativos en la variabilidad si no depende de las concentraciones de los macro y micronutrientes dado que aquellas que resultaron con cambios fueron aquellas con altas concentraciones en proteínas y la dieta mediterránea además de la influencia del tiempo que se realiza la misma, aunque los resultados no son concluyentes. Además, Tagliamonte et al. (45) concluyó que la acción de la dieta mediterránea en el sistema endocannabinoide tiene acción indirecta en las poblaciones bacterianas a través del eje intestino cerebro generando así predilección por cierto grupo de microorganismos.

Aunque algunos artículos mencionen que existe cierto grado de correlación, al comparar los resultados son inconsistentes entre sí por lo cual no podemos inferir que exista una relación directa entre cualquiera de los tipos de dieta expuestos previamente con patrones de modificación de la microbiota intestinal.

Mientras que Thompson et al.(46) se centró en estudiar los efectos de un alimento en sí, en este caso el aguacate en dosis diarias controladas donde los resultados demostraron que esta fruta si actúa en la modificación de la microbiota intestinal tanto en su diversidad como en su función, permitiendo que ciertos filos de microorganismos que se veían reducidos en cantidad se desarrollen debido al aumento de sustrato alimenticio y sin disminuir las poblaciones de los grupos de microorganismos preexistentes.

Debido a esto es difícil comprender como ciertos alimentos generan cambios valorables en el bioma de los microorganismos mientras que patrones dietéticos específicos no generan cambios valorables en el mismo.

Suplementos:

El uso de simbióticos ha demostrado generar cambios tanto en el género como en el filo dominante de microorganismos en el intestino, aunque esto no refleja un aumento de la biodiversidad alfa ni beta por lo que Sergeev et al.(41) menciona que usando índices tanto de Shannon como de Chao's pudo evidenciar disminución de la diversidad de la población, aunque en este estudio debemos tomar en cuenta que además de la suplementación también existe un cambio de dieta diaria a una hipocalórica hiperproteica la cual también puede cambiar los resultados dados por la suplementación.

Mientras que el uso solo de probióticos ha sido planteado como uno de los factores que más influyen en la microbiota, Lopez et al.(47) encontró en su revisión de estudios clínicos que en el 50% de ellos, la microbiota intestinal no demostró ningún cambio de patrón con la suplementación seleccionada, aunque resulta interesante que aquellos estudios realizados únicamente en mujeres demostraron modificaciones en la microbiota e incluso una asociación de la misma a efectos benéficos en la cantidad de grasa corporal y los niveles de leptina que tenían las personas.

En cuanto al uso de prebióticos como suplemento, en reportes previos se lo asociaba con efecto directo en el entorno donde se desarrollan los microorganismos debido que generan acción directa en el alimento de estos. Es por esto que la limitada cantidad de estudios existentes no han logrado dar resultados consistentes en cuanto a la acción de los mismos, similar a lo mencionado por Chambers et al.(49) donde la suplementación tanto con éster propionato de inulina (IPE) como con inulina provocaron una disminución de la diversidad de especies de la microbiota, aunque esto no haya influido en la abundancia de los microorganismos e incluso la celulosa que fue utilizado similar a placebo obtuvo mejores resultados en cuanto a su influencia en la diversidad de microorganismos.

Prácticas médicas adicionales:

Se conoce que en los últimos años se encuentra en auge las innovaciones en cuanto a cambios en la microbiota en el ser humano, debido a que se ha enlazado esta acción con efectos

terapéuticos y preventivos para un sinnúmero de enfermedades, con lo cual es importante tener en cuenta cuales son las posibles opciones de acción y los resultados dados en la microbiota intestinal, como lo hizo Ferrulli et al.(44) utilizando estimulación magnética transcraneal profunda (dTMS) en donde se demostró que el tratamiento con altas frecuencias genera cambios en la predominancia de cierto grupo de filos y géneros sobre otros aunque es cierto que la diversidad de especies no se ha visto afectada con alta o baja frecuencia, por lo que sería necesario implementar un estudio durante más tiempo y con mayor número de participantes para comprobar la información ya obtenida.

Adicional a esto, otros tratamientos se enfocan en actuar de manera directa en la población de microorganismos como lo hizo Yu et al. (48) mediante el uso de una terapia combinada de antibióticos y trasplante de microbiota fecal (FMT), donde se evidenció que esta combinación funcionaba como un injerto de microbiota debido a la similitud existente entre los microorganismos presentes en los donantes y los participantes luego de haber cumplido el tiempo del procedimiento, ya que la diversidad de estos no tuvo cambios significativos. Además, es curioso que un donante que tuvo predominancia de un filo de microorganismos tuvo mayor participación en cuanto a similitud de microorganismos en los receptores (45%) en comparación de la media de los demás donantes (9,5%), por lo que inferimos que existen una gran cantidad de variables extra que influyen en la acción de la FMT en la producción de cambios en la microbiota intestinal.

6.2 Limitaciones y fortalezas

Durante este estudio se encontraron varias limitaciones, la primera fue la disponibilidad de artículos libre de paga, ya que debido a esto se excluyó un gran número los mismos por la falta de financiación.

Adicional a esto, los estudios sobre DMTs y MD, aunque obtengan resultados alentadores, los grupos poblacionales analizados son reducidos por lo que no se puede extrapolar los mismos hacia grupos más grandes de población.

Agregado a lo anterior aquellos estudios que incluyen terapias innovadoras no pueden ser comprobados al comparar resultados, debido a que no existen un número suficiente de estudios ni muestras poblacionales que verifiquen los resultados obtenidos por estos.

Capítulo VII

7.1 Conclusiones

Existe diferencias entre la microbiota intestinal de pacientes obesos vs los no obesos siendo la relación Bacteroidetes/Firmicutes uno de los rasgos más característicos y significativamente mayor en obesos. Por otra parte, gracias a la identificación y caracterización de la microbiota se encontró que ciertos géneros se relacionaban con la obesidad.

Se encontró una relación entre la diversidad de la microbiota intestinal y la obesidad, expresada por una menor variedad de especies en comparación con paciente no obeso. Reafirmado la idea de la presencia de una disbiosis intestinal en pacientes obesos cuya diversidad es mucho menor.

La estimulación magnética transcraneal profunda de alta frecuencia (18Hz) en el córtex insular ha demostrado que luego de 5 semanas de aplicación es efectiva para regular la microbiota intestinal en obesos, abriendo la posibilidad para la implementación de un nuevo enfoque terapéutico en el tratamiento de la obesidad.

No existe relación entre el tipo de dieta que lleva una persona y la variabilidad de la microbiota en obesos. Aunque la ingesta de ciertos alimentos como el aguacate en la alimentación cotidiana contribuye a un cambio en la composición de los microorganismos en el intestino.

El uso de suplementos tanto simbióticos, probióticos o prebióticos no generan cambios en la diversidad de la microbiota, sin embargo, genera alteración en los porcentajes de concentración de los microorganismos ya existentes en el intestino.

La FMT y la IPE no produjeron resultados significativos en la microbiota intestinal ni en la obesidad de los participantes.

7.2 Recomendaciones

Identificar muestras representativas que ofrezcan resultados más precisos al momento del análisis y permitan la extrapolación de dichos resultados a poblaciones más grandes.

Determinar las características de los grupos poblacionales (edad, raza, género) en estudios posteriores ya que estos pueden ser factores que influyan de cierta manera en la acción de suplementos, tratamientos o patrones alimenticios sobre el desarrollo de la microbiota intestinal.

Es preciso motivar la realización de nuevos estudios sobre tratamientos innovadores que pueden influir en el desarrollo de la obesidad.

Incentivar el desarrollo de investigaciones acerca del tema tanto en el país como en la región latinoamericana.

Desarrollar nuevas investigaciones sobre hallazgos preliminares que permitan dilucidar los beneficio de la implementación de nuevas terapéuticas y reconocer sus limitaciones al momento de su aplicación.

Identificar y controlar las distintas fuentes de sesgo, para generar evidencia de mayor validez y provecho.

Referencias

1. Sánchez LMM, Pérez S. Obesidad: Mecanismos, fisiopatología y tratamiento integral. Rev Cienc Salud Integrando Conoc. 14 de febrero de 2022;6(1):pág. 71-80.
2. Del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de abril de 2018;36(4):241-245.
3. Preiss Contreras Y, Ramos X, Ávila C, Saquimux M, Muñoz R, Canales C, et al. Obesity in adults: Clinical practice guideline adapted for Chile. Medwave. 9 de noviembre de 2022;22(10):2649.
4. Spyrou N, Vallianou N, Kadillari J, Dalamaga M. The interplay of obesity, gut microbiome and diet in the immune check point inhibitors therapy era. Semin Cancer Biol. agosto de 2021;73:356-76.
5. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. Cell Host Microbe. 8 de noviembre de 2017;22(5):589-99.
6. Rojo D, Méndez-García C, Raczkowska BA, Bargiela R, Moya A, Ferrer M, et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. FEMS Microbiol Rev. julio de 2017;41(4):453-78.
7. Leonario M, Saavedra N. Microbiota intestinal y modulación del tejido adiposo en la patogénesis de la obesidad. Arch Latinoam Nutr. 1 de julio de 2022;72:100-8.
8. Pérez IAR, Téllez JAU, Herrera MGG, Úbeda GAF. La obesidad: una amenaza para nuestra salud. Rev Científica FAREM-Estelí. 1 de octubre de 2019;(31):155-60.
9. Gutt S. La obesidad es una enfermedad | de Diabetes | Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes [Internet]. [citado 3 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/523/495>
10. Chávez-Velásquez M, Pedraza E, Montiel M. Prevalencia de obesidad: estudio sistemático de la evolución en 7 países de América Latina. Rev Chil Salud Pública. 18 de noviembre de 2019;23(1):72-8.

11. Hernández M, Falcó Á, Eiros J. El microbioma y su papel en el eje alimentación-intestino y salud. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2021;15(2):88-99.
12. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de agosto de 2021;44(7):519-35.
13. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2023 May 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
14. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shioh SATE, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 22 de marzo de 2018;2018:e4095789.
15. Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357/>
16. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol*. 6 de septiembre de 2021;12:706978.
17. Mora-Verdugo M, Duque-Proañó G, Villagran F, Otzen T, Mora-Verdugo M, Duque-Proañó G, et al. Análisis de la Tendencia de la Obesidad General en Ecuador en los años 2014 a 2016. *Int J Morphol*. 2022;40(5):1268-75.
18. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *J Obes*. 31 de mayo de 2020;2020:6134362.
19. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev*. agosto de 2012;70(Suppl 1):S38-44.
20. Gilbert J, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson J, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 10 de abril de 2018;24(4):392-400.

21. Merino Rivera JA, Taracena Pacheco S, Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL, Merino Rivera JA, Taracena Pacheco S, et al. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Médica Grupo Ángeles*. marzo de 2021;19(1):92-100.
22. Song X. The gut microbiota–brain axis: Role of the gut microbial metabolites of dietary food in obesity. *Food Res Int*. 1 de marzo de 2022;153:110971.
23. Tseng CH, Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*. 1 de marzo de 2019;118:S3-9.
24. Alemany N. Composición de microbiota intestinal de la población valenciana nativa y la simulada en el sistema de digestión ex vivo, MiniARIS. *Universitat Politècnica de Valencia*. 4 de julio de 2019.
25. Tinahones F. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica* [Internet]. mayo de 2017 [citado 3 de diciembre de 2022];(8 Suppl). Disponible en: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.394>
26. Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci Basel Switz*. 14 de diciembre de 2018;6(4):116.
27. Hardin BI, Keyes D. Enterohormonal and Microbiota Pathophysiology Of Obesity. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578204/>
28. Oberto MG, Defagó MD. Implicancia de la dieta en la composición y variabilidad de la microbiota intestinal: sus efectos en la obesidad y ansiedad. *Pinelatinoamericana*. 29 de julio de 2022;2(2):137-52.
29. Moser B, Milligan MA, Dao MC. The microbiota-gut-brain axis: clinical applications in obesity and type 2 diabetes. *Rev Investig Clínica*. 22 de diciembre de 2022;74(6):9573.
30. Gomez-Eguilaz M, Ramon-Trapero JL, Perez-Martinez L, Blanco JR. [The microbiota-gut-brain axis and its great projections]. *Rev Neurol*. 1 de febrero de 2019;68(3):111-7.
31. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 1 de octubre de 2019;99(4):1877-2013.

- 32.Silva JSC, Seguro CS, Naves MMV. Gut microbiota and physical exercise in obesity and diabetes - A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. abril de 2022;32(4):863-77.
- 33.Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 1 de noviembre de 2018;30(6):271-9.
- 34.Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*. febrero de 2019;11(2):258.
- 35.Boqué Terré N. Investigación de extractos ricos en polifenoles con actividad protectora frente al desarrollo de la obesidad: mecanismos nutrigenómicos implicados. 2014 [citado 8 de junio de 2023]; Disponible en: <https://dadun.unav.edu/handle/10171/36190>
- 36.Ciobârcă D, Cătoi AF, Copăescu C, Miere D, Crișan G. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients*. 16 de enero de 2020;12(1):235.
- 37.Rivera-Carranza T, Nájera-Medina O, Azaola-Espinoza A, Rivera-Carranza T, Nájera-Medina O, Azaola-Espinoza A. Trasplante de microbiota fecal para el tratamiento de la obesidad y de sus comorbilidades asociadas: Revisión. *Rev Chil Nutr*. abril de 2022;49(2):238-49.
- 38.Gong J, Shen Y, Zhang H, Cao M, Guo M, He J, et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. *Nutrients*. 21 de julio de 2022;14(14):2993.
- 39.Bliesner A, Eccles-Smith J, Bates C, Hayes O, Ho JY, Martins C, et al. Impact of Food-Based Weight Loss Interventions on Gut Microbiome in Individuals with Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. enero de 2022;14(9):1953.
- 40.Pinart M, Dötsch A, Schlicht K, Laudes M, Bouwman J, Forslund SK, et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. enero de 2022;14(1):12.
- 41.Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*. 15 de enero de 2020;12(1):222.

42. Frost F, Storck L, Kacprowski T, Gärtner S, Rühlemann M. A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of *Collinsella* in obese type 2 diabetics: A pilot study - PubMed. PLOS ONE. 2019;14(7):e0219489.
43. Serena C. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota | The ISME Journal [Internet]. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41396-018-0068-2>
44. Ferrulli A, Drago L, Gandini S, Massarini S, Bellerba F, Senesi P, et al. Deep Transcranial Magnetic Stimulation Affects Gut Microbiota Composition in Obesity: Results of Randomized Clinical Trial. Int J Mol Sci. 29 de abril de 2021;22(9):4692.
45. Tagliamonte S. Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation | SpringerLink [Internet]. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-021-02538-8>
46. Thompson SV, Bailey MA, Taylor AM, Kaczmarek JL, Mysonhimer AR, Edwards CG, et al. Avocado Consumption Alters Gastrointestinal Bacteria Abundance and Microbial Metabolite Concentrations among Adults with Overweight or Obesity: A Randomized Controlled Trial. J Nutr. 8 de abril de 2021;151(4):753-62.
47. López-Moreno A. Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis - PubMed [Internet]. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610476/>
48. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial - PubMed. PLoS Med. 9 de marzo de 2020;17(3):e1003051.
49. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, Murphy KG. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. Gut. 10 de marzo de 2019;68(8):1430-8.

- 50.Hartstra A, Schüppel V, Imangaliyev S, Schrantee A, Prodan A, Collard D, et al. Infusion of donor feces affects the gut–brain axis in humans with metabolic syndrome. *Mol Metab* [Internet]. 8 de septiembre de 2020;42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536740/>

Anexos

Anexo A. Características generales de los artículos empleados

Titulo	Autor. Año. Referencia	Idioma	Objetivo general	Tipo de estudio
“Gut microbiota characteristics of people with obesity by meta-analysis of existing datasets”._(38)	Gong et al. 2022(10.3390/nu14142993)	Inglés	Describir la microbiota intestinal de las personas con obesidad	Metaanálisis
“Impact of food-based weight loss interventions on gut microbiome in individuals with obesity: A systematic review”. (39)	Bliesner et al. (10.3390/nu14091953)	2022 Inglés	Demostrar cambios en la composición fecal de SCFA durante el seguimiento de una dieta de pérdida de peso	Revisión sistemática
“Gut microbiota and physical exercise in obesity and diabetes- A systematic review”._(32)	Silva et al. (10.1016/j.numecd.2022.01.023)	2022 Inglés	Investigar la evidencia científica sobre el efecto del ejercicio y la modulación de la microbiota intestinal en sujetos con obesidad	Revisión sistemática
“Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: A systematic review and meta-analysis”._(40)	Pinart et al. (10.3390/nu14010012)	2021 Inglés	Secuenciar la composición de la microbiota intestinal en adultos obesos y no obesos	Revisión sistemática y metaanálisis

“Deep transcranial magnetic stimulation affects gut microbiota composition in obesity: results of randomized clinical trial” (44).	Ferrulli et al. (10.3390/ijms22094692)	2021	Inglés	Considerar el efecto del dTMS en el eje intestino cerebro y la composición de la microbiota en la obesidad	Ensayo controlado aleatorizado	clínico
“Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation”. (45)	Tagliamonte et al. (10.1007/s00394-021-02538-8)	2021	Inglés	Identificar la relación de los niveles de ECS y su relación con la microbiota intestinal en pacientes obesos	Ensayo controlado aleatorizado	clínico
“Avocado consumption alters gastrointestinal bacteria abundance and microbial metabolite concentrations among adults with overweight or obesity: A randomized controlled trial”. (46)	Thompson et al. (10.1093/jn/nxaa219)	2020	Inglés	Evaluar el impacto del consumo de aguacate en la microbiota gastrointestinal y los metabolitos microbianos y su relación a marcadores de salud	Ensayo controlado aleatorizado	clínico
“Probiotic strains and intervention total doses for modulating obesity- related microbiota dysbiosis: A systematic review and meta-analysis”. (47)	Lopez et al. (10.3390/nu12071921)	2020	Inglés	Explorar el patrón de administración de probióticos y la capacidad de modular la disbiosis intestinal en pacientes obesos	Metaanálisis	
“Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial” (48).	Yu et al. (10.1371/journal.pmed.1003051)	2020	Inglés	Investigar la seguridad del trasplante oral fecal semanal, a través de cápsulas de donadores saludables, su	Ensayo controlado aleatorizado	clínico

					capacidad de alterar la microbiota y mejorar el metabolismo en pacientes obesos		
“Effects of symbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity” (41).	Sergeev et al. (10.3390/nu12010222)	2020	Inglés	Evaluar los efectos de suplementos simbióticos en la composición, diversidad y riqueza de la microbiota intestinal y su asociación con los parámetros de composición física y obesidad en humanos que participan en un programa de perder peso	Ensayo controlado aleatorizado	clínico	
“A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of Collinsella in obese type 2 diabetics: A pilot study” (42).	Frost et al. (10.1371/journal.pone.0219489)	2019	Inglés	Caracterizar el efecto de las intervenciones dietéticas y la pérdida de peso en el microbioma intestinal, realizamos un estudio piloto que investigó la microbiota fecal caracterizada por la secuenciación del gen 16S rRNA en doce diabéticos obesos tipo 2 en varios puntos temporales durante un programa	Ensayo clínico		

				estructurado de pérdida de peso.	
“Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial”. (49)	Chambers et al. 2019 (10.1136/gutjnl-2019-318424)	Inglés	Investigar los mecanismos subyacentes detrás de los cambios en la homeostasis de la glucosa con la administración de propionato al colon humano mediante un análisis exhaustivo y coordinado de la composición bacteriana intestinal, el metaboloma plasmático y las respuestas inmunes.	Ensayo controlado aleatorizado	clínico
“Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota” (43).	Serena et al. 2018 (10.1038/s41396-018-0068-2)	Inglés	Analizar los niveles sistémicos de succinato en la obesidad, un factor de riesgo importante para las ECV, y su relación con el microbioma intestinal.	Ensayo clínico	
“Infusion of donor feces affects the gut-brain axis in humans with metabolic syndrome” (50).	Hartstra et al. 2020 (10.1016/j.molmet.2020.101076)	Inglés	Valorar el efecto del trasplante de microbiota fecal (FMT) en el eje intestino cerebro en pacientes con síndrome metabólico	Ensayo controlado aleatorizado	clínico

Fuente: Matriz de datos de los artículos

Autores: Maldonado S, León M.

Anexo B. Interrogantes valoradas por la herramienta AMSTAR-2

Número de pregunta	Pregunta	Opciones	
		Si	No
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
2	¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo? ^a		
3	¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		
4	¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? ^a		
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? ^a		
8	¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
9	¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión? ^a		
10	¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?		

11	Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? ^a
12	Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis u otra síntesis de evidencia?
13	¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? ^a
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?
15	Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? ^a
16	¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?
Detalles:	
^a : Dominios críticos del AMSTAR-2	

Anexo C. Calidad de evidencia obtenida por el cuestionario AMSTAR-2

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Nivel de evidencia según AMSTAR-2
Gong et al	S	S	S	S	S	S	S	SP	N	S	S	N	S	N	S	S	A
Bliesner et al	S	N	S	SP	S	S	S	S	N	N	NM	NM	S	S	NM	S	B
Silva et al	S	SP	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	B
Pinart et al	S	S	S	SP	S	S	S	N	SP	S	S	S	S	S	S	S	A
Lopez et al	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	A

Detalles:

S: Si

A: Alta

N: No

B: Baja

SP: Si parcial

NM: No metaanálisis

Fuente: Matriz de datos de los artículos

Autores: Maldonado S, León M

Anexo D. Calidad de evidencia de artículos de fuente primaria según GRADE

N°	Autores	Tipo de estudio	Evaluación de certeza					Calidad de evidencia GRADE
			Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	
1	Ferrulli et al	ECA	No es serio	No es serio	No es serio	Serio	Fuerte asociación con todos los posibles factores de confusión residuales	⊕⊕⊕⊕ Alta
2	Tagliamonte et al	ECA	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
3	Thompson et al	ECA	No es serio	Serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
4	Yu et al	ECA	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ Alta
5	Sergeev et al	ECA	No es serio	Serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
6	Frost et al	EC	No es serio	No es serio	No es serio	Serio	Ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado
7	Chambers et al	ECA	No es serio	Serio	No es serio	Serio	Ninguno	⊕⊕○○ Baja
8	Hasrtra et al	ECA	No es serio	Serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado

Fuente: Matriz de datos Grade Pro.

Autores: Maldonado S, León M