



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

**MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO  
FUTURO TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD EN POBLACIÓN  
ADULTA**

INES M<sup>a</sup> MENESES COSTABAL

Tesina presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad Finis Terrae para  
la obtención del grado de Licenciado(a) en Nutrición y Dietética

Profesor Guía: Fabián Vásquez Vergara

Santiago, Chile

2016

## ÍNDICE

RESUMEN	iii
CAPÍTULO 1. OBESIDAD COMO PROBLEMA DE SALUD	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 Métodos para el diagnóstico de la obesidad	2
CAPÍTULO 2. ETIOLOGÍA	2
CAPÍTULO 3. MICROBIOTA INTESTINAL EN EL SER HUMANO: CONCEPTO DE SIMBIOSIS	3
CAPÍTULO 4. DISBIOSIS	6
4.1 Flora del individuo eutrófico	6
4.2 Flora del individuo obeso	7
4.3 Disbiosis inducida por antibióticos	8
4.4 Disbiosis inducida por alimentación	10
CAPÍTULO 5. TERAPIAS MODULADORAS DE LA DISBIOSIS	10
5.1 Trasplante bacteriano o fecal	10
5.2 Administración de probióticos	15
5.3 Administración de prebióticos	16
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18

## RESUMEN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una patología caracterizada por el aumento anormal o excesivo de grasa a nivel abdominal. Algunos de los mecanismos involucrados en la etiología de la enfermedad, sería el desbalance o disbiosis en la microbiota intestinal del individuo. Esta situación implicaría una pérdida en el ratio entre firmicutes y bacteroidetes, lo que condicionaría mecanismos inflamatorios y adipogénicos.

El objetivo de esta revisión es analizar las diversas terapias involucradas en el proceso de modulación de la microbiota intestinal y su efectividad observada en modelos animales y humanos.

Entre los artículos recopilados figuran las siguientes terapias de modulación: (1) trasplante de bacterias de un individuo sano a un individuo obeso, o trasplante fecal, y (2) la administración de pre y probióticos. La evidencia arrojó resultados estadísticamente significativos en la disminución del peso corporal, tanto en modelos animales como humanos, lo que significó tanto la reducción de grasa corporal como de biomarcadores inflamatorios.

Si bien las terapias modulatorias muestran un futuro promisorio, son necesarios mayores estudios a fin de esclarecer algunas interrogantes, así como su posible uso en la población.

Por último, es necesario que la comunidad médica aborde nuevos enfoques en el tratamiento de la obesidad. La terapia de modulación de la microbiota se ha consolidado en el ámbito investigativo de forma paulatina, como vertiente crucial en la comprensión de la enfermedad.

**Palabras Clave:** Microbiota, obesidad, modulación de la microbiota, probióticos, disbiosis.

## **CAPÍTULO 1. OBESIDAD COMO PROBLEMA DE SALUD**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (1). A su vez, organismos de salud nacionales refieren esta patología como el producto de un balance energético positivo, ya sea por un menor gasto, como por un aporte calórico elevado; esto la clasifica como una enfermedad heterogénea, compleja y multifactorial (2).

En la literatura clásica, Escott-Stump S. ahonda una arista interesante de la definición, aludiendo a que la obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, la cual resulta en un porcentaje de grasa corporal mucho mayor a la masa corporal magra. Enfatiza que el balance de micronutrientes en estos estados patológicos es mucho menor, dando cabida a enfermedades concomitantes (3).

### **1.1 Epidemiología**

Los organismos gubernamentales han sido enfáticos a la hora trazar programas para la promoción de salud en la población, sin embargo, estos no han resultado de utilidad a la hora de aplacar el problema de la malnutrición por exceso. De acuerdo a la OMS, para el año 2014 la prevalencia de malnutrición por exceso en la población mundial mayor de 18 años era del 39%, mientras que la prevalencia de obesidad fue del 13% (1).

La encuesta Nacional de Salud realizada el año 2010, indicó que la prevalencia de obesidad en la población Chilena fue del 19,2% en hombres y 30,7% en mujeres, existiendo un marcado aumento en el nivel socioeconómico bajo (35,5% en comparación con NSE alto, 18,5%) (4). En adición, estudios indican una correlación lineal entre IMC versus costos en salud y ausentismo laboral (5); el costo Estatal anual por licencias médicas asciende a los \$343.028 para pacientes obesos severos y mórbidos, con un promedio de 20 días de ausentismo laboral asociados a comorbilidades.

Para determinar la magnitud del problema a nivel mundial, se han generado diversos métodos diagnósticos, los cuales han permitido clasificar y entregar un manejo clínico eficiente (6).

## **1.2 Métodos para el diagnóstico de la obesidad**

El Índice de Masa Corporal (IMC) representa un método convencional rápido para cuantificar la prevalencia de obesidad en poblaciones, sin embargo, no determina composición corporal, recurriendo a errores estimativos frecuentes (7); este es calculado a partir del peso seco del individuo dividido en su altura al cuadrado.

Se considera Obesidad grado I un IMC entre 30 a 34,9 Kg/m<sup>2</sup>, grado II entre 35 a 39,9 Kg/m<sup>2</sup> y grado III u obesidad mórbida cuando es superior a 40 Kg/m<sup>2</sup> (6,8).

Junto con el método del IMC, es conveniente realizar mediciones antropométricas a través de pliegues cutáneos, circunferencia de cintura y análisis bioquímicos (6,9,10). Algunos métodos altamente específicos para determinar composición corporal, son la Bioimpedanciometría Tetrapolar (BIA) y la Densitometría Radiológica (DEXA) (11). A partir de estas herramientas, es posible cuantificar – entre otros parámetros– el porcentaje de tejido adiposo del individuo.

El tejido adiposo constituye un órgano endocrino que secreta ciertos factores a la circulación. Entre estos destacan la Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) y hormonas como la leptina y resistina (12), cuya liberación estaría aumentada en desórdenes metabólicos en relación al peso, significando un estado inflamatorio crónico en el organismo.

## **CAPÍTULO 2. ETIOLOGÍA**

La etiología y los mecanismos involucrados en el desarrollo de la obesidad son multifactoriales (13); algunos de ellos incluirían cambios ambientales o relativos al entorno del individuo, así como también, modificaciones a nivel genético y fisiológico.

El desarrollo de la industria agroalimentaria, los cambios demográficos ocurridos durante el siglo XX y el aspecto sociocultural han sido cruciales en el desarrollo de nuevos patrones alimentarios (14). El constante crecimiento del Producto Interno Bruto (PIB) y la reducción en las tasas de pobreza e indigencia a nivel mundial, han logrado modificar la capacidad de compra de la población (15). En la actualidad, las preferencias se centran en alimentos de alta densidad energética (grasas y azúcares simples) versus frutas, verduras y leguminosas (16). La Encuesta Nacional de Alimentación, aplicada durante los años 2010 y 2011 arrojó

resultados aún menos alentadores: un cumplimiento parcial en los tiempos de comida de la población con especial mención en la cena (27% de cumplimiento) dejando en evidencia la falta en la estructuración de los horarios de alimentación. En cuanto a las preferencias alimentarias, hubo un 44% de la población que reportó consumir cereales procesados. Se constató un consumo promedio de 227 gr. de verduras y 168 gr. día de frutas al día entre hombres y mujeres adultos(as), situación que no alcanza el mínimo recomendado por el MINSAL, equivalente a 500 gr. al día como mínimo entre frutas y verduras (17).

Integrando cifras del Ministerio de Salud de Chile, la situación adquiere un matiz aún más complejo al incorporar un 80% de sedentarismo en la población, existiendo una proporción aún mayor en un nivel educacional bajo, con un 96,9%. (14).

Desde un punto de vista fisiológico, es de señalar que el origen de esta enfermedad tiene un componente psicológico ligado a trastornos ansiosos (18); estos pueden verse acentuados al involucrar la desregulación de hormonas inductoras del apetito. Modelos animales han mostrado el rol de la hormona leptina en el desarrollo del apetito en ratones genéticamente obesos. Esto muestra una correlación positiva entre niveles de leptina sérica y cuantía de masa grasa (19).

Una de las etiologías más nuevas en el estudio de la obesidad, harían relación al componente infeccioso de la patología. Esto condicionaría una ruptura en el equilibrio interno del sistema gastrointestinal, permitiendo el sobre crecimiento de especies bacterianas que promoverían el exceso de peso (20).

### **CAPÍTULO 3. MICROBIOTA INTESTINAL EN EL SER HUMANO: CONCEPTO DE SIMBIOSIS**

El ser humano ha desarrollado a lo largo del proceso evolutivo, una serie de mecanismos adaptativos ante las agresiones del medio en el que se rodea. Estos mecanismos involucran el desarrollo de un sistema inmune de naturaleza innata, propio de cada individuo, y otro de orden más bien adquirido, que se desarrolla a partir del contacto con el antígeno.

El sistema inmune innato representa las barreras biológicas naturales, entre las cuales figuran: la piel, las lágrimas y las mucosidades del sistema respiratorio; en esta misma clasificación cabe destacar el rol del sistema gastrointestinal, donde se distingue la presencia del ácido clorhídrico del estómago y la flora intestinal (21). En el tracto intestinal se aprecian dos barreras inmunológicas importantes: por un lado, el Tejido Linfoide Asociado a la Mucosa Intestinal (GALT), y por otro, la microbiota o microflora intestinal (22). La palabra “microflora” o “microbiota” hace relación a una comunidad de microorganismos reunidos en un nicho ecológico específico, en este caso, el tubo digestivo en su totalidad (23).

Durante la etapa fetal hasta el nacimiento, el ser humano se encuentra bajo un entorno estéril, tanto a nivel de la piel como a nivel intestinal; a las 24 a 72 horas del parto, el lumen intestinal del recién nacido es colonizado por enterobacterias provenientes de la microflora fecal materna. Este ambiente anaerobio propicia el crecimiento de una microflora intestinal permanente, la cual variaría de acuerdo a la alimentación láctea recibida por el lactante, o por el tipo de parto (24). Ya desde el año 1983, se plantearon diferencias substanciales en el grado y tipo de colonización bacteriana entre lactantes alimentados con fórmulas lácteas versus leche materna, cuyas consecuencias Nutricionales se discuten en la actualidad (25).

Dentro de las interacciones biológicas que se pueden apreciar en el tubo digestivo, se encuentra la peculiar relación huésped-microbiota. En esta se distingue la *simbiosis* (“*Sim-*” unión, simultaneidad, y “*-biosis*” vida), la que hace relación a dos o más especies vivas que conllevan a beneficios para al menos una de ellas sin que ninguna se vea perjudicada. En el caso de la microflora intestinal, el huésped proporciona el hábitat y sustrato metabólico, mientras que la microbiota contribuye a la fisiología de este (23). Guarner *et al.* definen las funciones primarias de estos microorganismos en (A) Nutrición y metabolismo, que incluye la formación de Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC), síntesis de vitaminas B<sub>12</sub> y K, y absorción de nutrientes. (B) Inmunomodulación, en el cual se previene la acción de agentes patógenos o colonización de especies residentes potencialmente patógenas y (C) funciones tróficas sobre la proliferación intestinal (26).

Los estudios referentes a la microbiota intestinal, sobre todo aquellos de tipo experimental, han analizado su composición tanto en modelos animales como humanos. Los métodos para el análisis de comunidades microbianas a nivel intestinal, incluyen la desnaturación mediante electroforesis en gel (DGCE), secuenciación del ARN ribosomal 16S (también conocido como amplicón 16S), metagenómica, metaproteómica y metatranscriptómica (27). De ser el enfoque de este estudio el futuro tratamiento de la obesidad, se deberá enfatizar en técnicas más accesibles a la población, dado que por su costo aún se restringen al uso experimental (28).

Actualmente se reconoce que la microbiota intestinal colónica está compuesta por 1000 especies bacterianas diferentes, que subyacen en cuatro *phylum* bacterianos de interés: firmicutes, bacteroidetes, actinobacterias y proteobacterias (Tabla 1) (29).

Por su parte, Gotteland clasifica estas poblaciones entre dominantes (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium*) y subdominantes, presentes en menor cantidad (30). Así mismo, afirma que estas especies son escasamente cultivables, y que no sólo se distingue la presencia de bacterias, sino también de levaduras y virus (31).

Si bien la fisiología del ser humano se condice con una relación benéfica entre las especies, no es de extrañar que en ciertas situaciones se presente el evento adverso a la simbiosis, llamada disbiosis.

**Tabla 1: Composición general de la microbiota intestinal y su afiliación taxonómica.**

Dominio	Familia	Orden	Género
Bacteria	Actinobacterias	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacterium</i>
		<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i>
	Firmicutes	<i>Bacillales</i>	<i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i>



			<i>Ruminococcus</i>
		<i>Lactobacillales</i>	<i>Enterococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>
	Proteobacterias	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Escherichia</i>
Eukarya	Ascomycota	<i>Saccharomycetales</i>	<i>Candida</i>

## **CAPÍTULO 4. DISBIOSIS**

La disbiosis (“*Dis-*” divergencia, separación, “*-biosis*” vida) es toda colonización bacteriana inadecuada que da cabida a la expresión de estados patológicos tanto intestinales como extraintestinales (23). Este término se restringe al dominio bacteriano.

El organismo de los seres vivos posee segmentos normalmente colonizados por ecosistemas bacterianos, lo cual permite mantener la homeostasis del sistema inmunológico. El avance de estos ecosistemas a zonas estériles, la llegada de patógenos o el sobrecrecimiento de ciertas especies da cabida a enfermedades de diversa índole que van desde artritis, Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, esclerosis múltiple, cuadros diarreicos hasta el mismo exceso de peso (31).

La disbiosis en el tubo digestivo como un fenómeno breve, resultante en cuadros diarreicos y constipación, no es de interés para efectos de este artículo, sino el componente crónico del cual subyace la obesidad y las nuevas aristas que esto involucra. Para ello, es necesario establecer diferencias entre un individuo sano, o eutrófico, y uno enfermo, u obeso.

### **4.1 Flora del individuo eutrófico**

Las primeras nociones con respecto a esta temática remontan a los estudios de Ley, Turnbaugh y Gordon el año 2005, en ratones genéticamente delgados (+/+) y ratones genéticamente obesos (*ob/ob*). Al analizar ambas microbiotas provenientes del ciego de los animales, se constataron diferencias estadísticamente significativas entre un fenotipo y otro (32); en el año 2006 se corroboraron estos resultados en seres humanos. La flora del individuo eutrófico

(IMC 18,5 a 24,9 Kg/m<sup>2</sup>) sería cuali y cuantitativamente diferente en comparación con un individuo obeso, de acuerdo a las secuenciaciones ribosomales realizadas por Ley *et al.* (33).

En relación a un análisis cuantitativo, se observó una proporción importante de bacterias del orden de los bacteroidetes, versus una menor de firmicutes. Para el análisis cualitativo, se ha determinado que existe una mayor riqueza o variedad de microorganismos en el individuo eutrófico (34).

A su vez, se ha observado una mayor diversidad microbiana en la adultez del individuo en comparación con etapas de la infancia (24).

#### **4.2 Flora del individuo obeso**

En situaciones de exceso de peso declarado, es posible observar una mayor proporción de firmicutes versus bacteroidetes, así como una menor diversidad bacteriana en general.

Así como la flora del ser humano eutrófico posee diferencias cuantiosas en comparación a uno obeso, es necesario cuestionar cómo es que algunas familias bacterianas (o ciertas especies en particular) estarían asociadas con la adipogénesis y la inflamación.

Se cree que el origen más acertado para la disbiosis en el obeso es una mezcla de factores externos como la dieta occidental y el entorno; también serían relevantes algunos factores internos, como la genética, el consumo de fármacos y la desregulación de la homeostasis grelina-leptina, entre otros (35).

Bakker *et al.*, señala que la microbiota podría aumentar las lipoproteinlipasas reguladoras del almacenamiento de tejido adiposo. En aquellos ratones administrados con dieta alta en grasas, se encontró una mayor expresión genética de estas sustancias. En este sentido, las bacterias intestinales de ratones obesos son capaces de extraer una mayor cantidad de calorías desde polisacáridos no digeribles, para luego ser almacenadas como tejido adiposo. Más aún, la microbiota intestinal podría contribuir al estado de obesidad incrementando la obtención de energía de la dieta estimulando producción de péptido YY (PYY) el cual, enlentecería el vaciamiento gástrico, permitiendo una mayor absorción de nutrientes al permanecer más tiempo en el tracto (36).

El proceso de fermentación de Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) dado por algunas bacterias también ha mostrado una implicancia en el metabolismo de glucosa a nivel intestinal. Se han descrito patologías como la insulinoresistencia en personas con menor proporción de bacterias con capacidad fermentativa, debido a una alteración en la señalización de hormonas como el Péptido 1 Similar al Glucagón (GLP-1) y la grelina, los cuales regularían la sensibilidad de la insulina en tejidos periféricos (37).

Se ha descrito que la flora tendría un rol preponderante en la cascada de señalización del metabolismo de lípidos (38), lo cual se asocia al aumento del depósito de triglicéridos periviscerales en órganos vitales (39). Según describe Wong, el propionato generado por bacterias inhibe la expresión génica de las enzimas hepáticas involucradas en la lipogénesis (40).

La presencia constante de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6) en el individuo obeso podría explicarse por una endotoxemia metabólica. Esta ocurriría por la liberación constante de lipopolisacáridos bacterianos (LPS) que son translocados a través del colonocito intestinal. Esto conlleva a la reacción del sistema inmune, con una subsecuente liberación de macrófagos y moléculas pro-inflamatorias, como las citocinas, interferones y TNF- $\alpha$  (41).

Cabe destacar que siendo los firmicutes una amplia familia de bacterias, no todos los géneros se encuentran vinculados a la inflamación y a la obesidad.

### **4.3 Disbiosis inducida por antibióticos**

La disbiosis no es un fenómeno aislado en el ser humano, sino que se presenta una situación similar en la industria agropecuaria. Algunos animales muestran mayor mortalidad por ciertas cepas patógenas como *Clostridium perfringens* y *Eschericia coli*. Esta situación se ha controlado con dosis subterapéuticas de antibióticos. Sin embargo, se ha observado un aumento substancial de procesos infecciosos a futuro y mortalidad en lechones destetados y pollos (42).

Posteriormente, la disbiosis dejó de ser tratada con antibióticos, sino con probióticos. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que al ser suplementados aportarían efectos benéficos al huésped, mejorando su balance intestinal (43). Los animales que fueron tratados con probióticos, mostraron una

mejoría en los procesos metabólicos, en la barrera intestinal y disminución de la obesidad (42).

En el ser humano, los antibióticos se han utilizado históricamente en el tratamiento de infecciones de origen bacteriano, fúngico y parasitario. En lo que respecta al sistema digestivo, estos fármacos se han utilizado ampliamente en el tratamiento de diarreas e infecciones por Enfermedades Transmitidas por Alimentos (ETAS). Pese a esto, su uso masivo desde el siglo XX ha significado la creación de cepas multirresistentes e infecciones intrahospitalarias (44).

Estudios recientes han arrojado que la exposición a antibióticos durante los primeros 6 meses de vida, aumentaron el riesgo relativo de obesidad a los 38 meses de edad ( $p = 0,029$ ) (45). Más aún, los niños nacidos a partir de *cesáreas*, sufrían un mayor riesgo de obesidad durante la infancia, debido a un patrón diferente de colonización bacteriana (46). También, se observó que al administrar gentamicina en conjunto con ampicilina disminuyó la diversidad microbiana de los menores, con aumento en la expresión de Enterobacterias y Proteobacterias.

Los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones, la edad avanzada, las enfermedades crónicas, y las enfermedades gastrointestinales han sido asociadas a mayor riesgo de infección por *Clostridium difficile* (47). Este último corresponde a un patógeno causal de diarreas a repetición, inflamación, y en algunos casos, la muerte (48).

Ahora bien, en adición a una sobreexposición a antibióticos, algunas de las disbiosis pueden generarse a partir de hábitos alimentarios demográficamente condicionados.

#### **4.4 Disbiosis inducida por alimentación**

La disbiosis ha sido ampliamente relacionada al patrón de alimentación occidental (45). Esta se caracteriza por la abundancia relativa en alimentos ricos en sodio, colesterol, grasas saturadas, azúcares y harinas refinadas; el consumo excesivo de estos alimentos resulta en la acumulación de grasa abdominal y, a su vez, a una colonización anormal a lo largo del tracto digestivo.

A la luz de esta información, los mecanismos involucrados en la disbiosis son fundamentalmente dinámicos, varían a lo largo del ciclo vital y podrían estar genéticamente programados (35). Esto podría significar, que en la restitución al estado nutricional normal se puede considerar una terapia moduladora.

### **CAPÍTULO 5. TERAPIAS MODULADORAS DE LA DISBIOSIS**

Las terapias moduladoras de la disbiosis buscan devolver el ratio Firmicutes/Bacteroidetes a un individuo obeso, y por ende, la homeostasis de la microbiota intestinal. La evidencia distingue esencialmente tres terapias: trasplante bacteriano o Trasplante Fecal (TF), administración de probióticos y administración prebióticos.

#### **5.1 Trasplante bacteriano o fecal**

El TF es un método novedoso en las patologías asociadas a disbiosis, como la obesidad. El objetivo de esta terapia radica en el restablecimiento de la salud del ecosistema intestinal a partir de un donante sano, implantando muestras fecales que actuarían como probióticos, aislados de un individuo eutrófico. Este procedimiento se realiza mediante una infusión bacteriana vía transcolonoscópica o enemas (49).

El TF arrojó un 90% de efectividad en el tratamiento de erradicación de *Cl. difficile* (50). Madan et al., es categórico en describir una relación directa entre IMC, obesidad y mayor riesgo de adquirir infecciones *Cl. difficile* (51,52). También, se ha demostrado una normalización en la función intestinal en pacientes con síndrome de intestino corto.

En cuanto al tratamiento de la disbiosis y la obesidad, serán necesarios mayores estudios experimentales. Dado que el procedimiento requiere una extensa autorización de la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de EEUU), los experimentos del TF se han remitido más bien a modelos animales (53).

Una de las revisiones más extensas en torno a esta área, ha sido descrito por Jayasinghe et al. (54). Otros ensayos son dirigidos al tratamiento de infecciones y Síndrome Metabólico, pero no específicamente enfocadas a obesidad (55).

Estudios en ratones libres de gérmenes (Tabla 2), han arrojado resultados positivos en el tratamiento de la obesidad. Turnbaugh et al., obtuvieron un primer acercamiento al componente infeccioso de la patología, al ser inoculadas las microbiotas de ratones *ob/ob* y *+/+* a ratones libres de gérmenes. Los resultados mostraron dos vertientes diferentes: aquellos inoculados con microbiota de ratones genéticamente delgados, adquirirían este fenotipo, mientras que aquellos inoculados con la de ratones genéticamente obesos, desarrollaban este fenotipo a corto plazo (56). Junto con este último resultado, se halló una mayor captación hepática de monosacáridos, y una inhibición de la FIAF (Fasting Induced Adipocyte Factor), la cual aumentaría la expresión de lipoproteinlipasas responsables de la captación celular de ácidos grasos (57). Los ratones con el fenotipo delgado presentaban una mayor capacidad de oxidación de ácidos grasos, factor protector contra la obesidad (58).

Jayasinghe plantea los desafíos actuales más importantes en torno al tema del TF: (A) la necesidad de realizar más procedimientos enfocados en el tratamiento de la obesidad, dado que la mayoría de estos se centran más bien en la erradicación de *Cl. difficile*. (59,60) (B) La ausencia protocolos claros en el TF: la cantidad a trasplantar, el medio de cultivo y el procedimiento, aún no han sido concretamente estandarizados, reafirmando el punto anterior (49). (C) Las características que debe reunir el donante son esencialmente estrictas. Así mismo, un criterio de exclusión significativo es la presencia de *Helicobacter pylori*; cabe destacar el 73% de la población chilena es portadora asintomática de esta bacteria, cuestionando el panorama del TF en el país (61). También figura como criterio de exclusión la presencia de piercings o tatuajes recientes. (D) El estigma social y rechazo que

implica actualmente el trasplante de materia fecal de un individuo a otro, incluso con fines terapéuticos. (E) La autorización que este procedimiento requiere para su empleo, debe ser dada por un organismo de salud competente equivalente a la FDA (53).

**Tabla 2. Estudios con animales en el trasplante de flora intestinal (54).**

Modelo animal	Tratamiento	Resultado	Referencias
Ratones adultos, C57BL/6 libres de gérmenes	Colonizados con microbiota normal y alimentados con dieta baja en grasa y rica en polisacáridos.	Aumento del contenido de grasa corporal (60%) e insulino resistencia, independiente de la menor ingesta (Ratón obeso).	Blackhed et al., 2004
Ratones adultos C57BL/6J, libres de gérmenes	Trasplante de flora intestinal desde el ciego de: - Ratones obesos ( <i>ob/ob</i> ) con abundancia relativa de Firmicutes. - Ratones Delgados (+/+) con una menor abundancia relativa de Firmicutes.	- Aumento en Firmicutes y grasa corporal (Fenotipo de ratón obeso). - Disminución en abundancia relativa de firmicutes y grasa corporal (Fenotipo de ratón delgado).	Turnbaugh et al., 2008
Ratones adultos C57BL/6J, libres de gérmenes	Trasplante de ratones libres de gérmenes con microbiota fecal de gemelos humanos adultos	Ratones transplantados con microbiota de gemelo obeso desarrollaron mayor adiposidad	Ridaura et al., 2013



	discordantes para obesidad; alimentados con dieta baja en grasa y alta en polisacáridos.	que ratones transplantados por gemelo eutrófico.	
--	---	--	--

## 5.2 Administración de probióticos

Los probióticos son microorganismos que se originan en alimentos que han sufrido un complejo proceso de fermentación. Su administración constituye un suministro constante de bacterias cuya acción terapéutica ha sido demostrada no sólo para el tratamiento de diarreas (62) y cáncer colónico (63), sino también para tratar la disbiosis. El uso constante de probióticos pueden contrarrestar las disbiosis intestinales y mejorar la barrera inmune, así como reducir el dolor visceral y modular la motilidad (50).

Las directrices de la OMS señalan que los probióticos deben ser capaces de sobrevivir el paso por el tracto gastrointestinal, tolerar la acidez de los jugos gástricos y también la exposición a ácidos biliares. Al mismo tiempo, se debe asegurar su inocuidad, efectividad y potencia durante toda su vida útil (64).

Algunos probióticos ampliamente utilizados en el tratamiento de disbiosis y por ende, obesidad, son los géneros de los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Tanto en animales como en humanos se ha sugerido que cultivos de estas especies reducirían marcadores inflamatorios tanto en obesidad como en Diabetes Mellitus 2 (65,66). Sin embargo, es posible hacer algunas distinciones en ambas especies. Las funciones benéficas en el peso corporal de *Bifidobacterium* estarían restringidas a la cepa bacteriana, en donde algunas de ellas han demostrado un efecto hipolipemiante explicado por (A) menor asimilación de colesterol por la microbiota, (B) aumento de la excreción de ácidos biliares deconjugados, (C) unión del colesterol a la pared celular bacteriana y (D) inhibición de la síntesis de colesterol hepático (67).

En cuanto a las funciones que poseen *Lactobacillus* sobre el peso corporal, existen divergencias en torno al tipo de cepa, la cual debe ser cuidadosamente seleccionada para este uso. Por ejemplo; se ha constatado una asociación entre *L. acidophilus* y *L. fermentum* en el aumento de peso, mientras *L. plantarum* y *L. gasseri* se han asociado a disminución del peso corporal en humanos y animales obesos (68).

Si bien algunas investigaciones han postulado a los probióticos como una terapia promisoriosa en el tratamiento de la obesidad, los resultados expuestos en la

revisión de Kobyliak indicaron disparidad. En efecto, Wong et al. en su ensayo abierto y randomizado de 6 meses de duración, no obtuvo cambios a nivel de IMC al administrar cierto tipo de cepas (69), situación contraria para Shavakhi et al., que, en el mismo período obtuvo resultados positivos incluyendo una disminución en el colesterol y triglicéridos plasmáticos (70).

Por otro lado, Kadooka et al. desarrollaron un doble ciego en el cual se administraron cultivos lácteos fermentados de cepas como *Lactobacillus gasseri* a voluntarios obesos, en el cual se encontraron reducciones estadísticamente significativas en el IMC. La evidencia sostiene que no es el número de bacterias por cultivo lo que tiene diferencias sustanciales en el IMC, si no los ratios de grupos microbianos específicos antes y después de la intervención con *Lactobacillus salivarius* (71).

A partir de estos resultados, se puede concluir que la utilización de probióticos en el tratamiento de la disbiosis se ha remitido a la disminución de marcadores inflamatorios tales como IL-6 y TNF- $\alpha$  entre otros (72), sin embargo, en tan sólo algunos estudios se constató una disminución efectiva de grasa visceral (73). Este hecho recalca la necesidad de investigaciones futuras en el tema.

### **5.3 Administración de prebióticos**

Los prebióticos constituyen carbohidratos no digeribles, los cuales reducen el peso corporal y ejercen un efecto anti-inflamatorio principalmente aumentando el crecimiento de bacterias benéficas encontradas en el intestino (74). Estos, en conjunto con los probióticos, propondrían un efecto sinérgico para disminuir estados patológicos en relación a composición de la flora bacteriana.

Al constituir elementos no digeribles por las enzimas del tracto gastrointestinal, representarían un sustrato metabólico para la microflora; especialmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Los prebióticos deben ser capaces de atravesar la acidez gástrica, la hidrólisis enzimática y llegar en una cuantía suficiente para su fermentación en el intestino grueso, de los cuales, sólo cumplirían este criterio la inulina y galactooligosacáridos (GOS) (75).

Experimentos en modelos animales donde se ha administrado inulina tanto a ratones obesos como diabéticos han mostrado un aumento en la proporción de

*Bifidobacterium*. En humanos, la administración de GOS a un grupo de voluntarios arrojó un decremento fecal estadísticamente significativo de *Candida spp.*, y un aumento sustancial de *Bifidobacterium* fecales, dentro de las cuales destaca la presencia de *Lactobacillus* (76). Un efecto interesante de los prebióticos, comprenderían cambios plasmáticos a nivel de GLP-1, PYY y grelina, con un aumento en la saciedad de los individuos (77). Esta situación podría ser es de interés la hora de tratar la obesidad.

Uno de los prebióticos más novedosos para la modulación de la microbiota intestinal, son los polisacáridos extraídos del micelio del hongo *Ganoderma lucidum* (GL), cuyo empleo aún se remite a modelos animales; sin embargo este ha demostrado una disminución estadísticamente significativa de la obesidad y marcadores inflamatorios en ratones (74,78). El efecto de GL se explicaría por (1) reducción en la expresión de genes lipogénicos y (2) reversión de disbiosis ocasionada por una dieta alta en grasas, fundamentalmente. Por otro lado, Delzenne N. Y Bindels L. plantean que GL actuaría aumentando algunas especies bacterianas anti-obesogénicas tales como *Parabacteroides*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Clostridium* tipo XIVa-XVIII y disminución de *Mucispirillum*. Esto tendría como consecuencia, una disminución de los marcadores inflamatorios y en la lipogénesis a nivel hepático (78).

## **CONCLUSIONES**

Uno de los factores fuertemente implicados en la etiología de la obesidad, sería la disbiosis o la desregulación del equilibrio de la microbiota intestinal, factor para lo cual se ha centrado la atención en los últimos años. Si bien la disbiosis no es el único eslabón involucrado en la enfermedad, no es una situación que debiese ser ignorada a la hora de abordar el tratamiento médico por parte del equipo de salud.

Aunque la mayoría de los ensayos clínicos se han remitido a modelos animales, la evidencia demuestra que la terapia de modulación de la microbiota intestinal es una opción promisoría en el tratamiento de la obesidad. Por último, es importante destacar que esta no contempla un cambio de hábitos en el individuo directamente. Es por esto, que no debe ser empleada como pilar único en el tratamiento, sino que más bien este resulte en un complemento de la terapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. Enero del. Centro de Prensa OMS. WHO Media Centre; 2015. [Citado 2 Abr 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. Moreno G. M. Diagnóstico de Obesidad y Sus Métodos de Evaluación. Boletín la Esc Med [Internet]. 1997;26(1). [Citado 10 Abr 2016]. Available from: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/obesidad/diagnosticoobesidad.html>
3. Escott-Stump S. Nutrición, Diagnóstico y Tratamiento. 7<sup>o</sup> Edición. East Carolina: Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins; 2012. 609 p.
4. MINSAL. Encuesta de Salud Nacional ENS Chile 2009-2010 [Internet]. Santiago; 2010. [Citado 20 Abr 2016]. Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
5. Zarate A, Crestto M, Maiz A, Ravest G, Pino MI, Valdivia G, et al. Influencia de la obesidad en los costos en salud y en el ausentismo laboral de causa médica en una cohorte de trabajadores. Rev Med Chil [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2009 Mar [cited 2016 May 22];137(3):337–44. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
6. WHO. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
7. Pérez BM, Landaeta-Jiménez M, Amador J, Vásquez M, Marrodán MD. Sensibilidad y especificidad de indicadores antropométricos de adiposidad y distribución de grasa en niños y adolescentes venezolanos. Interciencia. 2009;34(2):84–90.
8. NIH. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults -the evidence report. Ciudad: Maryland 1998.
9. Berdasco Gómez AG, Romero JM, Jiménez JM. Circunferencia de la cintura en adultos de ciudad de la habana como indicador de riesgo de morbilidad.

- Revista Cubana Aliment Nutr 2002;16(1):48–53.
10. Martínez EG. Composición corporal: Su importancia en la práctica clínica y algunas técnicas relativamente sencillas para su evaluación. Rev Científica Salud Uninorte [Internet]. 2010;26(1). [Citado 2 Oct 2016]. Available from: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/75/5796>
  11. Manrique M, de la Maza MP, Carrasco F, Moreno M, Albala C, García J, et al. Diagnóstico, evaluación y tratamiento no farmacológico del paciente con sobrepeso u obesidad. Rev Med Chil. 2009;137(7):963–71.
  12. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez Hernández JA. Biomarcadores del estado inflamatorio: Nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. Nutr Hosp. 2007;22(5):511–27.
  13. Lena K Brahe Lesli H Larsen AA. Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? Adv Nutr. 2016;(7):90–101.
  14. Atalah s E. Epidemiología de la Obesidad en Chile. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2012;23(2):22. [Citado 24 Abr 2016]. Available from: [http://www.clc.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF\\_revista\\_m?dica/2012/2\\_marzo/Dr\\_Atala-3.pdf](http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF_revista_m?dica/2012/2_marzo/Dr_Atala-3.pdf)
  15. Martínez R, Palma A, Atalah E, Pinheiro AC. Food and Nutrition Insecurity in Latin America and the Caribbean. J Chem Inf Model. 2013;53(9):1689–99.
  16. Crovetto M, Uauy R. Cambios en el consumo aparente de nutrientes en el Gran Santiago 1988-1997 en hogares según ingreso y su probable relación con patrón de enfermedades crónicas no transmisibles. Rev Med Chil [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2010 Sep [cited 2016 Apr 24];138(9):1091–108. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010000900003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000900003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  17. Minsal. Encuesta Nacional de Alimentos. Esc Nutr Univ Chile [Internet]. 2014;329. [Citado 24 Abr 2016]. Available from: [http://web.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME\\_FINAL.pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/ENCA-INFORME_FINAL.pdf)
  18. Buschiazzo Sejías D, Feuchtmann Saéz C. Obesidad: Factores Psiquiátricos

- y Psicológicos. Boletín la Esc Med. 1997;26(1).
19. Arteaga Llona A. Etiopatogenia de la Obesidad. Boletín la Esc Med. 1997;26(1):13–7.
  20. Boroni Moreira A P, Fiche Salles Teixeira T, do C Gouveia Peluzio M, de Cássia Gonçalves Alfenas R. Gut microbiota and the development of obesity. Nutr Hosp [Internet]. 2012;27(5):1408–14. [Citado 21 May 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478685>
  21. Firestein G. Mechanisms of inflammation and tissue repair. In: Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Ltd; 2012.
  22. Borrueal N. Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal: inmunomodulación. Gastroenterol Hepatol [Internet]. Elsevier; 2003 Feb 15 [cited 2016 May 21];26(Supl.1):13–22. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-interacciones-bacterianas-con-el-sistema-13043242>
  23. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. Nutr Hosp. 2007;22(Supl.2):14–9.
  24. T. OB. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. Rev Chil Nutr. 2013;40(3):283–308.
  25. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. Pediatrics. United States; 1983 Sep;72(3):317–21.
  26. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. Lancet (London, England). England; 2003 Feb;361(9356):512–9.
  27. Rajilic-Stojanovic M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. Environ Microbiol. England; 2007 Sep;9(9):2125–36.
  28. Wooley JC, Ye Y. Metagenomics: Facts and artifacts, and computational challenges. J Comput Sci Technol. 2009;25(1):71–81.
  29. Bell DSH. Changes seen in gut bacteria content and distribution with obesity: causation or association? Postgrad Med. 2015;1–6.

30. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. The association of intestinal microbiota with obesity [La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad]. *Rev Med Chil* [Internet]. 2010;138(8):1020–7. [Citado 9 Sep 2016]. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-78649251964&partnerID=40&md5=08711694608845bfb102376ec8193d36>
31. Gotteland M. Pre y Probióticos como Moduladores de la Microbiota Intestinal y de su impacto en la salud del individuo. In: XXIII Coloquios de Microbiología. Ciudad: Santiago Organizador: U. de Chile 2013.
32. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon J. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–3. [Citado 21 May 2016]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/17183309>
33. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26(1):5–11.
34. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* [Internet]. *Genome Medicine*; 2016;8(1):39. [Citado 21 May 2016]. Available from: <http://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0294-z>
35. Chen J, He X, Huang J. Diet Effects in Gut Microbiome and Obesity. *J Food Sci*. 2014;79(4).
36. Bakker GJ, Zhao J, Herrema H, Nieuwdorp M. Gut Microbiota and Energy Expenditure in Health and Obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(December):13–9.
37. Sleeth ML, Thompson EL, Ford HE, Zac-Varghese SEK, Frost G. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr Res Rev*. England; 2010 Jun;23(1):135–45.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*.



- England; 2014 Sep;63(9):1513–21.
39. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* [Internet]. Baishideng Publishing Group Inc; 2014 Nov 28;20(44):16452–63. [Citado 23 Jun 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4248188/>
  40. Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol. United States*; 2006 Mar;40(3):235–43.
  41. Antonio Colecchia RSDFLHEGMMT. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(43):16079. [Citado 23 Jun 2016]. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i43/16079.htm>
  42. Rodríguez J.M, Sobrino J., Collado M.C, Pérez-Martínez G., Martínez-Cuesta M.C, Peláez C. y Requena T. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal? *Nutr Hosp.* 2013;28(1):3–12.
  43. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol. ENGLAND*; 1989 May;66(5):365–78.
  44. Daza D. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf ormaciónTerapeutica del Sist Nac Salud* [Internet]. 1998;22(3):57–67. [Citado 30 Jun 2016]. Available from: <http://www.msc.es/fr/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>
  45. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Med* [Internet]. BMC Medicine; 2016;14(1):57. [Citado 30 Jun 2016]. Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0605-7>
  46. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2015;39. [Citado 30 Jun 2016]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2014.180>
  47. Madan R, Petri WAJ. Role of obesity and adipose tissue-derived cytokine

- leptin during *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. England; 2015 Aug;34:182–6.
48. Madan R, Petri WA. Role of obesity and adipose tissue-derived cytokine leptin during *Clostridium difficile* infection. Elsevier Ltd; 2015;34:182–6. [Citado 20 Oct 2016].  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107599641500013X>
  49. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. United States; 2014 May;146(6):1489–99.
  50. Matthew J. Bull NTP. Part 2: Treatments for Chronic Gastrointestinal Disease and Gut Dysbiosis. *Integr Med*. 2015;14(1):25–33.
  51. Bishara J, Farah R, Mograbi J, Khalaila W, Abu-Elheja O, Mahamid M, et al. Obesity as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. United States; 2013 Aug;57(4):489–93.
  52. Leung J, Burke B, Ford D, Garvin G, Korn C, Sulis C, et al. Possible Association between Obesity and *Clostridium difficile* Infection. *Emerg Infect Dis J [Internet]*. 2013;19(11):1791. [Citado 10 Ago 2016]. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/11/13-0618>
  53. Moore T, Rodriguez A, Bakken JS. Fecal microbiota transplantation: a practical update for the infectious disease specialist. *Clin Infect Dis*. United States; 2014 Feb;58(4):541–5.
  54. Jayasinghe TN, Chiavaroli V, Holland DJ, Cutfield WS, O’Sullivan JM. The New Era of Treatment for Obesity and Metabolic Disorders: Evidence and Expectations for Gut Microbiome Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol [Internet]*. 2016;6(15):1–11. [Citado 15 Ago 2016]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2016.00015>
  55. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. United States; 2012 Oct;143(4):913–6.e7.
  56. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is

- linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2008;3. [Citado 10 Nov 2016]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>
57. Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Muller M, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem*. United States; 2006 Jan;281(2):934–44.
  58. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. United States; 2007 Jan;104(3):979–84.
  59. Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2014 Jan 6;30(1):97–105. [Citado 10 Ago 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3868025/>
  60. Panda S, El Khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. Public Library of Science; 2014 Apr 18;9(4).
  61. Ortega JP, Espino A, Calvo B A, Verdugo P, Pruyas M, Nilsen E, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna: Análisis de 5.664 pacientes. *Rev Med Chil* [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2010 May [cited 2016 Oct 30];138(5):529–35. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010000500001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000500001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  62. Vandenplas Y. Probiotics and prebiotics in infectious gastroenteritis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Netherlands; 2016 Feb;30(1):49–53.
  63. Yu A-Q, Li L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. *Nutr Cancer*. United States; 2016;68(4):535–44.
  64. OMS FAO. Probiotics in food: Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. *FAO Food Nutr Pap*. 2001;85:1–56.

65. Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2006;1761(7):736–44.
66. Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-André M, Håkansson J, Gustafsson J-Å, et al. Decreased Fat Storage by *Lactobacillus Paracasei* Is Associated with Increased Levels of Angiopoietin-Like 4 Protein (ANGPTL4). *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2010 Sep 30;5(9):e13087. [Citado 17 Sept 2016]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0013087>
67. Gill H, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgraduate Medical Journal*. 2004; 80:516–26.
68. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;53(2):100–8. [Citado 25 Sept 2016]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2012.05.007>
69. Wong VW-S, Won GL-H, Chim AM-L, Chu WC-W, Yeung DK-W, Li KC-T, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol. Mexico*; 2013;12(2):256–62.
70. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med. Iran*; 2013 May;4(5):531–7.
71. Larsen N, Vogensen FK, Gøbel RJ, Michaelsen KF, Forssten SD, Lahtinen SJ, et al. Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier; 2016 Oct 2;32(6):935–40. [Citado 20 Oct 2016]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.02.007>
72. Kobylak N, Cammarota G, Haley P, Styriak I, Gaspar L, Fusek J, Peter Kruzliak CC. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;13(14):1–13.

73. Kadooka Y, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, Okano M, Kagoshima M, Tsuchida MS. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:636–46.
74. Chang C-J, Lin C-S, Lu C-C, Martel J, Ko Y-F, Ojcius DM, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;6(May):7489. [Citado 25 Nov 2016]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102296>
75. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr. United States*; 2007 Mar;137(3 Suppl 2):830S–7S.
76. Ito M, Kimura M, Deguchi Y, Miyamori-Watabe A, Yajima T, Kan T. Effects of transgalactosylated disaccharides on the human intestinal microflora and their metabolism. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* JAPAN; 1993 Jun;39(3):279–88.
77. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr. United States*; 2009 Jun;89(6):1751–9.
78. Delzenne NM, Bindels LB. Gut microbiota: *Ganoderma lucidum*, a new prebiotic agent to treat obesity? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;12(10):553–4. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrgastro.2015.137>