

**FACTORES QUE ALTERAN LA COMPOSICIÓN DEL MICROBIOMA
INTESTINAL Y EL RIESGO DE SOBREPESO Y OBESIDAD**

Álvaro Andrés Bayona Arteaga

Juan Andrés Rodríguez López

Santiago Pardo Jiménez

Juan Sebastián Veron Figueroa Legarda

María Camila Estupiñán Buendía

Ibeily Juliana Arévalo Torrado

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá D.C

2022

FACTORES QUE ALTERAN LA COMPOSICIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL Y EL RIESGO DE SOBREPESO Y OBESIDAD

Álvaro Andrés Bayona Arteaga

Juan Andrés Rodríguez López

Santiago Pardo Jiménez

Juan Sebastián Veron Figueroa Legarda

María Camila Estupiñán Buendía

Ibeily Juliana Arévalo Torrado

Director: Andrés Felipe Cañón Crespo

Trabajo grado para optar por el Título de Médico Cirujano

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá D.C

2022



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de medicina de la Universidad el Bosque porque nos han brindado un acompañamiento académico continuo y de calidad basado en principios de valores éticos morales y tecno científicos, orientado al desarrollo investigativo y en la formación de profesionales de calidad en salud. Especialmente a nuestro tutor Andrés Felipe Cañón Crespo por su ayuda, paciencia y conocimientos brindados a lo largo de este trabajo. Finalmente, a nuestros padres por apoyarnos y darnos la confianza de creer en nosotros mismos durante este proceso.

Resumen

El sobrepeso y la obesidad son patologías de gran impacto a nivel mundial, debido a su papel en el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles y al aumento de su prevalencia en los últimos cincuenta años. Se ha encontrado que, en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad contribuye el microbioma intestinal al modificar la captación de energía de la dieta. Este trabajo indagó sobre cuáles son los factores que modifican el microbioma y la relación de este cambio con el sobrepeso y la obesidad. Se realizó una revisión de la literatura en PubMed y EMBASE, de artículos desde el año 2000 hasta la actualidad y de acuerdo con los criterios de elegibilidad se filtró la información pertinente para la elaboración de este trabajo, asimismo se construyó herramientas de extracción de datos para sintetizar y extraer la información pertinente. En los resultados se encuentra que hay una relación entre el microbioma intestinal y factores externos específicos, los cuales al modificar el microbioma intestinal aumentan el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad. Por último, pactamos una recomendación importante para futuras investigaciones médicas sobre este tema en común, es tener encuenta los metabolitos bacterianos ya que los estudios actuales se basan en los productos del metabolismo y su relación en la captación de energía y asimismo definir un grupo de familias bacterianas para correlacionar los resultados que existen acerca de esos microorganismos.

Palabras claves: Microbioma intestinal, obesidad, sobrepeso, antibióticos, probióticos, actividad física, alimentación.

Abstract

Overweight and obesity are pathologies of great impact worldwide, due to their role in the risk of developing non-communicable diseases and the increase in their prevalence in the last fifty years. It has been found that the intestinal microbiome contributes to the development of overweight and obesity by modifying the uptake of energy from the diet. This study investigated the factors that modify the microbiome and the relationship of this change with overweight and obesity. A literature review was carried out in PubMed and EMBASE, of articles from the year 2000 to the present and according to the eligibility criteria the relevant information was filtered for the elaboration of this work, likewise, data extraction tools were constructed to synthesize and extract the relevant information. The results show that there is a relationship between the intestinal microbiome and specific external factors, which by modifying the intestinal microbiome increase the risk of developing overweight and obesity. Finally, we agreed on an important recommendation for future medical research on this common topic, is to find the bacterial metabolites since current studies are based on the products of metabolism and their relationship in energy uptake and also to define a group of bacterial families to correlate the results that exist about these microorganisms.

Tabla de contenido

Tabla de contenido	7
Problema	8
Justificación	12
Objetivo general	13
Objetivos específicos.....	13
Marco teórico	14
Microbioma	14
El microbioma, el sobrepeso y la obesidad	15
Sobrepeso y obesidad	19
Factores que alteran el microbioma y se relacionan con el sobrepeso y la obesidad.....	20
Metodología	23
Tabla 1 Herramienta PICO.....	24
Tabla 2. Criterios de elegibilidad	25
Resultados	27
Discusión.....	3
Bibliografía	7
Listado de siglas.....	17
Anexos	1

Problema

Se plantea de manera particular que el microbioma intestinal y las variaciones en su composición y diversidad desempeñan un papel importante en el desarrollo de trastornos metabólicos.^{1,2} Entre las enfermedades metabólicas para las que se ha estudiado la alteración del microbioma intestinal resaltan el sobrepeso y la obesidad. Actualmente, las medidas preventivas principales para el desarrollo de dichas patologías están orientadas hacia la alimentación y el aumento de actividad física.³

El sobrepeso y la obesidad son uno de los problemas de salud más importantes en el mundo, debido particularmente a que aumentan el riesgo de desarrollar otras enfermedades no transmisibles (ENT) y a que su prevalencia ha crecido de manera significativa en el mundo durante los últimos 50 años.⁴ Por todo esto, consideramos importante realizar una revisión de la literatura médica para conocer los resultados de la investigación sobre el microbioma intestinal y su posible uso como una herramienta para prevenir o manejar el sobrepeso y la obesidad.

El microbioma es definido como el conjunto de bacterias, arqueas, hongos, protozoos, virus y su genoma colectivo que se encuentra en y dentro del cuerpo humano.⁵ La composición de esta comunidad de microorganismos depende del huésped y en manera significativa de eventos exógenos y endógenos.⁶ El intestino grueso es el nicho donde se encuentra la mayor cantidad de microorganismos en el cuerpo humano⁶ y varios estudios han identificado una relación entre las diferentes poblaciones bacterianas en el tracto intestinal en adultos obesos con respecto a los adultos no obesos, planteando así que las modificaciones en el microbioma pudieran ser usadas en la prevención y manejo del sobrepeso y obesidad.⁶

Para el diagnóstico y clasificación del sobrepeso y la obesidad existen diversas herramientas. Una de estas es la cuantificación del tejido adiposo subcutáneo por medio de técnicas de imagen (resonancia magnética y tomografía computarizada) las cuales son muy precisas, pero tienen un elevado costo. Esta limitación hace que otras herramientas menos precisas sean usadas de manera

más frecuente, como lo son las medidas antropométricas.⁷ Una de las medidas más usadas es el Índice de Masa Corporal (IMC) que es una relación entre el peso y la talla de las personas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se definen el sobrepeso como un IMC de 25,0-29,9 kg/m² y la obesidad como un IMC mayor o igual a 30 kg/m².⁸

Como se dijo anteriormente, la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ENT entre las que se incluyen enfermedades cardiovasculares, metabólicas, como hígado graso y diabetes mellitus, enfermedades musculoesqueléticas y algunos tipos de cáncer.⁹ Según datos de la OMS, a partir del año 1980 la prevalencia de la obesidad en el mundo empezó a aumentar. Para el año 2014 en el mundo se identificó una prevalencia del sobrepeso de 39% en mayores de 18 años y de obesidad del 13%.¹⁰

En Colombia, según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN), para el año 2015 se identificó una prevalencia de exceso de peso en hombres del 52,8 % y en mujeres del 59,6 % y de obesidad del 18,7 % en adultos, mostrando un incremento con respecto a la ENSIN del 2010.¹¹

El principal factor asociado al desarrollo del sobrepeso y la obesidad es un desbalance energético, dado por un alto consumo de calorías con respecto al gasto calórico.¹¹ Otro factor que contribuye significativamente es una actividad física deficiente que se acompaña de un aumento del tiempo en actividades sedentarias.¹²

Para la prevención de la obesidad existen diversos tipos de medidas, como políticas que implementan modelos de educación alimentaria basadas en la tributación de alimentos, promoción de la actividad física en espacios abiertos y el etiquetado nutricional de advertencia.¹³ La educación sanitaria es una medida de promoción de dieta saludable y actividad física, enfocada en la necesidad individual de cambiar el estilo de vida con el fin de prevenir el aumento del IMC.¹⁴ A su vez, la creación de senderos para caminar, las actividades en centros comunitarios y el acceso a gimnasios cercanos, también son medidas que promueven la actividad física.¹⁴

En Latinoamérica (Chile y México) se han implementado modelos de regulación con respecto al consumo de bebidas azucaradas, en donde se ha evidenciado que existe una reducción del consumo de estas del 11%.¹³ Así mismo, una alimentación balanceada es primordial para prevenir la obesidad, ya que es una estrategia que favorece el equilibrio energético y contribuye al mantenimiento del peso corporal.¹⁴ En Colombia recientemente se promulgo la Ley 2120 de 2021 que tiene como finalidad promover un entorno alimentario saludable en la población escolar, adulta y personas que padecen enfermedades no transmisibles como obesidad y diabetes, mediante un etiquetado de advertencia en productos comestibles o bebidas que tengan un procesamiento de cantidad excesiva de nutrientes cítricos establecidos por el Ministerio de salud y Protección Social, incorporando sellos claros, legibles y visibles de fácil identificación, esto con el fin de generar un impacto preventivo para los consumidores de estos productos.¹⁵

Por último, un tema que actualmente está en estudio para prevenir el desarrollo de dichas patologías es el microbioma intestinal y los factores que crean o modulan el nicho de microorganismos, que se han vinculado con varios trastornos y enfermedades metabólicas.¹⁶

El desequilibrio del microbioma intestinal se ha asociado con el desarrollo de la obesidad.¹⁷ En los últimos años se han estudiado factores que al modificar la composición del microbioma intestinal pueden modificar el riesgo de desarrollar dichas patologías. La dieta es uno de los factores principales que tiene la capacidad de alterar la diversidad y estructura del microbioma intestinal, influyendo así en las respuestas metabólicas.¹⁸ Adicionalmente una exposición temprana de antibióticos en las primeras etapas de la vida puede alterar el microbioma y favorecer un aumento de adiposidad.¹⁹

Sin embargo, dentro de la literatura médica no encontramos un documento que consolide los resultados de las investigaciones sobre los factores que modifican la composición y función del microbioma que contribuyen con el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

Pregunta: ¿Cuáles son los factores descritos en la literatura médica que al modificar la composición y función del microbioma intestinal aumentan o disminuyen el riesgo de sobrepeso y obesidad?

Justificación

La obesidad y el sobrepeso son dos importantes problemas de salud en el mundo debido a su alta prevalencia, que además está aumentando, y a que son factores de riesgo importantes para desarrollar enfermedades. Este aumento muestra que las estrategias de prevención no son lo suficientemente efectivas.²⁰ Además de los factores de riesgo conocidos para la obesidad, ha surgido un nuevo campo de investigación como lo es comprender el papel que tiene el microbioma intestinal en el control del peso y los cambios en este que se podrían ligar a la prevención o al desarrollo de patologías metabólicas debidos a diferentes factores como lo son los hábitos alimenticios y una exposición temprana a antibióticos.²² Sin embargo, no se encuentra un documento que consolide la información sobre cómo estos factores modifican la composición y función del microbioma intestinal y de cómo este se puede relacionar con el sobrepeso y la obesidad.

El fin de esta revisión es conocer qué se ha publicado en la literatura médica e identificar si es posible que estos factores puedan ser usados para la prevención y manejo del sobrepeso y la obesidad. Por otro lado, como estudiantes de medicina y futuros médicos, esta investigación nos permitirá aprender acerca de la investigación en un nuevo campo que puede contribuir a la prevención y el manejo del sobrepeso y la obesidad, desde otro enfoque terapéutico y clínico. Al igual, conocer otros factores que pueden contribuir a que estas patologías sean cada vez más frecuentes en nuestra sociedad. Adicionalmente esta consolidación de información nos permitirá conocer nuevos campos de investigación sobre factores relacionados con el desarrollo del sobrepeso y la obesidad.

Por último, este trabajo permitirá consolidar la información sobre el tema y luego contribuir en su divulgación entre los estudiantes y profesionales de la salud.

Objetivo general

1. Describir cuales son los factores que al modificar la composición del microbioma intestinal aumentan o disminuyen el riesgo de sobrepeso y obesidad con base a los estudios incluidos en la revisión.

Objetivos específicos

1. Consolidar los resultados de los estudios sobre factores que modifican la composición y función del microbioma en relación con el sobrepeso y la obesidad.
2. Agrupar los factores que modifican el microbioma según su relación con el sobrepeso y la obesidad.

Marco teórico

Durante las últimas décadas el microbioma intestinal ha sido foco de investigación, que incluye lo relacionado con trastornos metabólicos.¹ La composición y estructura del microbioma intestinal desempeñan un papel importante en el metabolismo del huésped.^{1,2} A su vez, la composición del nicho intestinal depende de la influencia de los factores ambientales y genéticos de cada hospedador generando un cambio en la función del microbioma intestinal del individuo.^{1,2}

Estudios recientes sugieren que el microbioma intestinal afecta la absorción de nutrientes, la captación de energía y las vías metabólicas del huésped y esto plantea la posibilidad de que el microbioma intestinal tenga un papel en la regulación del peso y el desarrollo de la obesidad^{2,23} por lo que se están realizando investigaciones que intentan comprender la historia natural del desarrollo del microbioma en los seres humanos y su implicación en la salud y en el desarrollo de patologías metabólicas.⁶

Microbioma

Todos los mamíferos están habitados por comunidades de microorganismos que desempeñan funciones benéficas o perjudiciales para el huésped.⁵ Se considera al nicho en donde habitan estos microorganismos como un organismo híbrido compuesto por células del huésped y microbianas que operan en equilibrio dinámico y simbiótico.⁵ Se denomina microbioma a la diversidad de bacterias, arqueas, hongos, protozoos, virus y su genoma colectivo que se encuentra en y dentro del cuerpo humano.²⁴

Alrededor del 80% de los microorganismos del cuerpo humano residen en el tracto gastrointestinal, siendo el intestino grueso el nicho donde se encuentra la mayor cantidad de microorganismos.^{1,6} El nicho está compuesto predominantemente por dos filos llamados Firmicutes y Bacteroidetes. Otros filos son proteobacteria, verrucomicrobia, actinobacteria y fusobacteria.²⁵

El microbioma está en constante variación de acuerdo con cambios durante la vida del huésped en respuesta a diversos factores exógenos y endógenos que incluyen la actividad física, la dieta y las intervenciones médicas ²⁴, que se describirán posteriormente.

Durante la última década el microbioma humano ha sido investigado debido a que se desconocen en buena medida las poblaciones de microorganismos que habitan en las diferentes partes del cuerpo humano²⁶ y además por el interés de comprender al microbioma intestinal en la historia evolutiva del ser humano por ser un socio adaptativo e influir en la digestión y entender la correlación que hay con el desarrollo de enfermedades, como la obesidad.^{26,27}

Describir la composición del nicho ecológico en el cual habita una diversidad de especies es complejo.²⁷ Hasta hace unas décadas el estudio de la composición del microbioma se realizaba principalmente mediante técnicas de cultivo que se basan en la capacidad de mantener organismos viables fuera de su hábitat natural. Sin embargo, esta técnica tiene limitaciones ya que muchas especies y cepas que están bien adaptadas a la vida en el intestino humano no son viables en condiciones in vitro. La dificultad que genera cultivar estos microorganismos fuera de su nicho ha dado lugar a una subestimación de la complejidad del análisis del intestino humano y su ecosistema microbiano ²⁸ Aunque, por otro lado, poder cultivar los microorganismos in vitro tiene la ventaja de obtener directamente información sobre el metabolismo bacteriano y los requisitos de crecimiento.^{5,29}

El microbioma, el sobrepeso y la obesidad

Se ha logrado identificar una correlación entre el microbioma intestinal y la posibilidad del huésped a padecer ciertas enfermedades como por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal o trastornos inmunomediados.³⁰⁻³⁴ Hay factores exógenos y endógenos que alteran el microbioma intestinal y producen una desregulación del nicho que se han relacionado principalmente con el desarrollo de enfermedades como artritis reumatoide, asma, enfermedades neurológicas como el

trastorno del espectro autista,^{33,34} el sobrepeso y la obesidad.^{14,15,30} Sin embargo, hay pocos estudios sobre el tema y el desarrollo de métodos de estudio que muestren con mayor claridad cómo la desregulación del ecosistema de estos microorganismos es precursor de los procesos patológicos anteriormente mencionados, en especial del sobrepeso y la obesidad.

Uno de los aspectos más importantes para desarrollar sobrepeso y obesidad es una ingesta de energía mayor al gasto energético total, lo que produce un exceso de almacenamiento de energía como tejido adiposo.³⁵ Dentro de los componentes ambientales relacionados con el sobrepeso y la obesidad está la energía utilizada por el cuerpo humano que proviene de los nutrientes como: carbohidratos proteínas y grasas, siendo los carbohidratos el primer paso en el suministro de energía. Cuando el consumo de carbohidratos excede las cantidades requeridas, los carbohidratos se convierten en grasas.³⁶

Se ha propuesto que el microbioma intestinal de las personas obesas es más eficiente para extraer energía de la dieta que el de personas delgadas.³⁵ Esta hipótesis está respaldada por estudios realizados en animales que encontraron un aumento relevante en el peso corporal y de la grasa en ratones libres de gérmenes después de ser trasplantados con microbioma intestinal derivado de ratones obesos.³⁷

Se plantea que el aumento de peso en los ratones libres de gérmenes inicialmente se explica por el trasplante de bacterias de ratones obesos y con mecanismos relacionados con la fermentación microbiana de polisacáridos dietéticos, normalmente no digeribles, en monosacáridos absorbibles y la generación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que se convierten en lípidos más complejos.³⁷

También se ha encontrado que en ratones adultos hay una reducción relativa en la abundancia de Bacteroidetes y un aumento compensatorio en la abundancia de Firmicutes que se denomina "microbioma obeso" por influencia de la dieta.²⁰ Los investigadores plantean que este cambio genera una mayor recolección de energía por parte del "microbioma obeso" en la medida en que observan

una mayor producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y una disminución del contenido de energía fecal.²⁰

Los Firmicutes son los principales productores de AGCC.³⁸ los AGCC se producen mediante la fermentación por parte del microbioma intestinal de polisacáridos, en menor grado de proteínas y péptidos, y los productos finales de esta fermentación son AGCC como butirato, propionato y acetato.³⁸ Los carbohidratos son fermentados por las bacterias sacarolíticas, principalmente en el colon proximal, y la fermentación de proteínas y aminoácidos por bacterias proteolíticas. El resultado de este proceso es la producción de AGCC, fenoles y aminas, que a su vez influyen en la velocidad de la síntesis del colesterol.³⁹

Los AGCC se absorben de manera eficiente en el ciego y el colon, y solo del 5% al 10% se excretan en las heces.³⁹ Una vez absorbidos, los AGCC se metabolizan en 3 sitios principales del cuerpo: en el epitelio colónico, que usa butirato como sustrato principal para la energía, en los hepatocitos, que usan butirato y propionato para la gluconeogénesis y también absorben la mayor parte del acetato producido que puede usarse para la lipogénesis, y en células musculares, que generan energía a partir de acetato³⁵

Por ahora, los mecanismos propuestos para establecer la relación entre el microbioma intestinal el sobrepeso y la obesidad, destacan: los cambios inducidos por microbios en la captación y metabolismo de glucosa y lípidos y el aumento de microbios que conllevan a mayor captación calórica.⁴⁰ Sin embargo, también se ha encontrado que las dietas altas en calorías pueden generar cambios en la composición del microbioma intestinal y desarrollar sobrepeso y obesidad.⁴¹

Dentro de estos cambios, destaca un aumento constante de endotoxinas plasmáticas como LPS, que son afines a receptores específicos como los TLR4. Estos receptores tienen como función iniciar eventos inflamatorios por activación de citoquinas proinflamatorias, como interleucina-6 y factor de

necrosis tumoral. Esta inflamación da como resultado una disfunción en la barrera intestinal, que en consecuencia genera alteraciones en la ingesta de alimentos, hiperfagia y obesidad.⁴¹

Además, estudios en animales han demostrado que el aumento sérico de LPS puede influir en el mantenimiento del tejido adiposo. El aumento en la concentración plasmática de LPS en el individuo produce modificaciones en el tejido adiposo al aumentar las citocinas proinflamatorias y disminuir la expresión de genes relacionados con el metabolismo del tejido.⁴² A medida que se acumula LPS, produce una menor expresión de los genes para el tejido adiposo como los son SREBP1, FASN, FABP4 y además en la leptina, que es una hormona que participa en la regulación de la lipogénesis.⁴²

SREBP1 es un activador transcripcional de genes lipogénicos como FASN, FABP4 es la proteína más abundante en el adipocito y cumple un papel importante en el tráfico y función de lípidos intracelulares. Por lo tanto, la regulación a la baja de estos factores, relacionados con niveles altos de LPS, podría conducir a una disminución en el funcionamiento del TA para manejar y almacenar el exceso de lípidos.⁴²

Además de lo anterior, se plantea la existencia de vínculos moleculares entre las bacterias intestinales y la red ponderostática hipotalámica, la cual se origina en el núcleo arqueado hipotalámico y depende del patrón a largo plazo de liberación de hormonas peptídicas desde el tracto gastrointestinal y las reservas de energía.⁴³ Para influir en el circuito neuronal, los componentes bacterianos deben estar presentes en la circulación.⁴³ El lipopolisacárido, es un fragmento bacteriano que aumenta sus niveles plasmáticos después de comidas ricas en grasas que a través de su mensajero IL-1 β induce un estado inflamatorio crónico incluyendo una inflamación hipotalámica de bajo grado, la cual podría interferir en la regulación a largo plazo del metabolismo energético a través del aumento de la producción de endocannabinoides, como la anandamida.⁴³ Estos mediadores se han encontrado elevados en el hipotálamo de roedores obesos y se caracterizan por sus efectos orexigénicos al activar

los receptores cannabinoides CB1 expresados en terminales inhibidores presinápticos GABA en neuronas NPY/AgRP, las cuales son neuronas del núcleo arqueado hipotalámico que sintetizan neuropéptido tirosina orexigénica (NPY) y la proteína relacionada con agutí (AgRP), los cuales por su acción GABAérgica inhiben las neuronas glutamatérgicas que expresan proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arqueado hipotalámico, inhibiendo así la vía de la saciedad de la melanocortina y promoviendo a su vez la ingesta de alimentos.⁴³

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad representan un problema creciente para la salud.⁷ La obesidad es una enfermedad crónica prevalente tanto en países desarrollados como en países en vía de desarrollo y que afecta a adultos y a niños por igual.⁷ Actualmente, es tan común esta enfermedad que ha desplazado otros problemas de salud pública, como por ejemplo la desnutrición y las enfermedades infecciosas, y se ha convertido en uno de los contribuyentes más importantes a la mala salud.⁷

La obesidad se define como la presencia de un exceso de grasa corporal como tejido adiposo y es causada en principio por un desequilibrio energético crónico en el que la ingesta de energía excede el gasto energético o secundaria a enfermedades genéticas, hipotalámicas, iatrogénicas o endocrinas.⁴⁴

Asimismo, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública ya que está ligada con el aumento de la morbilidad y la mortalidad, y a su vez con el aumento del riesgo de desarrollar enfermedades como hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, vasculopatía cerebral, litiasis de la vesícula biliar, artropatía, policitosis ovárica, síndrome de apnea del sueño y algunas neoplasias.⁴⁵

Según la OMS, a partir del año 1980 la obesidad en el mundo ha aumentado su prevalencia y para el año 2014 se identificó en el mundo una prevalencia del sobrepeso del 39% en mayores de 18 años y de obesidad del 13%.⁹ En Colombia, según la ENSIN, para el año 2015 se identificó una prevalencia

de exceso de peso en hombres del 52,8 % y en mujeres del 59,6 % y de obesidad del 18,7 % en adultos, mostrando un incremento con respecto a la ENSIN del 2010.¹⁰

Como se ha mencionado anteriormente, una de las herramientas para diagnosticar el sobrepeso y la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso expresado en kilogramos (Kg) entre el cuadrado de la estatura expresada en metros.⁷ el IMC sirve para estimar la cantidad de grasa corporal que tiene una persona, y el valor obtenido clasifica al individuo según unos rangos ya establecidos de acuerdo con los siguientes valores: menor a 18 kg/m² indica desnutrición, entre 18 y 25 kg/m² indica peso ideal, entre 25,0 y 29,9 kg/m² indica sobrepeso y un valor mayor o igual 30 kg/m² indica obesidad.⁷

Existen otras herramientas que ayudan a cuantificar el tejido adiposo subcutáneo mediante técnicas de imagen, como la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC), que son muy precisas, pero tienen un elevado costo.⁶ Esta limitación hace que otras herramientas menos precisas sean utilizadas con mayor frecuencia, como lo son las medidas antropométricas.⁶

El desarrollo del sobrepeso y obesidad se debe a una combinación de factores de predisposición hereditaria y el estilo de vida del individuo.⁷ La ingesta abundante de alimentos con alta densidad energética, como las grasas y los carbohidratos, son el principal factor de riesgo para desarrollar obesidad; asimismo, un aumento en la conducta sedentaria o una baja actividad física.⁷ Por otro lado, se ha planteado una relación con el microbioma intestinal y el desarrollo de sobrepeso y obesidad, siendo este último un nuevo factor en estudio predisponente para desarrollar sobrepeso y obesidad.

Factores que alteran el microbioma y se relacionan con el sobrepeso y la obesidad

Como se mostró antes, se han identificado algunos posibles mecanismos mediante los cuales el microbioma intestinal puede estar relacionado con el desarrollo de sobrepeso y obesidad. A

continuación, se describirán algunos factores que al modificar el microbioma pueden aumentar el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad.

Uno de los factores que pueden generar cambios en la composición del microbioma intestinal es la actividad física.⁴⁶ La relación entre la actividad física y los cambios en la diversidad del microbioma intestinal, se ha planteado mediante un estudio que analizó el microbiota fecal de individuos con diferentes niveles de resistencia física y con dietas comparables. Sin embargo, la relación precisa entre el microbioma intestinal y la actividad física aún no se ha logrado comprender.⁴⁶

Se relacionó la diferencia en la resistencia física con un aumento en la producción de butirato, lo que probablemente se debía a un aumento en los géneros bacterianos Clostridiales, Roseburia, Lachnospiraceae y Erysipelotrichaceae; y a un aumento en los genes relacionados con las quimiotaxis bacterianas y la disminución de las vías biosintéticas de LPS. De igual manera, se identificó una mayor biosíntesis de LPS en aquellos individuos con menor resistencia física.⁴¹

Otros estudios sugieren que existe una relación significativa entre las intervenciones médicas, por ejemplo, la cesárea, con cambios en la composición del microbioma y el desarrollo del sobrepeso y la obesidad.^{30,47} La evidencia reporta que el microbioma intestinal de los bebés nacidos a través de cesárea presenta una alteración en su composición a diferencia del parto por vía vaginal, la cesárea impide la exposición directa y el contacto con el microbioma materno.⁴⁸ El parto por vía vaginal traduce una mayor prevalencia de comunidades microbianas como Klebsiella, Enterococos y Clostridium.⁴⁸ Así mismo, el crecimiento de los géneros bacterianos como Bacteroides, Prevotella y Bifidobacterium, denominados microorganismos anti obesidad, y potencialmente beneficiosos, se ven disminuidos.⁴⁸

Por otro lado, el uso de terapia farmacológica con antibióticos de amplio espectro se ha relacionado con alteraciones sobre el microbioma intestinal en estudios con ratones obesos. Se ha planteado

alteraciones metabólicas y cambios en los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. Además, se ha encontrado que el uso de tratamientos con vancomicina puede incrementar la abundancia de *Akkermansia muciniphila* en roedores, produciendo alteraciones en la incidencia de patologías y en un aumento de los niveles plasmáticos de LPS) y la inflamación del TA.⁴⁹

Igualmente, el uso de probióticos se ha reconocido como un factor que altera el microbioma intestinal mediante bacterias que producen una amplia gama de ácidos grasos importantes para la salud. Algunas bifidobacterias, como las que producen ácido linoleico conjugado (CLA), tienen una composición similar a la de ácidos grasos en el hígado y el tejido adiposo. Además, generan AGCC mediante la fermentación de carbohidratos de la dieta del huésped y ayudan a digerir componentes que normalmente no pueden ser digeridos.⁵⁰

Metodología

La metodología de la presente investigación es una revisión de la literatura. Esta utilizará materiales publicados para realizar un examen reciente de información y así cubrir una amplia gama de temas en varios niveles de integridad basados en un análisis para proporcionar una descripción certera, clara, concisa y fidedigna sobre los resultados de investigaciones sobre el tema de interés en nuestra investigación. Asimismo, reconociendo qué otros estudios han sido publicados, cómo lo han hecho y qué han aportado.⁵¹ Conviene mencionar, que las investigaciones adscritas bajo este tipo de investigación son clasificadas como investigaciones secundarias debido a que se revisan publicaciones de investigaciones primarias.

De la misma manera, la revisión de literatura buscará identificar qué aportes se han logrado anteriormente, permitiendo así la consolidación, construcción y capacidad de síntesis adecuada del tema, evitando duplicaciones, omisiones o lagunas que obstaculicen un entendimiento formal de la temática a tratar.⁵¹

En ese contexto, la revisión de la literatura se diferencia de otros tipos de revisiones como la sistemática y el metaanálisis, pues la revisión sistemática busca reunir todo el conocimiento sobre un área temática, adhiriéndose a las pautas proporcionadas por la Colaboración Cochrane o el *NHS Center for Reviews and Dissemination*, estableciendo como objetivo una búsqueda exhaustiva y completa, evaluando la calidad de los artículos revisados. En contraste, la revisión de literatura puede o no incluir una búsqueda exhaustiva y no refiere como imprescindible incluir una evaluación de calidad.⁵¹ Con respecto a las diferencias con la revisión de metaanálisis, esta es una técnica que combina estadísticamente los resultados de estudios cuantitativos para identificar un efecto más preciso. Su evaluación puede determinar criterios de inclusión y exclusión y un análisis de sensibilidad con un análisis numérico de medidas, a diferencia de la revisión de literatura que puede extraer información relevante de estudios cualitativos de literatura proporcionando un componente significativo para incorporar a una teoría existente o derivar a una nueva.⁵¹

La búsqueda de la información se realizó en PubMed, que es una herramienta de búsqueda de acceso libre y especializada en ciencias de la salud, de Medline de la Biblioteca nacional de medicina de los Estados Unidos. PubMed permite realizar una búsqueda por medio del tesauro Medical Subjects Headings (MeSH).⁵² Asimismo, se buscaron documentos en EMBASE, que es una base de datos bibliográficos con predominio en contenido de biomedicina y farmacología de la editorial Elsevier. El tesauro de esta base de datos es el Emtree.⁵³ Los artículos a revisar debían estar en inglés y español, con fechas de publicaciones desde el año 2000 hasta la actualidad y a los que se pueda acceder de forma gratuita o mediante los servicios de la Biblioteca de la Universidad El Bosque.

De acuerdo con el problema planteado, la herramienta PICO que hemos construido, se observa en la Tabla 1 en la que se enlista los términos que se utilizaron en la búsqueda de información en la base de datos para la elaboración del documento.

Tabla 1 Herramienta PICO

Pacientes	Intervención	Comparador	Ocurrencia
Población desde 2 años hasta 85 años	Factores que modifican el microbioma intestinal: <ul style="list-style-type: none"> • Actividad física • Antibióticos • Probióticos • Vía del parto • Alimentación • Hormonas • Higiene 		<ul style="list-style-type: none"> • Sobrepeso • Obesidad

Los algoritmos de búsqueda incluyeron unos conectores booleanos y unas formas específicas para anidar los términos de búsqueda. La búsqueda se hizo en PubMed según los siguientes términos y con este algoritmo: (gut microbiome [Title/Abstract]) AND ((Overweight [Title/Abstract]) OR (Obesity [Title/Abstract])).

En la base de datos de Embase la búsqueda se realizó con el siguiente algoritmo: (gut microbiome [Title/Abstract]) AND ((Overweight [Title/Abstract]) OR (Obesity [Title/Abstract]))

Los artículos que se incluyeron en la revisión debían cumplir con los criterios de elegibilidad listados en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">- Estudios experimentales y observacionales en humanos.- Niños desde 2 años, adultos y adultos mayores hasta los 85 años	<ul style="list-style-type: none">- Estudios que no correlacionen los factores que modifiquen el microbioma intestinal humano con el sobrepeso y la obesidad.- Estudios realizados en animales- Estudios que incluyan pacientes con sobrepeso u obesidad secundarias a otras patologías.

Después de realizar la búsqueda se compararon los documentos encontrados en cada base de datos y se eliminaron los duplicados. Luego, se realizó una primera lectura de los títulos de los artículos para descartar los que no sirven por el tema trabajado o por el tipo de documento (cartas al editor, editoriales, revisiones sistémicas, etc.). A continuación, se hizo una segunda lectura de títulos y resúmenes para identificar los documentos que parecen cumplir con los criterios de elegibilidad. Posteriormente, se llevó a cabo una búsqueda de los textos completos de los artículos preseleccionados. Estos se leyeron en su totalidad y se identificaron los que cumplen con los criterios de elegibilidad. Cada una de las lecturas nombradas anteriormente de los documentos escogidos fue realizada por dos estudiantes, quienes revisaron cada documento de manera independiente para luego consolidar los resultados entre ambos.

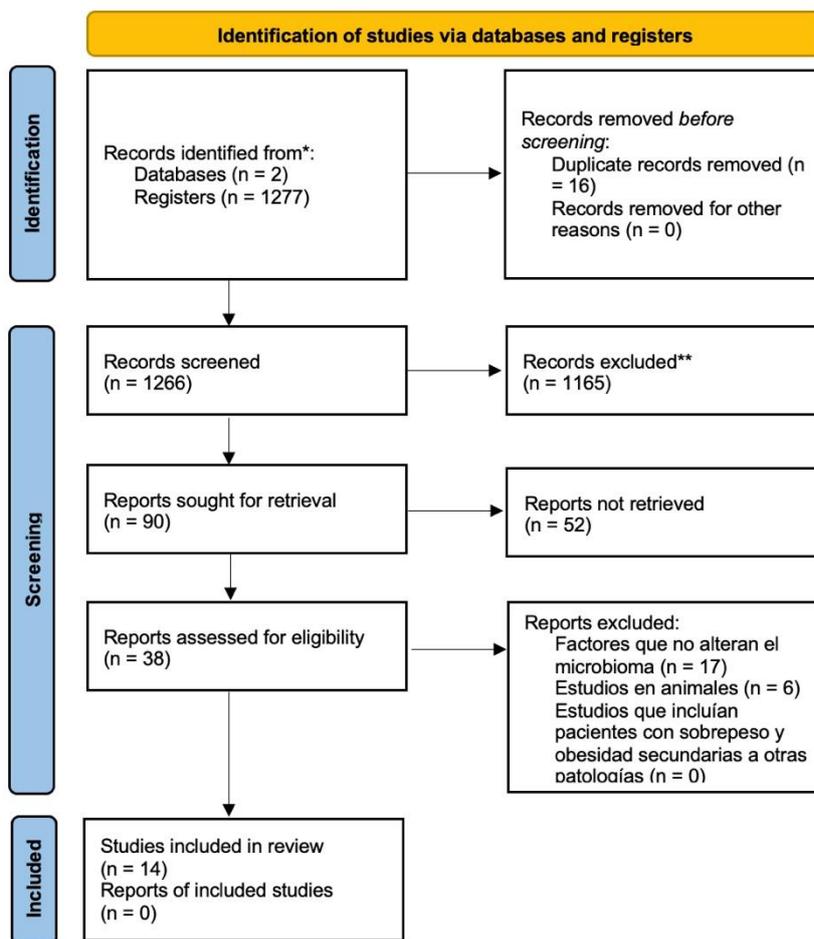
Para la extracción de la información se creó una matriz que incluye las siguientes categorías: título, identificación del estudio, tipo de estudio, número de participantes, descripción de la población y resultados, herramienta PICO, resultados y observaciones. (Anexo 1). Para los criterios de

elegibilidad se extrajo la información sobre los factores que modifican el microbioma intestinal humano y su relación con el sobrepeso y la obesidad, de acuerdo con las categorías planteadas en la Tabla 1 y se adiciono otras que puedan surgir en la investigación. La información de cada uno de los pasos anteriores se recogió en archivos del programa Microsoft Excel.

Resultados

Al realizar la búsqueda en las bases de datos se identificaron 1261 artículos de los cuales se seleccionaron 38, de los cuales finalmente 14 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad.

(Gráfica 1)



Gráfica 1. Búsqueda y selección de artículos

Sobre los datos generales de los estudios incluidos en la revisión (Tabla 3), con respecto al año de publicación, la mayoría de los artículos seleccionados (12/14) pertenecen a los años 2019-2021. Los tipos de diseño de estudio más frecuente fueron cohorte prospectivo (4/14) seguido del tipo

observacional transversal (3/14). Sobre los tamaños de muestra (2/14) artículos tienen más de 1000 participantes, seguido de estudios (8/14) con más de 50 pacientes.

La mayoría de los estudios se realizaron en Estados Unidos (4/14), seguido de Canadá, España y Alemania (cada uno de estos países con 2). Todos los estudios tenían una evaluación inicial del microbioma intestinal y una final en la que se valoraban los cambios en la composición microbiana influenciados por el factor estudiado. Por otro lado, las poblaciones de cada uno de los artículos seleccionados se obtuvieron en su mayoría de hospitales universitarios y clínicas (6/14), seguido de ensayos clínicos y estudios previos (5/14), siendo los menos frecuentes los tomados de bases de datos y los voluntarios (3/14).

La población más estudiada fue de adultos (9/14), seguida de niños y adultos jóvenes (5/14). De igual manera, la mayoría de las poblaciones que utilizaron los estudios seleccionados en esta revisión utilizaron pacientes con índices de masa corporal que determinan sobrepeso y obesidad (11/14), siendo menos representativo las poblaciones con índices de masa corporal en rangos de normalidad o indeterminado (3/14). Sobre el sexo las poblaciones, el más frecuente fue el masculino (6/14).

Tabla 3. Datos generales de los estudios incluidos

Autor. año	Tipo de estudio	n	País	Descripción de la población
Dong et al. 2020 ⁵⁴	Estudio experimental aleatorizado	131	EUA	Pacientes de un hospital público de primer nivel, con edades entre 20 a 75 años y un IMC de 27 a 40 kg/m ² . El 75 % de los participantes eran hombres, no fumadores y con hábitos alimenticios estables durante mínimo 6 meses.
Shin et al. 2020 ⁵⁵	Estudio observacional transversal	46	Corea del Sur	Pacientes de un hospital universitario, con edades entre 5 a 13 años con IMC entre 15 a 26 kg/m ² . El 100 % de los participantes eran hombres sin consumo previo de antibióticos/probióticos/esteroides, ni que hayan tenido diarrea, infecciones agudas o enfermedades crónicas.
Forbes et al. 2018 ⁵⁶	Estudio de cohorte prospectivo	1087	Canadá	Pacientes extraídos de la base de datos de nacimiento CHILDB, no se discrimina el IMC, pero fueron analizados desde su nacimiento hasta los 12 meses de edad. El 53% eran de sexo masculino. Además, que hayan tenido un parto a término y estuvieran completamente sanos.
Belkova et al. 2019 ⁵⁷	Estudio experimental	18	Rusia	Pacientes de una clínica de investigación, menores de 15 años con IMC de 23 a 33 kg/m ² . El 100% eran de sexo masculino, parto sin complicaciones y sin consumo de pre y/o probióticos, antibióticos o tenido enfermedades infecciosas intestinales.
Assmann et al. 2020. ⁵⁸	Estudio aleatorizado o cruzado	103	España	Pacientes de centro de investigaciones universitario, 78 sujetos con obesidad y 25 individuos eutróficos con edades entre 46 a 56 años con IMC de ≤ 40 kg/m ² . Se descartaron uso de medicamentos que afecten el peso corporal.
Cuevas-sierra et al. 2021. ⁵⁹	Estudio controlado aleatorizado	179	España	Participantes de ensayo clínico previo, con edades entre los 45 años con IMC de 25 a 40 kg/m ² . El 69% eran de sexo femenino. Se descartaron antecedentes de enfermedad metabólica o cardiovascular, estado de embarazo y uso de medicamentos que afecten el peso corporal o los niveles de lípidos/glucosa y uso de antibióticos.
Kahleova et al. 2020 ⁶⁰	Estudio aleatorizado	168	EUA	Voluntarios se reclutaron a través de anuncios y volantes, de edades entre los 25 a 75 años con IMC de 28 a 40 kg/m ² . El 85% eran de sexo femenino. Se descartaron enfermedades metabólicas, tabaquismo, abuso de sustancias, estado de embarazo y consumo de dieta vegana.
Damms Machado et al. 2015 ⁶¹	Estudio de cohorte prospectivo	10	Alemania	Pacientes de ensayo clínico previo, con edades entre 48 a 51 años y IMC de 40 a 41 kg/m ² . El 100% eran de sexo femenino, similar pérdida de peso y edad. Se descartaron antecedentes de diabetes.

Khanh Vu et al. 2020 ⁶²	Estudio de cohorte prospectivo	1667	Canadá	Pacientes de la base de datos CHILD, edades entre 1 a 3 años nacidos a término y con un parto sin complicaciones, donde no discriminan el tipo de sexo predominante.
Ruixin Liu et al. 2017 ⁶³	Estudio observacional transversal	151	China	Pacientes del Hospital Ruijin, con edades entre 23 a 27 años e IMC de 20 a 41 kg/m ² . No discriminan por sexo a la población. Se establecieron controles de exclusión como hipertensión, alteración de la regulación de la glucosa, diabetes mellitus, antecedentes de obesidad, enfermedad y cirugía gastrointestinales en los 5 años anteriores al reclutamiento; y función hepática y renal anormal, y niveles de lípidos en sangre.
Medawar et al. 2021 ⁶⁴	Estudio observacional transversal	27	Alemania	Pacientes de un estudio previo, con edades entre 21 a 36 años e IMC de 25 a 31 kg/m ² . El 66 % eran de sexo masculino y que no consumieran una dieta vegana, vegetariana, libre de gluten, libres de lactosa, y alergia a alimentos.
Jones et al. 2019 ⁶⁵	Longitudinal observacional	52	EUA	Pacientes de un ensayo clínico previo, con edades entre 12 a 19 años con IMC mayor o igual a 30 kg/m ² . El 55.7% eran de sexo masculino, se excluyeron pacientes con diagnósticos de diabetes, pérdida previa de peso, historia de enfermedad renal, enfermedades del tracto gastrointestinal, cursando con embarazo, fumadores activos, consumidores de alcohol y enfermedades cognitivas.
Meslier et al. 2020 ⁶⁶	Longitudinal observacional	82	Italia	Participantes de un ensayo previo, con edades entre 31 a 55 años con IMC de 26 a 35 kg/m ² . El 52% eran de sexo femenino, se descartaron aquellos que no cumplieran con condiciones médicas y estilo de vida adecuados.
Kahleova et al. 2021 ⁶⁷	Estudio aleatorizado o cruzado	62	EUA	Pacientes del hospital Georgetown MedStar, con edades entre los 30 a 76 años y con IMC de 28 a 40 kg/m ² . El 77% eran de sexo femenino, se excluyeron pacientes con enfermedades metabólicas de base, embarazadas y aquellos que consumirán una dieta vegana o mediterránea.

EUA: (Estados Unidos de América), IMC: (Índice de Masa Corporal), CHILD (Desarrollo longitudinal canadiense de bebés sanos)

Los resultados obtenidos sobre los factores que modifican el microbioma, el cambio en estructura del nicho bacteriano intestinal y su relación con el sobrepeso y obesidad se describen a continuación (Tabla 4). Sobre los factores que modifican el microbioma la mayoría de los estudios investigaron el factor alimentación (11/14), seguido de los que estudiaron las intervenciones quirúrgicas (3/14) y uno que estudió la vía del parto.

Alimentación

El factor principal identificado en esta revisión fue el de alimentación con un total de 10/14 artículos seleccionados⁵⁴⁻⁶³. La mayoría de los estudios (8/10) evaluaron los cambios del uso de una dieta comparada con el uso de otra. Las dietas caracterizadas en alto en contenido proteico, bajo contenido de lípidos y bajo contenido en carbohidratos fueron las de elección para los artículos seleccionados, asimismo se estudió la dieta mediterránea y la dieta vegana^{62,63}. Otros 2/10 artículos estudian el uso de leche materna comparado con leche complementaria en lactantes y precisan los cambios que producen en el microbioma intestinal el uso de cada una de estas dietas^{56,57}. Por otro lado, el tiempo de exposición que predominan los estudios en la categoría de alimentación es de intervalos de tiempo mayores de 3 meses, 6/10^{57,63}.

Tabla 4. Factores que modifican el microbioma y su relación con el sobrepeso o la obesidad

Autor y año	Exposición	Cambio del microbioma intestinal	Relación entre el cambio en el microbioma el sobrepeso y obesidad
Alimentación			
Dong et al. 2020 ⁵⁴	Se asignaron al azar a los pacientes entre una DAP y DPN. Ambas dietas se implementaron en dos fases: sin restricción calórica durante 2 semanas y luego con un déficit de 500 calorías de su tasa metabólica calculada durante 6 semanas.	La diversidad alfa de los sujetos DAP aumentó significativamente en comparación con el grupo de dieta control DPN. La diversidad beta demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en la composición microbiana entre los grupos DAP y DPN.	Se evidenció un aumento significativo en la diversidad y composición microbiana en los participantes obesos con DAP en comparación con los DPN. Ambas dietas indujeron cambios taxonómicos, como el enriquecimiento de Akkermansia spp. y Bifidobacterium spp., los cuales han demostrado efectos beneficiosos sobre el sobrepeso y la obesidad al disminuir la adiposidad. Además, en los sujetos DAP disminuyó el género Prevotella, el cual se ha asociado a un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad.
Shin et al. 2020 ⁵⁵	Los participantes tanto obesos como de peso normal, recibieron capacitación específica de un dietista para describir de manera adecuada todos los alimentos y las cantidades consumidas. Los participantes anotaron todo lo que comieron y bebieron durante 3 días: 2 días de semana y 1 día de fin de semana.	Se observó una mayor abundancia de comunidades microbianas relacionadas con el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos en niños con peso normal que en niños obesos.	Se encontró una diferencia significativa en la composición microbiana entre los grupos de peso normal y obesos. La abundancia relativa del filo Bacteroidetes disminuyó significativamente en niños obesos. La relación Firmicutes - Bacteroidetes fue significativamente elevada en niños obesos. La diversidad beta mostró una diferencia estadísticamente significativa entre niños con peso normal y niños obesos a nivel de género.
Forbes et al. 2018 ⁵⁶	Las madres de los niños participantes completaron cuestionarios a los 3, 6 y 12 meses después del parto, informando sobre la lactancia materna y la introducción de fórmula y alimentos complementarios. Además, utilizando datos del hospital se indagó si habían recibido leche de fórmula antes del alta hospitalaria.	La abundancia relativa de Bifidobacteriaceae fue menor en los expuestos a la fórmula en el hospital respecto a los lactantes exclusivos. La abundancia relativa de Actinobacteria y Proteobacteria fue más alta en amamantados exclusivamente que en los no amamantados. La riqueza y la diversidad fueron más bajas en los amamantados a los 12 meses y más altas entre los destetados antes de los 6 meses. Lachnospiraceae, Ruminococcaceae y Porphyromonadaceae se enriquecieron en los no amamantados a los 12 meses.	El aumento de la lactancia materna se asoció con aumento de la abundancia relativa de Bifidobacteriaceae y Enterobacteriaceae y la disminución de la abundancia relativa de Lachnospiraceae, Veillonellaceae y Ruminococcaceae. Una mayor abundancia relativa de Lachnospiraceae, al igual que una mayor riqueza y diversidad del microbioma intestinal, se asocian con un mayor riesgo de sobrepeso. La alimentación con fórmula estimula los cambios en el microbioma asociados con el sobrepeso, mientras que otros alimentos complementarios no lo hacen.

Belkova et al. 2019 ⁵⁷	Se tomaron muestras fecales de los adolescentes con obesidad y peso normal y se dividieron en dos subgrupos según duración de lactancia materna (> o < a 3 meses) que tuvieron al nacer.	La cantidad de Actinobacteria y Bifidobacterium era menor en adolescentes obesos. La diversidad alfa evidenció una cantidad menor de filotipos en obesos. La diversidad de filotipos: Enterobacterias, Prevotella y Bacteroides coprocola, era menor tanto en obesos como en adolescentes de peso normal, que lactaron por menos de 3 meses.	La reducción de Actinobacteria –Bifidobacterium debido a la disminución de Bifidobacterias indica un estado disbiótico el cual se presentó en los adolescentes con obesidad. Además, en este mismo grupo se evidenció una disminución en la abundancia de filotipos de Bacteroidetes y variaciones significativas entre los filos a nivel de especie de Firmicutes en comparación a los adolescentes de peso normal.
Assmann et al. 2020 ⁵⁸	El estudio caracterizó la expresión del microRNA y de las especies del intestino de los participantes. Se usó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia sobre consumo de alimentos validado para evaluar consumo de 137 alimentos durante el año anterior. La ingesta de nutrientes y energía se calculó con un programa informático. El nivel de actividad física se estimó mediante una prueba validado. El volumen de actividad se expresó en equivalentes metabólicos (MET, kcal/kg/h).	Catorce de estos miARN se asociaron significativamente con cuatro especies bacterianas (<i>Dorea longicatena</i> , <i>Banasiella intestinihominis</i> , <i>Bacteroides eggerthii</i> y <i>Haemophilus parainfluenzae</i>). Estas bacterias están correlacionadas con miRNAs por lo que se asocian a vías relacionadas con la obesidad y procesos metabólicos, incluyendo el recambio de carbohidratos y lípidos, vías de señalización endocrinas e inflamatorias.	Los genes diana de los miARN están asociados con las cuatro especies bacterianas <i>H. parainfluenzae</i> , <i>D. longicatena</i> , <i>B. intestinihominis</i> y <i>B. eggerthii</i> relacionadas con la obesidad ya que participan en la degradación de ácidos grasos, la absorción de minerales, la digestión y absorción de carbohidratos, la vía de señalización de la insulina y el metabolismo de los glicerolípidos.
Cuevas-Sierra et al. 2021 ⁵⁹	Los participantes fueron asignados al azar durante 4 meses a dos dietas: DAP y DBG, ambas dietas hipocalóricas. Además, recibieron capacitación sobre tamaño de porción, horario de comida y tipos de cocción. Para estudiar los cambios del microbioma intestinal los participantes se dividieron en 4 grupos: hombres DAP, mujeres DAP, hombres DBG, mujeres DBG.	La diversidad alfa solo aumentó en hombres DBG. En hombres DAP disminuyó la abundancia relativa de: Negativicutes, Dielma, Selenomonadales y Dielma fastidiosa. En hombres DBG incrementó la abundancia relativa de Lactobacillales, Bacilli, Christensenellaceae, Peptococcaceae, Streptococcaceae, Duncaniella dubosii y Roseburia. En mujeres DAP aumentó la abundancia relativa de la especie <i>Ruthenibacterium lactatiformans</i> . En mujeres DBG disminuyó la abundancia	Los 4 grupos perdieron peso de manera similar. Sin embargo, los cambios en el microbioma intestinal debido a la pérdida de peso de los participantes se relacionaron directamente con la dieta y el sexo ya que no hubo cambios comunes entre los 4 grupos estudiados. En conclusión, hombres y mujeres podrían beneficiarse diferencialmente de las DAP o DBG.

Kahleova et al. 2020 ⁶⁰	Las participantes se dividieron en dos grupos: al primer grupo se le pidió llevar una dieta vegana baja en grasa (ingesta diaria de 20 a 30 g) con suplementación de vitamina B12. El otro grupo se le pidió que mantuviera su dieta actual. Se realizaron instrucciones dietéticas semanales. Las pacientes completaron registro dietético por 3 días al inicio y nuevamente al cumplir 16 semanas.	relativa de <i>Bacteroides clarus</i> y <i>Erysipelothrix inopinata</i> . La diversidad alfa no se modificó en el grupo vegano y aumentó en el grupo control. La proporción de Firmicutes a Bacteroidetes no cambió significativamente en ninguno de los grupos. La abundancia relativa de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> aumentó en el grupo vegano y la abundancia relativa de <i>Bacteroides fragilis</i> disminuyó en este mismo grupo.	Los cambios en la diversidad alfa se correlacionaron positivamente con cambios en el peso corporal. La relación Bacteroidetes – Firmicutes no obtuvo mayor relación con el peso corporal, mientras que la reducción en la abundancia relativa de <i>Bacteroides fragilis</i> que se observó en el grupo vegano se relacionó con una mayor pérdida de peso corporal, masa magra y grasa visceral y un aumento de la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, los cambios en la abundancia de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> no tuvieron asociación con los cambios en el peso corporal.
Jones et al. 2019 ⁶⁵	Por medio de 2 estudios previos aleatorizados se analizaron los perfiles microbianos intestinales de pacientes adolescentes obesos para así poder compararlos y determinar cómo una alta ingesta de fructosa y sus macronutrientes se asocia a la abundancia de ciertas bacterias intestinales.	Se encontró que los géneros <i>Eubacteria (eubacterium eligens)</i> y <i>Streptococcus (streptococcus thermophilus)</i> se asociaron inversamente con la ingesta de fructosa en la dieta, adicionalmente los géneros bacterianos más abundantes en los pacientes sanos del estudio fueron los del grupo <i>prevotella</i> y <i>bacteroides</i> los cuales asocian a un alto consumo de carbohidratos, proteínas y grasa. No se evidenciaron asociaciones significativas entre otros grupos de géneros bacterianos relacionados a la dieta de los examinados.	Los resultados del estudio no encontraron una relación significativa en el cambio del microbioma que esté relacionado con el sobrepeso y la obesidad. Se encontró un aumento de géneros bacterianos asociados a un alto consumo de carbohidratos – grasas, y una disminución de bacterias beneficiosas para el metabolismo de dichos carbohidratos.
Meslier et al. 2020 ⁶⁶	Se estudiaron los perfiles metabólicos de sujetos con sobrepeso y obesidad que se dividieron en dos grupos, el primer grupo MedD se le sometió a la dieta mediterránea y al grupo ConD a una dieta isocalórica, cada uno en un intervalo de tiempo de 8 semanas.	Las especies <i>Ruthenibacterium lactatiformans</i> , <i>Flavonifractorplautii</i> , <i>Parabacteroides merdae</i> , <i>Ruminococcus torques</i> y <i>Ruminococcus gnavus</i> se redujeron significativamente en el grupo MedD en comparación con el grupo ConD.	El estudio no identificó diferencias significativas en las medidas antropométricas. Sin embargo, en el grupo MedD se demostró una reducción significativa de los niveles del colesterol plasmático total y el colesterol de proteínas de alta densidad.

Kahleova et al. 2021 ⁶⁷	Se estudió la composición del microbioma intestinal en pacientes con sobrepeso y obesidad que se dividieron en dos grupos. A uno se le dio una dieta mediterránea y al otro una dieta vegana baja en grasa durante 16 semanas con 4 semanas de reposo.	La diversidad microbiana se vio disminuida en ambas dietas. La abundancia relativa de Bacteroidetes disminuyó y Eubacteria aumentó en ambas dietas. La abundancia relativa de Bacteriodes fragilis disminuyó en la dieta mediterránea. La abundancia relativa de Lachnospiraceae aumentó, la abundancia Firmicutes, Bacteroidetes aumentó y las bacterias productoras de butirato disminuyeron en la dieta mediterránea.	La dieta vegana baja en grasas condujo a una mayor pérdida de peso en comparación con una dieta mediterránea. Se explica que los cambios en el peso corporal se correlacionan positivamente con los cambios en el aumento relativo de Firmicutes tanto en la dieta mediterránea como en la dieta vegana baja en grasa. Además, de una disminución de Bacteroidetes y aumento de Eubacteria de ambas dietas.
Intervención quirúrgica			
Damms Machado et al. 2015 ⁶¹	Se estudió la composición del microbioma intestinal en pacientes obesos, y se separaron en dos grupos por intervención. El primer grupo fue sometido a una gastrectomía en manga por laparoscopia y el segundo grupo fue sometido a una dieta diaria de 800 Kcal, rica en proteínas y baja en grasa, durante un periodo de 6 meses.	Tanto la intervención quirúrgica como la dieta dieron como resultado cambios en Bacteroidetes -Firmicutes. El grupo de la intervención quirúrgica resultó en un aumento de Bacteroidetes y una disminución de Firmicutes y la intervención dietética resultó en una reducción de Bacteroidetes a favor de Firmicutes.	Se encontró que después de la intervención quirúrgica el potencial de reabsorción de energía del microbioma intestinal disminuyó, y aumentó durante la dieta baja en calorías esto en la relación de Bacteroidetes/Firmicutes. Adicionalmente, la intervención quirúrgica mejoró la composición del microbioma intestinal asociado a la obesidad hacia un fenotipo de microbioma delgado.
Ruixin Liu et al. 2017 ⁶³	Los participantes fueron expuestos a un estudio de asociación de metagenoma y perfil metabólico, esto con el fin de identificar las especies microbianas intestinales asociadas a la obesidad. Se comparó la intervención quirúrgica de pérdida de peso con individuos delgados y obesos.	Se identificaron especies microbianas intestinales asociadas a la obesidad como vinculadas a cambios en los metabolitos circulantes. La abundancia de Bacteriodes thetaiotaomicron, un comensal fermentador de glutamato disminuyó notablemente en individuos obesos y se correlacionó inversamente con la concentración sérica de glutamato.	El estudio encontró que la intervención de pérdida de peso mediante cirugía bariátrica revirtió parcialmente las alteraciones microbianas y metabólicas asociadas con la obesidad en individuos obesos, incluida la disminución de la abundancia de Bacteriodes. thetaiotaomicron y la concentración elevada de glutamato sérico.
Medawar et al. 2021 ⁶⁴	Se comparó la composición microbiana intestinal y la abundancia de géneros bacterianos en dos grupos de pacientes. Un grupo expuesto a una dieta occidental	Se encontró una proporción más alta de Firmicutes a Bacteroidetes en la muestra de la dieta occidental y que las familias Prevotellaceae y Fusobacteriaceae fueron	Reconocen que existen diferentes factores de confusión para identificar la influencia del microbioma, desde las horas en las que se toman las muestras fecales hasta el consumo de café y

rica en carbohidratos y lípidos, y otro grupo de pacientes que fueron sometidos a cirugía bariátrica.	más abundantes en pacientes después del procedimiento quirúrgicos.	que por tanto no se pudo encontrar una asociación significativa entre los cambios en el microbioma y la obesidad.
---	--	---

Vía del parto

Khanh Vu et al. 2020 ⁶²	Se tomaron muestras fecales de lactantes a los 3 y 12 meses de edad para determinar la composición del microbioma intestinal del lactante, metabolitos e IgA.	Se demostró que la vía de parto por cesárea favorece al aumento de Enterobacteriaceae y Bacteroidaceae, Veillonellaceae, C. difficile y el género Bifidobacterium.	Los resultados mostraron que después del parto por cesárea, y del trabajo de parto prolongado en un primer embarazo, existió un aumento de las familias bacterianas de Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae y de la colonización de Clostridiodes difficile en los lactantes con sobrepeso a los 3 meses de edad.
---	---	--	--

DAP: Dieta alta en proteínas; DPN: Dieta proteica normal; DBG: Dieta baja en grasas; MedD: Grupo en el cual se estudió la dieta mediterránea; ConD: Grupo en el cual se estudió una dieta isocalórica. Diversidad alfa: medición de la diversidad biológica a nivel local. Diversidad beta: medición de las diferencias entre las comunidades biológicas locales que hay en la región.

Sobre los cambios en el microbioma intestinal relacionados en el factor de alimentación en 3/10 artículos hubo un aumento de la diversidad alfa asociado a dietas altas en proteínas, en el consumo de una dieta baja en grasas y además en el de una dieta normal frente a una vegana^{54,59,60}. A su vez en 3/10 artículos encontraron un aumento del género de bacteroides asociado a trastornos en el metabolismo de los lípidos en pacientes obesos y al consumo de dietas con alta ingesta de fructosa^{55,57,65}. En otros 3/10 artículos se reportaron cambios en el género de bacteroides en el cual su disminución estuvo asociada al consumo de dieta mediterránea y en una dieta baja en grasa en mujeres^{59,67,68}. En 2/10 artículos encontraron que un aumento de género eubacterium asociado a disminución en la duración de la lactancia y uso de fórmula, así como también en el consumo de dieta vegana^{56,67} a diferencia de la clase de Actino-bacterias que se vio aumentada gracias a una lactancia completa y en 2/10 se evidenció disminución de este género asociada a alta ingesta de fructosa y en consumo de una dieta mediterránea^{65,68}.

En cuanto a la relación de los cambios en el microbioma intestinal y el sobrepeso y la obesidad, se evidenció en 3/10 de los artículos que tuvieron como exposición la alimentación que un aumento de firmicutes y una disminución de bacteroidetes se asocia con una mayor pérdida de peso^{55,57,70}. 2/10 concluyeron que una mayor riqueza y diversidad del microbioma intestinal, se asocian con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad^{54,56}.

Un artículo concluyó que genes diana de los microARN se relacionan con especies bacterianas que aumentan el riesgo de obesidad⁵⁸. Otro artículo concluyó que los cambios en el microbioma intestinal que generaron la pérdida de peso se relacionaron directamente con el tipo de dieta y el sexo, es decir que, hombres y mujeres se beneficiarían diferencialmente de dietas específicas.⁵⁹ Y otro concluyó que la reducción en la abundancia relativa de *Bacteroides fragilis* se relacionó con una mayor pérdida de peso corporal, masa magra y grasa visceral⁶⁰. Por último, 2/10 artículos no relacionan la pérdida de peso a los cambios en el microbioma intestinal^{65,66}.

Intervención quirúrgica

El segundo factor identificado en esta revisión fue el de intervención quirúrgica, con un total de 3/14 artículos seleccionados. Dentro de esta categoría se estudió el cambio que produce un procedimiento quirúrgico como la gastrectomía de manga, que fue la cirugía de elección en los tres artículos del factor de intervención quirúrgica contra el uso de dietas altas en kilocalorías y altas en carbohidratos y lípidos. Por otro lado, el tiempo de exposición para cada artículo dentro de esta categoría es de 6 meses.

Con respecto a los cambios más representativos en el microbioma intestinal, se observó el aumento de Bacteroides y la disminución de Firmicutes después de realizada la cirugía^{61,63}. 1/3 artículos que evaluaron el factor intervención quirúrgica concluyen que esta revirtió parcialmente las alteraciones microbianas asociadas con la obesidad, debido a un aumento de Bacteroidetes y una disminución de Firmicutes, lo que se relacionó con una menor captación de energía a nivel intestinal⁶¹. Un artículo no demostró relación entre los cambios en el microbioma intestinal y la obesidad⁶⁴.

Vía de parto

Sobre la vía del parto se identificó un artículo. Este investigó el cambio que sufre un individuo en su microbioma intestinal al nacer por cesárea contra el parto por vía vaginal, mediante los cambios microbianos del nicho intestinal obtenidos de muestras fecales a los 3 y 12 meses para determinar las especies microbianas intestinales, el tiempo de exposición fue de 12 meses⁶².

Dentro de los cambios en el microbioma se encuentra un aumento de eubacterias y bacteroides en pacientes que nacieron por medio de cesárea a diferencia de parto natural. Además, en cuanto a la vía de parto, el artículo seleccionado concluyó que el aumento en la relación Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae, y una mayor colonización de Clostridiodes difficile se relaciona con el desarrollo de sobrepeso en lactantes menores de 3 meses de edad⁶².

Discusión

En esta revisión de la literatura se logra en primera medida, describir cuales son los factores que modifican la composición del microbioma intestinal y su relación con el sobrepeso y la obesidad. Por otro lado, se logra consolidar los resultados de la búsqueda de información en la literatura médica y agrupar los diferentes factores externos que modifican el microbioma intestinal y están relacionados con el riesgo de sobrepeso y obesidad.

En la literatura médica se ha correlacionado el microbioma intestinal con la posibilidad de un individuo de padecer sobrepeso y obesidad^{14,15,30} y de igual manera se ha planteado que el microbioma intestinal de las personas obesas es más eficiente para extraer energía de la dieta en comparación con personas delgadas³⁵. De la misma forma, durante esta revisión de la literatura se identificó que existen diferentes factores externos que inducen cambios bacterianos intestinales y a su vez desarrollan cambios metabólicos en el individuo.

Durante esta revisión de la literatura se encuentra que el principal factor externo estudiado es la alimentación y cómo este afecta el nicho bacteriano, seguido del factor quirúrgico y por último el factor de vía de parto. Los estudios incluidos en la revisión muestran que estos factores externos inducen cambios en la población bacteriana intestinal y cómo estos contribuyen en un proceso obesogénico. Dentro del factor de alimentación, las dietas estudiadas fueron las hipocalóricas, mediterráneas, veganas y bajas en grasas y los estudios describen cómo estas modifican el microbioma intestinal y su relación con el sobrepeso y la obesidad^{40,41}. El tipo de alimentación y la cantidad de la misma afectan de forma directa la disponibilidad de energía de un individuo y de esta manera el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, se ha encontrado que el tipo de alimentación también afecta de forma directa el microbioma intestinal^{40,41}, y este a su vez contribuye con un estado obesogénico^{40,41}.

Dentro los principales cambios en el nicho bacteriano intestinal secundarios al factor externo de alimentación encontrados en esta revisión de la literatura se destaca una disminución de los

bacteroidetes secundario a una alta ingesta de grasas en la dieta⁵⁷. De la misma forma, esta disminución de bacteroidetes es respaldada en la literatura médica la cual muestra que una reducción relativa en la abundancia de bacteroidetes y un aumento de firmicutes están influenciados según la dieta de un individuo²⁰. También se encontró que un aumento de firmicutes y una disminución de bacteroidetes se asocia con una mayor pérdida de peso^{55,57,67}. Adicionalmente, se encuentra que la reducción de bacteroides fragilis se relacionó con una mayor pérdida de peso corporal⁶⁰. Lo que concuerda con lo descrito por algunos autores, los cuales concluyen que un aumento de Bacteroides se asocia con el aumento del IMC⁶⁹. Sin embargo, estos autores también exponen que al comparar la proporción de Bacteroidetes con Firmicutes se han encontrado resultados contradictorios respecto a su papel en desarrollo del sobrepeso y la obesidad debido a la diversidad y abundancia de familias, géneros, etc⁶⁹.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, existen muchos filos que a su vez contienen muchas familias en las cuales existen especies con funciones muy diferentes entre sí, por lo cual, existen muchas limitaciones a la hora de establecer relaciones entre la diversidad a nivel de taxones y el aumento de riesgo de sobrepeso y obesidad⁶⁹.

Por otro lado, uno de los resultados de esta revisión de la literatura es que existen cambios en las comunidades microbianas mostrando un aumento de la diversidad alfa secundario a una intervención alimentaria. Se encontró que un aumento en la diversidad alfa de los pacientes obesos tuvo relación con un mayor riesgo de padecer obesidad comparado con los grupos de peso normal⁶⁰. No obstante, otras investigaciones muestran que la diversidad alfa se encuentra disminuida en personas obesas y que no está asociado a cambios en el IMC del obeso, a diferencia de la diversidad beta la cual se ha asociado con un mayor riesgo de IMC obeso en comparación con IMC normal^{55,70,71}.

Por otro lado, el segundo factor revisado fue la intervención quirúrgica, donde se estudió el cambio que produce en el microbioma la implementación de la técnica quirúrgica gastrectomía de manga gástrica comparado con dietas altas en kilocalorías, lípidos y carbohidratos. Se encontró que posterior

a la intervención quirúrgica ocurrió un aumento de Bacteroides mientras que en las dietas altas kilocalorías, lípidos y carbohidratos ocurrió una disminución de Bacteroides⁶¹. Adicionalmente se encontró que la intervención quirúrgica revirtió parcialmente las alteraciones microbianas asociadas a la obesidad debido a la disminución de Firmicutes que a su vez disminuyen la captación de energía a nivel intestinal, beneficiando la pérdida de peso corporal ^{61,63}. Este resultado es opuesto al encontrado sobre el factor de alimentación donde los estudios describen que el aumento de firmicutes y la disminución de bacteroides contribuyen a la pérdida de peso. Esto muestra nuevamente las discrepancias en los resultados sobre la relación entre las características del microbioma y su relación con el sobrepeso y la obesidad debido a la diversidad de filos, familias, especies, etc⁶⁹.

El último factor encontrado fue la vía del parto, en el cual se evaluó la influencia del parto vaginal y el realizado por cesárea en los cambios de los microorganismos bacterianos y su relación con el sobrepeso y obesidad. Se encontró que el aumento de bacteroides en pacientes que nacen por cesárea se relacionó con el desarrollo de sobrepeso en lactantes menores de 3 meses de edad. De la misma forma, se identificó una mayor colonización de bacteroides en niños que nacen por cesárea, lo cual indica un mayor riesgo de sobrepeso comparado con aquellos que nacen por parto vaginal⁶². Otros autores han encontrado una asociación significativa entre la finalización del parto mediante cesárea y el desarrollo de sobrepeso y obesidad⁷².

En cuanto a las fortalezas del trabajo se logró identificar bibliografía medica que cumpliera con nuestros criterios de elegibilidad. De igual manera, nos permitió conocer que características específicas con respecto a la población bacteriana intestinal están relacionadas con el sobrepeso y obesidad y además correlacionar factores externos específicos que modifican el nicho bacteriano y como estas alteraciones en la población bacteriana puede están relacionada con el sobrepeso y la obesidad. Por otro lado, esta revisión de la literatura nos permitió conocer cómo se lleva a cabo una investigación y recopilar información de un tema novedoso como lo son las alteraciones del microbioma intestinal y su relación con el sobrepeso y la obesidad.

En cuanto a las limitaciones de esta revisión de la literatura, no encontramos una muestra significativa de artículos médicos sobre todo que estudiaran en población humana. Asimismo, los tamaños de las muestras de los artículos seleccionados en esta revisión en su mayoría no superaban los 200 pacientes. Por otro lado, no se encontraron estudios en Latinoamérica o en Colombia y se desconoce si los resultados basados en poblaciones de los países estudiados puedan ser aplicado a nuestro medio. Por último, identificamos como una limitación prevalente durante esta revisión de la literatura la abundante información que existe sobre el tema principal de este trabajo, pero estudiada en animales. De acuerdo con nuestros criterios de elegibilidad, un elemento para descartar fue que los artículos no hayan sido estudiados en población animal por lo cual redujo en gran medida la cantidad de información para estudiar e incluir en esta revisión.

En conclusión, logramos identificar que existen factores externos específicos que modifican la población bacteriana intestinal y como estos cambios se relacionan de forma directa con el metabolismo de un individuo y algunos de estos se relacionan con el sobrepeso y obesidad. De igual manera, logramos identificar qué factores externos específicos como lo son la alimentación, las intervenciones quirúrgicas y la vía del parto fueron los principales agentes externos estudiados en la literatura médica. Por último, recomendamos para futuras investigaciones médicas sobre la relación que se ha planteado de las alteraciones microbiana intestinales y su asociación con el desarrollo de sobrepeso y obesidad es investigar sobre los metabolitos bacterianos ya que en gran medida de la literatura médica los artículos están enfocadas en los productos del metabolismo y su relación en la captación de energía y asimismo establecer un grupo de familias bacterianas para correlacionar los resultados que existen acerca de esos microorganismos.

Bibliografía

1. Durack J, Lynch S V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med*. 2019;216(1):20.
2. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: Implications for obesity and diabetes. *Clin Chem*. 2013;59(4):617-28.
3. Fock KM, Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(S4):59–63.
4. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69.
5. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289(2):187–93.
6. Sekirov I, Russell S-L, Antunes L-C, Finlay B-B. Gut microbiota in health and disease. *Physio Rev*. 2010;90(3):859–904.
7. Pérez Miguelsanz M.J, Cabrera Parra W, Varela Moreiras G, Garaulet M. Distribución regional de la grasa corporal: Uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional. *Nutr. Hosp*. 2010;25(2):207-23.
8. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Tech Rep Ser*. 2015;(894):8-11.
9. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-23.

10. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2016 | FAO | 2016.
11. Ministerio de Salud y Protección Social, Prosperidad Social, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Universidad Nacional de Colombia. Encuesta Nacional de Situación Nutricional: Infografía Situación Nutricional 18 a 64 años 2015. Consultado en septiembre del año 2021.
12. Belavý DL, Möhlig M, Pfeiffer AF, Felsenberg D, Armbrrecht G. Preferential deposition of visceral adipose tissue occurs due to physical inactivity. *Int J Obes.* 2014;38(11):1478–80.
13. Cominato L, Di Biagio GF, Lellis D, Franco RR, Mancini MC, de Melo ME. Obesity Prevention: Strategies and Challenges in Latin America. *Curr Obes Rep.* NLM (Medline). 2018;7(2):97–104.
14. Bray GA, Bouchard C. Handbook of obesity: Clinical Applications. *Crc Pr.* 2004;(2):86-102.
15. Congreso de la República de Colombia. Ley 2120 del año 2021, por medio de la cual se adoptan medidas para fomentar entornos alimentarios saludables y prevenir enfermedades no transmisibles y se adoptan otras disposiciones. Boletín Oficial del Estado (30 de julio de 2021). Consultado en septiembre del año 2021.
16. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos G, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8(3):317–32.

17. Chen X, Sun H, Jiang F, Shen Y, Li X, Hu X, et al. Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing. *PeerJ*. 2020;8(1):e8317.
18. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*. 2015;22(4):658–68.
19. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nat*. 2012;488(7413):621–6.
20. Malo-Serrano M, Castillo N, Pajita D. Obesity in the world. *An. Fac Med*. 2017;78(2):173-8.
21. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009;1(6):6-14.
22. Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(6):983–93.
23. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Sci*. 2012;336(6086):1262–7.
24. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018;32(1):9-25.
25. Nieuwdorp M., Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroen*. 2014;146(6):1525–33.

26. Knight R, Callewaert C, Marotz C, Hyde ER, Debelius JW, McDonald D, et al. The microbiome and human biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017; 18:65–86.
27. Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, Chen J, Li H, Wu GD, et al. Archaea and Fungi of the Human Gut Microbiome: Correlations with Diet and Bacterial Residents. *PL On.* 2013;8(6)e66019.
28. Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y. Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbiol Immunol.* 2002;46(8):535–48.
29. Kim S-W, Suda W, Kim S, Oshima K, Fukuda S, Ohno H, et al. Robustness of Gut Microbiota of Healthy Adults in Response to Probiotic Intervention Revealed by High-Throughput Pyrosequencing. *DNA Res Publ Rep.* 2013;20(3):241.
30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nat.* 2006;444(7122):1027–1031.
31. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(34):13780-85.
32. Tong M, Li X, Wegener Parfrey L, et al. A modular organization of the human intestinal mucosal microbiota and its association with inflammatory bowel disease. *PL On.* 2013;8(11): e80702.

33. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res.* 2016;65(1):76-88.
34. Scher JU, Szcesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013;2:e01202
35. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep.* 2015;4(2):250.
36. Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science.* 2005;307(5717):1909–14.
37. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science.* 2013;341(6150):10.1126
38. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1031–64.
39. Wong JM, De Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(3):235–243
40. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenter.* 2010;26(1):5–11.
41. Serre CB de La, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol - Gastroint Liv Physiol.* 2010;299(2): G440.

42. Clemente-Postigo M, Oliva-Olivera W, Coin-Aragüez L, Ramos-Molina B, Giraldez-Perez RM, Lhamyani S, et al. Metabolic endotoxemia promotes adipose dysfunction and inflammation in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(2):E319–32
43. Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;13(1):11–25
44. Palou A, Bonet ML. Challenges in obesity research. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:144-153.
45. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med.* 2019;17(1):169.
46. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 2016;4(1):1–13.
47. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes.* 2011;35(4):522–9.
48. Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology.* 2018;114(2):103
49. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology.* 2010;156(11):3216–23.

50. Prados A, Gómez S, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp*. 2015; 31(1):10-18
51. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Heal Inf Libr J*. 2009;26(2):91–108.
52. Trueba-Gómez R, Estrada-Lorenzo JM. La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2010;11(2):49-63.
53. La base de datos EMBASE. *Atención Primaria*. 1999;24(6):372-6.
54. Dong TS, Luu K, Lagishetty V, et al. A High Protein Calorie Restriction Diet Alters the Gut Microbiome in Obesity. *Nutrients*. 2020;12(10):3221.
55. Shin S, Cho KY. Altered Gut Microbiota and Shift in *Bacteroidetes* between Young Obese and Normal-Weight Korean Children: A Cross-Sectional Observational Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6587136.
56. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, et al. Association of Exposure to Formula in the Hospital and Subsequent Infant Feeding Practices With Gut Microbiota and Risk of Overweight in the First Year of Life. *JAMA Pediatr*. 2018;172(7):e181161.
57. Belkova NL, Nemchenko UM, Pogodina AV, et al. Composition and Structure of Gut Microbiome in Adolescents with Obesity and Different Breastfeeding Duration. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(6):759-762.

58. Assmann TS, Cuevas-Sierra A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez JA. Comprehensive Analysis Reveals Novel Interactions between Circulating MicroRNAs and Gut Microbiota Composition in Human Obesity. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9509.
59. Cuevas-Sierra A, Romo-Hualde A, Aranaz P, et al. Diet- and sex-related changes of gut microbiota composition and functional profiles after 4 months of weight loss intervention. *Eur J Nutr.* 2021;60(6):3279-3301.
60. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, et al. Effects of a Low-Fat Vegan Diet on Gut Microbiota in Overweight Individuals and Relationships with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;12(10):2917.
61. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int.* 2015;2015:806248.
62. Vu K, Lou W, Tun HM, et al. From Birth to Overweight and Atopic Disease: Multiple and Common Pathways of the Infant Gut Microbiome. *Gastroenterology.* 2021;160(1):128-144.e10.
63. Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med.* 2017;23(7):859-868.
65. Medawar E, Haange SB, Rolle-Kampczyk U, et al. Gut microbiota link dietary fiber intake and short-chain fatty acid metabolism with eating behavior. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):500.

66. Meslier V, Laiola M, Roager HM, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*. 2020;69(7):1258-1268.
67. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, Nowak A, Agnello M, et al. Weight Loss is Associated with Changes in Gut Microbiome: A Randomized, Cross-Over Trial Comparing a Mediterranean and a Low-Fat Vegan Diet in Overweight Adults. *J Obes Weight Loss Ther*. 2021;11:444.
68. Jones RB, Alderete TL, Kim JS, Millstein J, Gilliland FD, Goran MI. High intake of dietary fructose in overweight/obese teenagers associated with depletion of Eubacterium and Streptococcus in gut microbiome. *Gut Microbes*. 2019;10(6):712-719.
69. Van der Vossen EWJ, de Goffau MC, Levin E, Nieuwdorp M. Recent insights into the role of microbiome in the pathogenesis of obesity. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022; 15:17562848221115320.
70. Lin SW, Freedman ND, Shi J, et al. Beta-diversity metrics of the upper digestive tract microbiome are associated with body mass index. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(4):862-869.
72. Pinart M, Dötsch A, Schlicht K, et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;14(1):12.
72. Fernández JJ, Paublete MD, González MD, Carral F, Carnicer C, Vilar A, Torrejón R, Moreno Corral LJ. Sobrepeso y obesidad maternos como factores de riesgo independientes para que el parto finalice en cesárea. *Nutrición hospitalaria: órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, 2016;33(6):1324–1329.

Listado de siglas

- ENT: Enfermedades no transmisibles
- IMC: Índice de masa corporal
- OMS: Organización mundial de la salud
- ENSIN: Encuesta nacional de situación nutricional
- AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
- NPY: Neuropeptido tirosina orexigénica
- AgRP: Proteína relaciona con agutí
- POMC: Proopiomelanocortina
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- TAC: Tomografía axial computarizada
- LPS: lipopolisacáridos
- CLA: Ácido linoleico conjugado
- DAP: Dieta alta en proteínas.
- DPN: Dieta proteica normal.
- DBG: Dieta baja en grasas.

Anexos

Identificación de datos

Título del artículo	Identificación del estudio	Tipo de estudio	Número de participantes	Descripción de la población	Resultados

PICO

Artículo	Autores	Revista	País	Año	Tipo de estudio	P	I	C	O	Resultados