



LA MICROBIOTA INTESTINAL, UN NUEVO
FACTOR PARA PREVENIR LA OBESIDAD Y LA
DIABETES

GUT MICROBIOTA, A NEW FACTOR TO PREVENT
OBESITY AND DIABETES



Titulación de Grado en Enfermería
Escuela Universitaria de Enfermería
“Casa de Salud Valdecilla”



Santander, Junio 2016

Autora: Sonia Navarro del Cabo

Directora: María José Noriega Borge

Índice

1. Resumen.....	2
Abstract	2
Lista de siglas.....	3
2. Introducción	4
Metodología	5
3. La Microbiota Intestinal.....	6
3.1. Definición y breve reseña histórica.....	6
3.2. Composición y modificación en las diferentes edades	8
3.3. Funciones	10
4. Relación fisiopatológica de la Obesidad y la Diabetes con la microbiota	11
4.1. Obesidad	11
a) Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)	14
b) Sistema endocannabinoide (eCB)	16
4.2. Diabetes.....	17
a) Permeabilidad intestinal y endotoxemia	18
b) Sistema endocannabinoide (eCB)	19
c) Estudios realizados en humanos	20
5. Manipulación de la microbiota: Perspectivas terapéuticas	21
5.1. Tratamiento dietético	21
a) Probióticos	21
b) Prebióticos.....	22
c) Simbióticos	23
d) Dieta mediterránea	23
5.2. Trasplante fecal de microbiota (FMT)	23
5.3. Sembrado vaginal.....	24
5.4. Cirugía Gastrointestinal: Roux-en-Y bypass (RYGB)	24
6. Implicaciones para Enfermería	26
6.1. Periodo fetal y de lactancia	26
6.2. Infancia	26
6.3. Adulto	27
7. Conclusiones.....	29
8. Referencias bibliográficas.....	30
9. Anexos	34

1. Resumen

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son las nuevas epidemias del siglo XXI. Ambas son atribuidas a una combinación de la susceptibilidad genética y los factores relacionados con la vida diaria. El aumento de la prevalencia de dichas enfermedades, ha requerido nuevos estudios que identifiquen otros factores causales para así desarrollar tratamientos innovadores para frenar este crecimiento exponencial.

Un novedoso agente ha emergido como posible diana terapéutica, la microbiota intestinal, debido a su papel en la regulación metabólica y la extracción de energía procedente de la dieta.

En la actualidad, no se dispone de suficiente evidencia para confirmar si los cambios en la composición de la microbiota son causa o consecuencia de dichas enfermedades. Sin embargo, se va averiguando cada día más sobre los procesos fisiopatológicos que relacionan la microbiota con la obesidad y la diabetes.

Los tratamientos más prometedores, que actualmente están siendo investigados, son la modulación de la microbiota a través de la dieta, los probióticos, los prebióticos, el trasplante fecal y el sembrado vaginal.

A día de hoy, la enfermería sigue teniendo un papel fundamental en la educación para la salud de las personas que padecen obesidad y diabetes, ya que la dieta es el pilar básico en el tratamiento de dichas enfermedades.

Palabras clave: microbiota intestinal, obesidad, diabetes mellitus 2, prebióticos, probióticos.

Abstract

Obesity and Diabetes Mellitus type 2 are the new epidemics of 21th century. Both are attributed to a combination of genetic susceptibility and factors related with daily life. The increased prevalence of these diseases, has required further studies to identify other causal factors to develop innovative treatments to curb this exponential growth.

A novel agent has emerged as a possible therapeutic target, gut microbiota, because of its role in metabolic regulation and in the extraction of energy from the diet.

Nowadays, there is not enough evidence to confirm whether changes in the composition of microbiota are cause or consequence of these diseases. However, investigators are finding out more and more about pathophysiological processes linking microbiota, obesity and diabetes.

The most promising treatments, that are currently being investigated, are the modulation of microbiota through diet, probiotics, prebiotics, fecal transplantation and vaginal seeding.

Today, Nursing plays a fundamental role in health education of people who suffer from obesity and diabetes, due to the fact that diet is a mainstay in the treatment of metabolic diseases..

Keywords: gut microbiota, obesity, diabetes mellitus 2, prebiotics, probiotics.

Lista de siglas

AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta

AGL: Ácidos Grasos Libres

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

eCB: endocannabinoide

Fiaf o ANGPTL4: Fasting-Induced Adipose Factor (factor adiposo inducido por el ayuno), Angiopoietin like protein-4 (proteína 4 similar a angiopoyetina).

FMT: Fecal or Faecal Microbiota Transplantation (Trasplante fecal de microbiota).

GLP-1: Glucagon-like-peptide (péptido 1 similar a glucagón).

GPR: G-protein-receptor (receptor acoplado a proteína G).

HMP: Human Microbiome Project (Proyecto del Microbioma Humano)

IGN: intestinal gluconeogenesis (gluconeogenesis intestinal).

IMC: Índice de Masa Corporal.

LFHC diet: low-fat, high carbohydrates (dieta baja en grasas y rica en hidratos de carbono)

LPL: Lipoprotein-lipasa.

LPS: lipopolisacáridos.

MFI: Microflora intestinal.

NANDA: North American Nursing Diagnosis Association (Asociación Norte Americana de Diagnósticos de Enfermería)

NIC: Nursing Interventions Classification (Clasificación de Intervenciones de Enfermería)

NOC: Nursing Outcomes Classification (Clasificación de Resultados de Enfermería)

NIH: National Institutes of Health

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RYGB: By-pass GastroIntestinal Roux-en-Y

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

TGI: Tracto Gastrointestinal.

TLR: Toll-like receptor (receptor tipo-Toll).

2. Introducción

La microbiota, conocida popularmente como flora, es un término que se utiliza para hacer referencia a los microorganismos que habitan en un nicho ecológico determinado. En relación al ser humano, es el conjunto de bacterias, virus, hongos y protozoos que habitan en nuestro cuerpo. De todos ellos, los más abundantes son las bacterias (1) (Anexo 1).

No se había investigado el papel de la microbiota en la fisiología hasta 1980 porque sólo una pequeña parte de las bacterias podían ser cultivadas y muchas de ellas eran desconocidas. Además, las investigaciones médicas iban encaminadas a luchar contra estos microbios y controlar las infecciones responsables de enfermedades graves. Este punto de vista cambió al encontrar efectos positivos de las bacterias para la salud del hospedador (2).

Posteriormente, se ha descubierto la participación beneficiosa de la microbiota en el desarrollo del sistema inmunitario, los procesos de digestión de alimentos y síntesis de vitaminas en nuestro intestino, la acidificación del medio en la vagina, o la protección frente a otros patógenos (3). Por consiguiente, la interacción entre la flora y el ser humano es habitualmente beneficiosa; sin embargo pueden producirse circunstancias, como la toma de antibióticos, que alteren la homeostasis de la comunidad microbiana, lo cual puede dar lugar a que se torne patógena (4).

El sobrepeso y la obesidad son enfermedades metabólicas que actualmente alcanzan cifras epidémicas. En 2014, alrededor del 13% de la población adulta mundial eran obesos. Además, otras enfermedades como las cardiovasculares (cardiopatía isquémica) y la diabetes son atribuibles al sobrepeso y la obesidad (5).

De acuerdo con recientes estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes, hay 415 millones de adultos (20-79 años) diagnosticados de diabetes en todo el mundo y se prevé alrededor de 642 millones de diabéticos para 2040. Dentro de las formas de presentación, la más prevalente es la diabetes tipo 2 (DM2), la cual representa el 91% del total (6).

Varios resultados de estudios, llevados a cabo en animales, hacen pensar que las funciones de la microbiota intestinal están relacionadas con el comienzo de obesidad y la DM2, y que la modulación de la comunidad bacteriana mediante el uso de prebióticos o trasplante fecal, entre otros procedimientos, pueden convertirse en una novedosa modalidad terapéutica para hacer frente a estas enfermedades metabólicas.

Hasta ahora, se sabía que los principales factores de riesgo para desarrollar estas dos enfermedades eran la genética, el ambiente y la conducta, siendo los factores ambientales los más relevantes. Sin embargo, uno de los campos futuros más prometedores para prevenirlas y tratarlas, se centra en el papel de la microbiota sobre la patogénesis de dichas enfermedades (4).

Metodología

Esta revisión se ha realizado conforme a una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos:

- Pubmed
- Scopus
- Dialnet

Los descriptores bibliográficos (MeSH y DeCS) utilizados han sido:

- Microbiota
- Obesity, obesidad
- Metabolism, metabolismo
- Diabetes Mellitus

Se han localizado más de 200 artículos y para perfilar la búsqueda, se ha utilizado una ventana temporal (2005-2015) y operadores booleanos (AND, OR) para realizar un filtro de selección.

En una segunda fase de búsqueda bibliográfica se han utilizado filtros de tiempo más próximos a la actualidad y se han añadido otros MeSH y DeCS para completar aspectos más concretos del presente trabajo:

- Archaea
- Fungi
- Viruses, virus
- Fecal Microbiota Transplantation, Trasplante fecal
- Prebiotics, prebióticos

Al final se han escogido 45 artículos para la realización del presente trabajo.

El **objetivo** es ofrecer una perspectiva actual acerca del conocimiento de:

- la microbiota (funciones, distribución y composición)
- implicación en enfermedades metabólicas (mecanismos fisiopatológicos)
- potencial terapéutico de la modulación de la microbiota (prebióticos, dieta, trasplante fecal y sembrado vaginal)
- implicaciones dietéticas para la práctica clínica de Enfermería

3. La Microbiota Intestinal

3.1. Definición y breve reseña histórica

La microbiota es el conjunto de microorganismos como bacterias, arqueas, hongos y protozoos (Tabla 1), que colonizan la piel y la superficie de las mucosas de nuestro cuerpo (7).

<i>Dominio</i>	<i>Reino</i>	<i>Filo</i>	<i>Clase</i>	<i>Ejemplo</i>
Archaea	Archaea	A.II. Euryarcheota	Methanobacteria	Metanógenos intestinales
Bacteria	Bacteria	B.XII. Proteobacteria	Gammaproteobacteria	<i>Escherichia</i> (intestino grueso)
			Epsilonproteobacteria	<i>Helicobacter</i> (estómago)
		B.XIII. Firmicutes	Clostridia	<i>Lachnospira</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> (intestino grueso)
			Bacilli	<i>Lactobacillus</i> (vagina, intestino delgado), <i>Staphylococcus</i> (piel), <i>Streptococcus</i> (boca)
		B.XIV. Actinobacteria	Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i> (intestino grueso), <i>Propionibacterium</i> (piel, intestino grueso), <i>Corynebacterium</i> (piel), <i>Gardnerella</i> (vagina)
		B. XX. Bacteroidetes	Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> (intestino grueso)
Eukaryota	Protista	Protozoa	Rhizopoda	Amebas comensales (boca, intestino)
			Mastigophora	<i>Giardia</i> (duodeno)
	Fungi	Ascomycota	Saccharomycetes	<i>Candida</i> (vagina, boca, intestino grueso)
		Basidiomycota	Exobasidiomycetes	<i>Malassezia</i> (piel)
	Animalia	Arthropoda	Arachnida	<i>Demodex</i> (ácaros de la piel)

Tabla 1. Taxonomía de microorganismos que conforman la microbiota autóctona (7).

Aunque su distribución es muy amplia, el objeto del estudio es la microbiota ubicada en el intestino.

En nuestro intestino habita una enorme población de bacterias, alrededor de 100 billones de microorganismos, un número 10 veces superior al de todas nuestras células somáticas y germinales juntas. Su peso también es superior al de nuestro cerebro (8).

El conocimiento de la existencia de la microbiota es muy antiguo. Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) fue el primero en describir los microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal. Pero fue Luis Pasteur en 1885 quien sugirió por primera vez que la microflora intestinal (MFI) podía desempeñar un papel esencial en la digestión de los alimentos, creyendo que en su ausencia, la digestión y metabolismo de éstos sería imposible (9).

Entonces, ¿por qué la microbiota ha cobrado tanto interés como objeto de estudio en estos últimos 15 años? La respuesta es el desarrollo de nuevas **técnicas genotípicas de identificación** que han permitido descubrir microorganismos nuevos, y han revelado que la abundancia y distribución de los mismos es mayor de lo que se pensaba.

Estas técnicas permiten determinar genes universales en un grupo microbiano, los cuales se conservan en las distintas especies del grupo. Dentro de cada gen, existen secuencias específicas de especie en los ácidos nucleicos del microorganismo (ADN, ARN), lo que permite diferenciar a una especie de otra. Tiene la ventaja añadida de poder estudiar organismos anaerobios que estén muertos porque se puede extraer su material genético (7).

Además de las bacterias, también podemos encontrar microorganismos en el intestino humano pertenecientes a otros reinos:

- **Arquea:** dominio de organismos procariotas que comparten características moleculares con el dominio eucariota, y características estructurales con el dominio bacteria (10). La especie más abundante en el intestino es *Methanobrevibacter smithii* (11), la cual desempeña un importante papel en el consumo del H₂ producido por la fermentación de polisacáridos en el colon (12).
- **Eucariota:** tipo de célula que tiene un núcleo y organelas rodeadas por membrana y cromosomas en los que el DNA está combinado con proteínas histónicas (10). A este dominio pertenecen los siguientes reinos:
 - **Fungi:** más conocidos como hongos. El conjunto de estos microorganismos en un determinado nicho se denomina micobiota. Los géneros más abundantes en el tracto intestinal humano son *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Penicillium*, *Pneumocystis*, *Candida*, *Saccharomyces* y *Kluyveromices*. Algunos de estos géneros incluyen especies con potencial patógeno, pero generalmente actúan así en situación de oportunismo (13).
 - **Protista:** A diferencia de los otros reinos, es un grupo heterogéneo no monofilético, es decir, no reúne a un ancestro y a todos sus descendientes, sino a algunos de ellos (10). Las especies que podemos encontrar en el intestino son amebas comensales (*Entamoeba coli*) o especies patógenas (*Giardia*).
 - **Animales:** El reino animalia se caracteriza por contar con seres pluricelulares, móviles y heterótrofos. Un ejemplo de ellos serían los ácaros (10).

En la actualidad, se sabe que la **microflora intestinal** involucra una gran diversidad de especies. Más del 99% de esta microflora está compuesta por bacterias que mantienen una relación de simbiosis con el ser humano (9). Las cuatro familias principales dentro del Dominio Bacterias que colonizan el intestino son:

- **Firmicutes:** bacterias pertenecientes al grupo *Gram (+)*.
- **Bacteroidetes:** bacterias pertenecientes al grupo *Gram (-)*.
- **Actinobacterias:** bacterias pertenecientes al grupo *Gram (+)*.
- **Proteobacterias:** bacterias pertenecientes al grupo *Gram (-)*.

El Proyecto del Microbioma Humano (HMP) fue establecido y financiado en 2008 por los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos (NIH), con el objetivo de analizar los distintos ecosistemas humanos en personas sanas (tracto urogenital femenino, piel, fosas nasales, tracto gastrointestinal). Se incluyeron varios centros de investigación como la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington. Este proyecto consta de dos fases, la primera finalizó en 2013 y la segunda fase, denominada Proyecto del Microbioma Humano Integrativo, comenzó en 2014 (14).

Partiendo del ecosistema gastrointestinal, en la primera fase, se halló que el 90% de las formas del Dominio Bacteria pertenecían a los *filos* Firmicutes y Bacteroidetes. Dentro de éstos últimos, los géneros de *Bacteroides* y *Prevotella* eran los más abundantes (80%) (9).

3.2. Composición y modificación en las diferentes edades

Al nacer, el intestino estéril del feto es colonizado por microorganismos del medio ambiente. Las Enterobacterias y las Bifidobacterias son las primeras y se dice que la composición está influenciada en este momento por el tipo de parto, niveles de higiene, medicamentos utilizados periparto y en el tipo de alimentación del recién nacido (15).

En la medida que los niños empiezan a consumir frutas, verduras, carne, etc. los diferentes microorganismos van colonizando el intestino, y la microflora que comienza a formarse es el esbozo de lo que va a ser la del adulto (7,15) (Fig. 1).

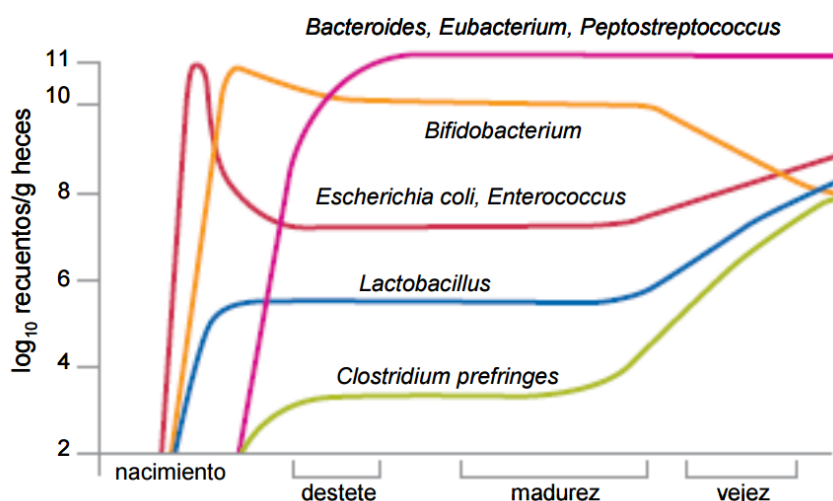


Figura 1. Evolución de la microbiota a lo largo de la vida. Tomado de Delgado S (16).

En los adultos, se ha estudiado la composición y distribución de microorganismos en los diferentes segmentos del intestino (Tabla 2) y se han hallado diferentes porcentajes en cada una de ellas, siendo la densidad de MFI mayor a medida que nos acercamos a las áreas más distales (15). Estas proporciones se mantienen a lo largo del tiempo estables, aunque existen factores como la edad, la dieta o los tratamientos médicos que pueden alterarla (9).

Microorganismos en el intestino grueso	
Clostridium levaduras	
Propionibacterium actinobacterium	
Enterobacterias eubacterium	
Bacteroides fusobacterium	
Veillonella staphylococcus	
Duodeno y yeyuno proximal	Yeyuno distal e ileon
Lactobacillus	Bifidobacterias
Streptococcus	Clostridium
Veillonellas	Bacteroides
Staphylococcus	Fusobacterium
Actinobacillus	
Candida albicans	
Haemophilus	
Levaduras	

Tabla 2. Distribución de los microorganismos en las diferentes partes del intestino (7).

Para contabilizar la cantidad de bacterias presentes a lo largo de los diferentes tramos del intestino, se utiliza el valor Unidades Formadoras de Colonia por ml de contenido luminal (UFC/ml). UFC es el número mínimo de células separables sobre la superficie, o dentro, de un medio de agar semi-sólido que da lugar al desarrollo de una colonia visible del orden de decenas de millones de células descendientes.

En la cavidad bucal, podemos encontrar hasta 10^8 UFC/ml (Fig. 2). Se ha visto que desde el estómago, que es donde menor cantidad de microorganismos se hallan ($<10^3$ UFC/ml), debido a la secreción ácida que destruye la mayor parte de los que son ingeridos, la cantidad va aumentando progresivamente. Así, en el duodeno la cantidad va creciendo (10^4 UFC/ml), llegando hasta 10^7 UFC/ml en el íleon. En el intestino grueso, los recuentos de bacterias alcanzan densidades de 10^{11} UFC/ml ya que el tiempo de tránsito es mayor, y los organismos pueden utilizar los sustratos alimenticios para proliferar (3).

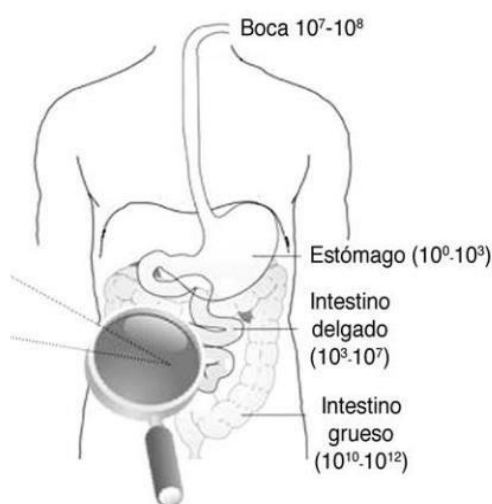


Figura 2. Concentraciones microbianas (UFC/ml) a lo largo del Tracto Gastrointestinal (TGI) (12).

Se describe con el término de disbiosis a un desequilibrio en la estructura y composición del microbioma que resulta de una relación anómala de comensales y especies bacterianas patógenas (9).

Muchos estudios (9) han sugerido una posible relación directa entre disbiosis y enfermedades inflamatorias y metabólicas, tales como colitis, enfermedad de Crohn, obesidad y cáncer.

Actualmente, no se puede establecer si esta asociación es causa o consecuencia de la enfermedad. Se necesitan estudios que intervengan en la restauración microbiana para devolver el equilibrio perdido y ver las consecuencias que esto tiene sobre la enfermedad (11). Además, se ha demostrado en modelos animales que cualquier aproximación terapéutica tiene que contar con el restablecimiento de grupos bacterianos y no de cepas aisladas (11).

Uno de los componentes más minoritarios es el micobioma, el cual comprende entre 0.03-3% del total de microorganismos que viven en el TGI. Sin embargo, recientemente se ha mostrado relación entre la obesidad y la alteración de la diversidad fúngica. Los sujetos obesos presentan un incremento del *filo* Ascomycota, clase Sacharomycetes y clase Tremellomycetes comparados con sujetos no obesos (17).

3.3. Funciones

Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido identificar tres funciones primarias de la microbiota intestinal (3).

Metabólicas

1. Participa en la producción de vitaminas (K, biotina, ácido fólico) y síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco y la urea.
2. Metaboliza residuos dietéticos no digeribles (como celulosa, pectinas), moco endógeno y detritos celulares (3). Un ejemplo de ello es la fermentación de hidratos de carbono provenientes de la fibra, resultando en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC): acetato, butirato, propionato (15). Una vez absorbidos al medio interno, funcionan como fuente de energía para las células: acetato para los miocitos, el butirato para los enterocitos y el propionato para los hepatocitos (15). Las especies más eficientes para la producción de AGCC son las Firmicutes (18).

Protección

1. La microflora residente impide el asentamiento de bacterias exógenas al ecosistema por ocupación de nicho ecológico, lo que se denomina “efecto barrera”.
2. Impide el sobrecrecimiento de bacterias oportunistas, que están presentes en el intestino (3). Se han descrito otros mecanismos como el cambio de pH, producción de compuestos antimicrobianos, tales como el agua oxigenada que se obtiene por fermentación de glúcidos, y que favorecen condiciones ambientales hostiles para el crecimiento de patógenos (7,15).

El equilibrio entre las especies microbianas residentes confiere estabilidad al conjunto de la población bacteriana (3).

Funciones tróficas

1. Las bacterias intestinales pueden controlar la proliferación y diferenciación de los enterocitos.
2. Desempeñan un papel esencial en el desarrollo del sistema inmunitario (3). La MFI estimula la función inmune tanto a nivel local como sistémico. Las interacciones entre la mucosa, la microflora gastrointestinal y el tejido linfoide asociado con el intestino (GALT) son fundamentales para la defensa del huésped contra la invasión patógena y la infección (15).
3. Las bacterias comensales influyen en el desarrollo de los componentes humores del sistema inmune de la mucosa y también modulan la producción de las citoquinas por parte de las células T y T-helper (Th) tipo 1 o tipo 2, influenciando las funciones de las células dendríticas y de los linfocitos B (15).

Los animales criados en asepsia muestran baja concentración de tejidos linfoides, y tras una exposición a bacterias convencionales aumenta el número de linfocitos en mucosa, aumenta la concentración sérica de Ig, etc. (3).

4. Relación fisiopatológica de la Obesidad y la Diabetes con la microbiota

4.1. Obesidad

Es una enfermedad de origen multifactorial (interacción de factores ambientales con determinantes genéticos del individuo) que se caracteriza por un aumento del peso y exceso de tejido adiposo. Esto ocurre cuando, a lo largo del tiempo, la ingesta calórica excede las necesidades metabólicas basales. Entre los factores que contribuyen a la obesidad en un 30% se atribuyen a los factores genéticos, y un 70% a los factores no heredables/sociales (dieta, actividad física, etc.) (8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza una fórmula para clasificar sobrepeso y obesidad llamada índice de masa corporal (IMC) que se halla dividiendo el peso, en kilogramos (kg), entre la estatura, en metros al cuadrado (m^2). En función de esta variable, se elaboró una tabla para definir un punto de corte entre sobrepeso y obesidad (Tabla 3). Posteriormente, en el último consenso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO 2007), se presenta otra tabla (Tabla 4) con diferencias respecto a la clasificación de la OMS.

También se considera signo de obesidad un perímetro abdominal en hombres mayor o igual a 102 cm y en mujeres mayor o igual a 88 cm (8).

CLASIFICACIÓN DE SOBREPESO Y OBESIDAD SEGÚN EL IMC (OMS)		
	Clase de Obesidad	IMC(kg/m ²)
Infrapeso		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25,0-29,9
Obesidad	I	30,0-34,9
	II	35,0-39,9
Obesidad extrema	III	≥ 40

Tabla 3. Clasificación IMC en adultos según la OMS.

Categoría	Valores límite de IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50

Tabla 4. Clasificación de obesidad según IMC según SEEDO (19).

Según la Encuesta Europea de Salud en España (2014), el 52,7% de la población de 18 y más años está por encima del peso considerado como normal. Este problema se da en mayor medida entre los hombres (60,7%) que entre las mujeres (44,7%). La obesidad aumenta con la edad (Fig. 3). En los hombres hasta el grupo de 65 y más años. Y en las mujeres hasta el grupo de 75 y más años (20).

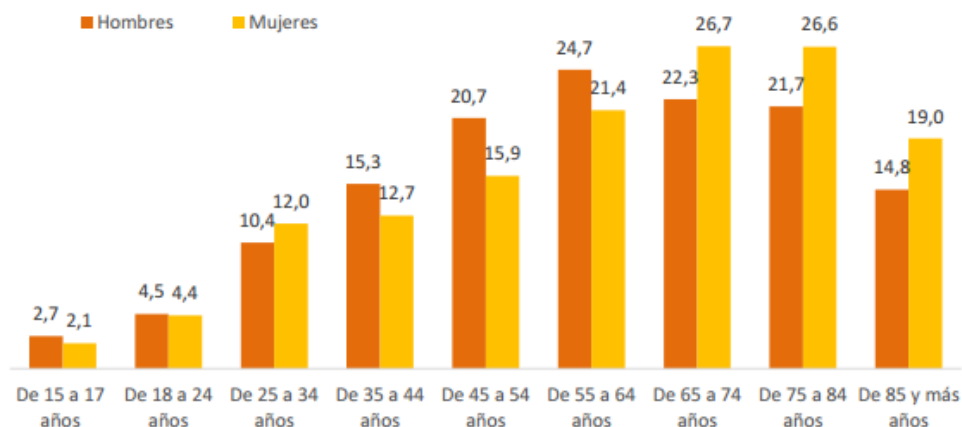


Figura 3. Porcentaje de personas con obesidad por sexo y grupos de edad (20).

La grasa corporal y su distribución varían según el sexo, edad, grado de ejercicio físico e influencia de algunos fármacos. Tanto en el hombre como en la mujer, la grasa corporal aumenta con la edad (8). Se diferencian dos tipos de tejido adiposo:

- subcutáneo (TAS): localizado entre dermis y fascia de los músculos
- visceral (TAV): ubicado en el interior del tórax, abdomen y pelvis.

El TAV es el principal depósito de grasa asociado al aumento en el riesgo de padecer enfermedades metabólicas (8).

El exceso de tejido adiposo, además de sus efectos mecánicos, genera un trastorno metabólico e inflamatorio complejo, que predispone a numerosas enfermedades. El síndrome metabólico se define como la conjunción de varios factores de riesgo o enfermedades entre los que se encuentran una circunferencia abdominal elevada (adiposidad central), concentraciones anormales de triglicéridos, colesterol HDL y glucosa e hipertensión (21).

La obesidad está asociada a numerosas complicaciones, resistencia a la insulina, DM2, apnea del sueño, problemas cardiovasculares, entre otras, e incluso aumenta el riesgo de padecer cáncer (8).

Recientes estudios han señalado la posible implicación de la función metabólica y la modificación de la distribución y/o composición de la microbiota en la fisiopatología de la obesidad.

Ley et al (4,22) fueron los primeros en analizar secuencias de genes bacterianos en el tramo distal del intestino. Experimentaron con ratones obesos (ob/ob) y delgados (ob/+). Observaron que los primeros tenían una reducción del 50% en la cantidad de Bacteroidetes y un incremento proporcional de Firmicutes, rellenando el espacio dejado por los anteriores. También observaron diferencias similares entre la microbiota de personas obesas comparada con delgadas (4,22).

Además, comprobaron que este rasgo era transmisible. Colonizaron el intestino de ratones libre de gérmenes con MFI de ratones obesos y los resultados fueron que los ratones libres de gérmenes aumentaron la grasa corporal y la resistencia a la insulina.

Estos resultados sugieren que la obesidad está ligada a diferente perfil poblacional de microbiota. Lo que se conoce como disbiosis (23). Es por tanto, que el perfil bacteriano intestinal en la obesidad respecto del perfil intestinal considerado sano, se caracteriza por un aumento en la población de Firmicutes frente a un descenso de Bacteroidetes.

Se han realizado numerosos trabajos de investigación en modelos animales que detallan el perfil poblacional de la microbiota intestinal (Tabla 5).

Autores	Principales resultados
Murphy et al	Aumentó Firmicutes en ratones ob/ob y con dieta rica en grasas. Disminuyeron las especies de <i>Proteobacteria</i> y <i>Bifidobacterium spp</i> de ratones alimentados con dieta rica en grasas
Turngbaugh et al	Obesidad inducida por dieta asociada con crecimiento de <i>Mollicutes</i> (perteneciente a Firmicutes) y supresión de filo Bacteroidetes
Hildebrandt et al	En ratones con dieta rica en grasas aumentó <i>Clostridiales</i> (Firmicutes) y <i>Bacteroidales</i> (Bacteroidetes)
Zhang et al	La familia Bifidobacteria estaba presente en ratones de control y ausentes en ratones con obesidad inducida por la dieta.

Tabla 5. Diferentes conclusiones de trabajos recogidos en la revisión de Delzenne et al (2).

Experimentos en humanos (Tabla 6) confirman los resultados (22). A modo de resumen, se confirma que a **nivel de filo** aumenta Firmicutes y existe controversia sobre el descenso de Bacteroidetes.

Autores	Principales resultados
Ley et al	Confirmó que los sujetos obesos tenían una proporción mayor de Firmicutes y relativamente una proporción menor de Bacteroidetes que los sujetos delgados.
Duncan et al	No observó diferencias entre el porcentaje de Bacteroidetes en las heces de sujetos obesos y sanos.
Zhang et al	Demostró que los pacientes obesos tenían mayor proporción de <i>Prevotellaceae</i> (Bacteroidetes) que los individuos delgados.
Schwartz et al	Encontró que el ratio de Firmicutes y Bacteroidetes cambia a favor de Bacteroidetes en sujetos obesos.

Tabla 6. Diferentes conclusiones de trabajos recogidos en la revisión de Delzenne et al (2).

Profundizando en los cambios a nivel de **género y especies**, se encuentra que las *Bifidobacterium spp* son mayores y el *Staphylococcus aureus* es menor en individuos de peso normal (Tabla 7).

Autores	Principales resultados
Kalliomaki et al	El número de <i>Bifidobacterium spp.</i> era mayor en niños con peso normal que niños empezando con sobrepeso. También observaron número reducido en <i>Staphylococcus aureus</i> comparado con niños que se volvieron obesos al cabo de unos años.
Collado et al	Observaron más <i>Bacteroides spp</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> en la muestras fecales de mujeres con sobrepeso

Santacruz et L	Comparó mujeres antes y después del embarazo. Encontraron menor <i>Bifidobacterium spp.</i> y menor <i>Bacteroides spp.</i> En mujeres con sobrepeso, se encontraron mayor cantidad de <i>Staphylococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Enterobacteriaceae</i> .
-----------------------	--

Tabla 7. Diferentes conclusiones de trabajos recogidos en la revisión de Delzenne et al (2).

La relación que es factible de establecerse entre la obesidad y los cambios observados en la microbiota, se llevaría a cabo mediante los dos siguientes mecanismos:

- AGCC: ácidos grasos de cadena corta
- Sistema endocannabinoide

a) Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Una de las funciones de la MFI comentada anteriormente es la fermentación de polisacáridos, como la fibra soluble proveniente de los vegetales, que el huésped no puede digerir. Tras la fermentación se producen moléculas como dióxido de carbono, el metano y los denominados ácidos grasos de cadena corta, los cuales se reabsorben en el intestino y se usan como fuente de energía (24).

Los AGCC están compuestos por una cadena de uno a seis átomos de carbono saturados (Tabla 8). Son los principales aniones del colon. Se presentan como ácidos libres en el tracto gastrointestinal de los mamíferos, siendo el producto final de la digestión microbiana de los carbohidratos (25).

Nombre Sistemático	Nombre común	Fórmula Química	Designación abreviada
metanoico	fórmico	H--COOH	01:00:00
etanoico	acético	CH ₃ --COOH	02:00:00
propanoico	propiónico	CH ₃ --CH ₃ --COOH	03:00:00
butanoico	butírico	CH ₃ --(CH ₂) ₂ --COOH	04:00:00
isobutanoico	isobutírico	CH ₃ --CH--COOH CH ₃	i4:0
pentanoico	valérico	CH ₃ --(CH ₂) ₃ --COOH	05:00:00
isopentanoico	isovalérico	CH ₃ --CH--CH ₂ --COOH CH ₃	i5:0
hexanoico	caproico	CH ₃ --(CH ₂) ₄ --COOH	06:00:00

Tabla 8. Ácidos grasos de cadena corta (25).

Los principales AGCC son (2):

- Butirato: sirve de sustrato energético para los colonocitos
- Acetato: es utilizado como precursor del colesterol
- Propionato: es un sustrato gluconeogénico en el hígado

Las proporciones relativas de estos sustratos varían con la dieta y la edad pero normalmente se mantienen dentro de los siguientes rangos: acetato 60-75%; propionato 15-25% y butirato 10-15% (25).

Además, los AGCC también se relacionan con un aumento de la saciedad y la reducción de la ingesta de comida (23).

En el metabolismo energético de los ácidos grasos intervienen diferentes moléculas (Tabla 9).

Principales moléculas fisiológicas	Función
PYY (Péptido YY)	Factor liberado por las células del íleon y del colon en respuesta a la alimentación. Tiene efecto anorexigénico, es decir, acelera el tránsito intestinal y reduce la extracción de energía de la dieta (22).
LPL: Lipoprotein-lipasa	Enzima situada en la superficie del endotelio vascular capilar, cuya función es hidrolizar los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), para obtener ácidos grasos libres y glicerol. Posteriormente, se acumularán en la célula y en tejido adiposo (26).
Fiaf (Factor adiposo inducido por el ayuno)	Enzima producida por el hígado, el intestino y el tejido adiposo que inhibe la actividad de LPL (26).
GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón)	Incretina (hormona de origen intestinal) secretada por las células enteroendocrinas en respuesta a la ingestión de nutrientes. Su función es estimular la secreción de insulina dependiente de glucosa (23).

Tabla 9. Moléculas que intervienen en la regulación del metabolismo del huésped (Elaboración propia).

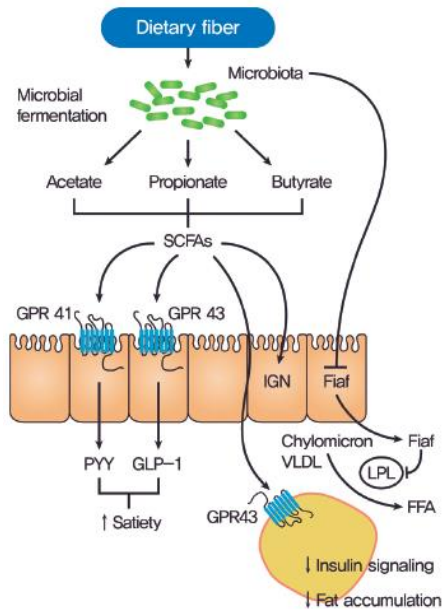


Figura 4. Regulación del metabolismo del huésped (24)

Los AGCC funcionan como señales a través de receptores acoplados a proteína G (GPR41, GPR43) en células enteroendocrinas (Fig. 4). Mediante el primer receptor, se segrega péptido YY (PYY) que reduce la extracción de energía procedente de la dieta, ya que aumenta la velocidad del tránsito gastrointestinal. Mediante el segundo receptor, se activa el péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) que aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el apetito (24).

La unión de AGCC a GPR43 en tejido adiposo tiene como resultado la supresión de la señalización de la insulina por lo que previene la acumulación de grasa (24).

Añadidamente, la microbiota suprime el factor adiposo inducido por el ayuno (Fiaf), que es un inhibidor de la actividad de la lipoproteínlipasa (LPL). Como consecuencia de la supresión de Fiaf, la actividad de LPL aumenta y esto conduce a una mayor incorporación de ácidos grasos a la célula y a la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo (24) (Tabla 9).

Los AGCC también activan la gluconeogénesis intestinal (IGN) a través del circuito neuronal intestino-cerebro, lo que puede mejorar el metabolismo de la glucosa y reducir la ingesta de comida (24).

Por último, se ha descubierto que los AGCC juegan un papel relevante en la regulación de la energía metabólica, la inmunidad, la expansión del tejido adiposo y la modulación del desarrollo de células cancerosas (2).

b) Sistema endocannabinoide (eCB)

Es un sistema fisiológico descubierto en los años 80. Juega un papel relevante en la ingestión de alimentos, mediante la regulación de la expresión de mediadores anorexigénicos y orexigénicos en diferentes áreas del hipotálamo.

Este sistema está formado por lípidos endógenos bioactivos, derivados del ácido araquidónico; los más estudiados son anandamida (ADA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que actúan a través de los receptores cannabinoides (CB1, CB2). Estos receptores se localizan en varios órganos del cuerpo (27) (Fig. 5).

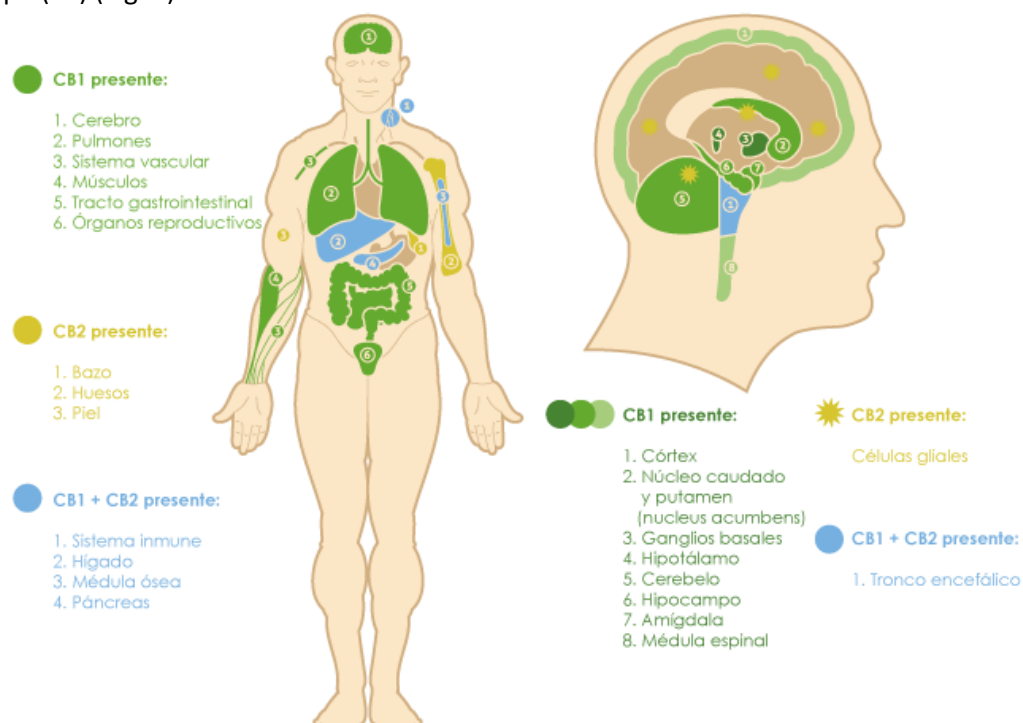


Figura 5. Localización de los receptores endocannabinoides en el cuerpo humano (izquierda) y distribución en el encéfalo (derecha) (28).

La sobreactivación del sistema endocannabinoide va asociada a la obesidad y a los trastornos metabólicos (Fig. 6). Cuando se tiene hambre, los niveles de eCB están elevados; después de comer los niveles descienden (29).

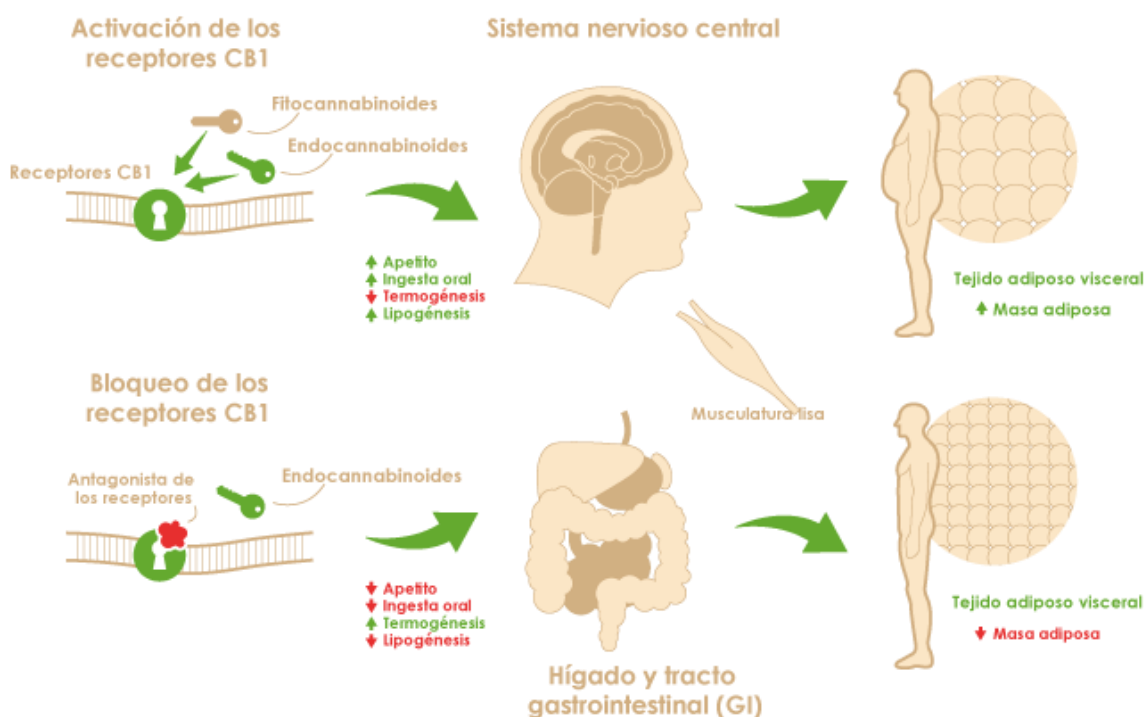


Figura 6. Activación y bloqueo de los receptores CB1 (28).

Para reducir la ingesta de alimentos, uno de los mecanismos consistiría en el bloqueo de los receptores CB1 y CB2 periféricos.

Algunos estudios en ratones en ratones obesos, han demostrado que el bloqueo del receptor CB1 reduce los niveles de LPS, la lipogénesis y la alteración de proteínas de unión en el epitelio intestinal (4).

En humanos, se constató que el bloqueo de CB1 producía pérdida de peso y reducción de ingesta de alimentos. El fármaco Rimonabant (Acomplia) fue prohibido porque los beneficios no superaban los efectos adversos, como son la depresión y el riesgo de suicidio (28).

4.2. Diabetes

La OMS (30) define la diabetes como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia.

La diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil) se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina mientras que la diabetes de tipo 2 (llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del adulto) tiene su origen en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física (30).

En España, los resultados del estudio Di@bet.es (31) sitúan la prevalencia de DM2 en el 13,8% (>5,3 millones de personas). De estos 5 millones de personas, casi 3 millones corresponden a casos de DM2 conocida y 2,3 millones a población española que desconocen que sufren esta patología.

La obesidad es una patología altamente asociada al desarrollo de diabetes tipo 2. Se caracteriza por la acumulación de tejido adiposo corporal, el cual establece degeneración y mal funcionamiento de estructuras corporales (32).

Se considera el tejido adiposo visceral como el tejido que da inicio a la resistencia a la insulina, la cual se asocia a un incremento en el flujo de los ácidos grasos libres (AGL) desde éste al sistema portal y la circulación general, que tiene efectos sobre la captación de glucosa a nivel celular y el metabolismo glucídico intracelular. La acumulación de los AGL disminuye la utilización de glucosa por el músculo, es un potente estímulo de la producción hepática de glucosa, potencia la secreción de insulina estimulada por la glucosa y tiene un efecto lipotóxico a largo plazo sobre las células β -pancreáticas (8).

La DM2 es una enfermedad metabólica caracterizada por un estado de resistencia a la insulina y un grado bajo de inflamación (4).

Algunos experimentos han mostrado diferencias entre la microbiota de ratones diabéticos y no diabéticos (4). También se realizaron estudios (22) con pacientes Diabetes Mellitus 2 (DM2) comparados con el grupo de control (glucosa normal). Los resultados fueron que la abundancia de Firmicutes y Clostridia había disminuido mientras que la proporción de Bacteroidetes y Betaproteobacterias había aumentado en el grupo diabético comparado con el grupo control.

Los mecanismos por el cual se relacionan la MFI y la diabetes son:

- Permeabilidad intestinal y endotoxemia
- Sistema endocannabinoide

a) Permeabilidad intestinal y endotoxemia

El efecto de una dieta rica en grasas induce alteración en la microbiota, lo que aumenta la permeabilidad del epitelio intestinal. Como consecuencia, se reduce la expresión de proteínas de unión como las zonula occludens (ZO-1) y la ocludina en las células epiteliales intestinales. El resultado es el paso de LPS a la circulación sanguínea portal (Fig. 7). Una elevada concentración de lipopolisacáridos en plasma, inducida por dieta rica en grasas, se define como endotoxemia (22).

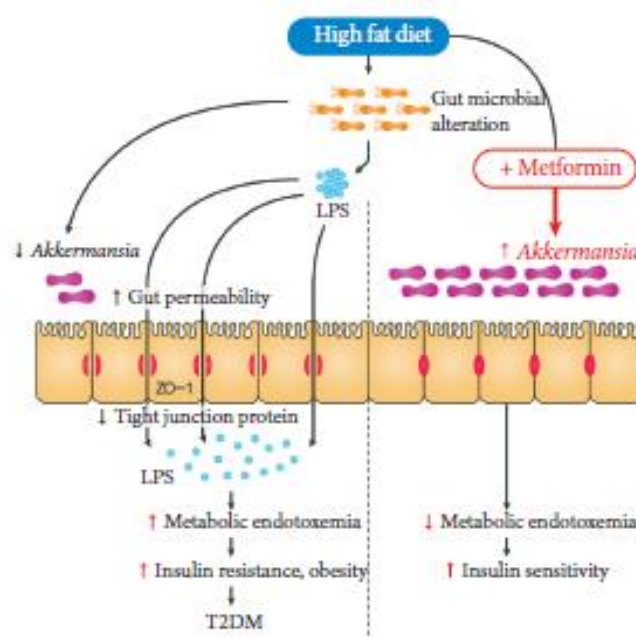


Figura 7. Efecto de dieta rica en grasas sobre la microbiota intestinal (24).

La inflamación se activa vía LPS y CD14/Toll like receptor (TLR). La unión LPS al complejo mCD14/TLR en la superficie de las células inmunitarias innatas activa la cascada de reacción inflamatoria: se activan la *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) y la *IκB kinase* (IKK). Como consecuencia, se expresan numerosos mediadores de la inflamación que, a su vez, causan resistencia a insulina (22).

En determinados estudios realizados con ratones a los que se infundieron subcutáneamente una cantidad de LPS durante 4 semanas, dieron como resultado el aumento del peso, de los niveles de glucemia y de citoquinas inflamatorias. Estos hechos fueron similares a ratones que fueron alimentados con dieta rica en grasas (22).

La posible relación de la microbiota con la diabetes se ha estudiado en pacientes diabéticos que toman metformina. Se ha visto que este fármaco aumenta la población de *Akkermansia muciniphila* con la consiguiente mejora de la sensibilidad a la insulina y la disminución de la endotoxemia (24) (Fig. 7).

Es una bacteria cuya abundancia se correlaciona negativamente con el peso en humanos (22). Introduciéndola en la dieta mejora los desórdenes metabólicos, como la endotoxemia, la resistencia a la insulina y el grado de inflamación (22).

Asimismo, se han descubierto otras bacterias con propiedades antiinflamatorias como las Bifidobacterias y los Lactobacilos (33).

b) Sistema endocannabinoide (eCB)

La microbiota modula la expresión del sistema eCB en el intestino, que controla la permeabilidad del epitelio intestinal y la concentración de LPS a través del receptor CB1. Si éste se bloquea mejora la función de la barrera intestinal por aumento de la localización y distribución de proteínas de unión (ZO-1 y ocludina) (22).

A través de CB1 y CB2 se modula la homeostasis de glucosa. La activación de CB2 y el bloqueo de CB1 mejoran la tolerancia a la glucosa en ratas (22). Los cambios en la expresión de receptores CB2 están correlacionados positivamente con recuentos de *Lactobacillus*.

En pacientes diabéticos tipo 2 no obesos, se ha visto que los niveles de endocannabinoides están aumentados al compararlos con sujetos no diabéticos (34).

En la Fig. 8 se puede observar una síntesis sobre los mecanismos por los cuales la microbiota promueve el desarrollo de la resistencia a la insulina.

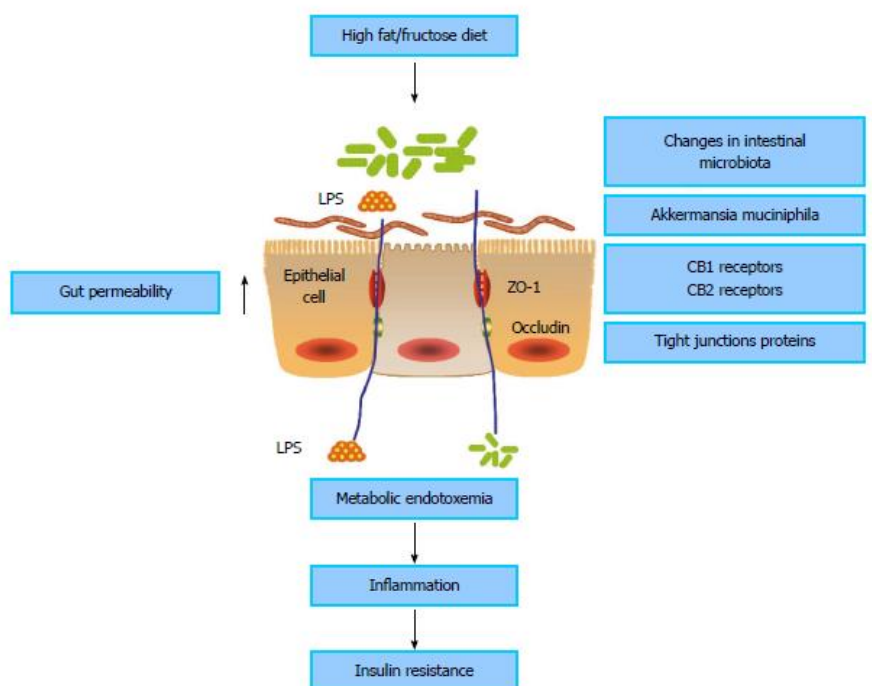


Figura 8. Influencia de la microbiota intestinal en la promoción de permeabilidad intestinal y resistencia a la insulina (24).

c) Estudios realizados en humanos

Existe una falta de uniformidad en el perfil microbiano de pacientes con DM2 (4). Algunos estudios indican que los pacientes con esta enfermedad poseen menor cantidad de *Roseburia* y *Faecalibacterium prausnitzii* (Clostridiales productores de butirato), en cambio tienen aumentados los niveles de Proteobacterias (35).

Esto sugiere que las bacterias productoras de butirato pueden ejercer un papel protector contra la DM2, aunque se desconoce si el cambio de la microbiota precede o no a la aparición de la enfermedad.

Por otro lado, algunas cepas podrían funcionar como marcadores para identificar si personas obesas podrían desarrollar DM2 (24).

5. Manipulación de la microbiota: Perspectivas terapéuticas

Entendiendo el rol de la microbiota en el proceso metabólico, y más en concreto la interacción entre la MFI y el huésped, ha surgido en estas últimas décadas un creciente interés por la manipulación de estos microorganismos en aras de curar y/o prevenir enfermedades, como la obesidad y la diabetes, mediante novedosas modalidades terapéuticas.

5.1. Tratamiento dietético

a) Probióticos

Son suplementos alimenticios que contienen bacterias vivas como *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Streptococci* y cepas no patógenas de *E. coli* (36). Sin embargo, para ser considerados probióticos tienen que cumplir con los requisitos concretos esquematizados en la Tabla 10.

Características que debe cumplir un probiótico (adaptado de FAO/OMS 20061)

- Seguro (no patógeno, ni inflamatorio y sin resistencia a antibiótico).
- Resistente al pH del estómago, jugos pancreáticos y ácidos biliares.
- Adhesión a mucus o a células epiteliales.
- Proliferación/colonización en el tracto digestivo (temporal).
- Actividades deseables (inmunoestimulación, actividad anticarcinogénica,...).
- Con efectos beneficiosos validados clínicamente para condiciones específicas. El probiótico debe mantener activa su capacidad beneficiosa cuando alcanza los lugares donde interacciona con el hospedador.
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio.

Tabla 10. Tomada de Prados A et al (37)

Sus principales efectos son la inhibición de adhesión a la mucosa intestinal por parte de microorganismos patógenos, estabilización de la comunidad microbiótica y la mejora de la integridad de la mucosa (16).

En referencia a la **obesidad**, existen estudios en humanos (Tabla 11) que relacionan la relevancia de la presencia de determinadas especies.

Autores	Principales resultados
Armougom et al (2)	Encontró que los Lactobacilos estaban aumentado en individuos obesos.
Balamurugan et al (2)	No encontraron relación entre el peso y <i>Lactobacillus spp.</i>
Luoto R et al (2)	La administración temprana de probióticos (Lactobacilos) reduce el índice de masa corporal en niños a través de la restricción de la ganancia de peso excesiva durante los primeros años de vida.
Barroso E (12)	La administración de <i>Lactobacillus gasseri</i> en leche fermentada durante doce semanas reduce la adiposidad abdominal y el peso corporal en adultos con sobrepeso y tendencia a la obesidad.

Barroso E (12)	La administración perinatal de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> a embarazadas se ha asociado con un descenso en la ganancia de excesiva de peso en los niños durante los primeros 4 años de vida.
Barroso E (12)	La administración conjunta de <i>L. rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> mejora de manera significativa la sensibilidad a la insulina en mujeres embarazadas

Tabla 11. Estudios sobre Lactobacilli en humanos recogidos en la revisión de Delzenne et al (2) y de Barroso (12).

El mecanismo por el cual se relacionan los lactobacilos con el almacenamiento de grasa es la inducción de la proteína Fiaf. En estudios con humanos se ha visto que el suplemento de *Lactobacillus* favorece la expresión de Fiaf en las células epiteliales intestinales y consecuentemente disminuye el porcentaje de grasa corporal (38).

Hasta la fecha, los ensayos clínicos con humanos (Anexo 2) para valorar el papel de los probióticos contra la obesidad presentan poca evidencia (37). En modelos animales, las modificaciones de la microbiota intestinal inducidas por probióticos han conducido a una mejora del proceso inflamatorio, en paralelo a la mejora de la sensibilidad a la insulina y disminución de la adiposidad, así como de marcadores de riesgo cardiovascular (37).

Se ha evidenciado que el uso de estos suplementos afecta al estado inflamatorio del intestino (36), sin embargo la mayoría de los estudios realizados para observar los efectos de los probióticos en características de la DM2 han sido llevados a cabo en modelos animales.

Naito describió el efecto antidiabético de *Lactobacillus casei* en ratones con obesidad inducida por la dieta (36).

En humanos, Andreassen et al (2) demostraron que la administración de *Lactobacillus spp.* tiene efectos positivos en la sensibilidad a la insulina.

b) Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes alimenticios fermentables y no digeribles, como la inulina y la lactulosa, que estimulan selectivamente el crecimiento o la actividad de uno o múltiples microbios intestinales que son beneficiosos para los humanos especialmente *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (24,36).

Estudios en humanos y roedores demuestran que el consumo de estas sustancias aumenta la saciedad (24).

Un suplemento conocido es la oligofructosa, que estimula el crecimiento de Bifidobacterias. Éstas, en condiciones fisiológicas, son capaces de disminuir los niveles de LPS. Tal como se ha descrito en el capítulo anterior, los niveles de Bifidobacteria se encuentran disminuidos en condiciones de endotoxemia. Es por tanto, que el uso de oligofructosa puede ayudar a recuperar los niveles fisiológicos de estas especies y promover un medio menos endotoxémico (22,36).

Igualmente, se ha evidenciado en modelos animales que el uso de oligofructosa disminuye la endotoxemia, mejorando así la tolerancia a la glucosa, además de disminuir el peso y aumentar la saciedad (2).

En humanos, se ha visto que los efectos de la oligofructosa también disminuyen los niveles de glucosa en sangre y aumenta el ratio Bacteroidetes/Firmicutes. Sin embargo, existe controversia entre diferentes estudios (4).

Se necesitan más ensayos aleatorios para corroborar toda la información que está emergiendo actualmente sobre los efectos de prebióticos/probióticos en la composición de la microbiota.

c) Simbióticos

Son preparados que contienen tanto bacterias como polisacáridos, de manera que la combinación de probiótico y prebiótico produce efectos sinérgicos, es decir, más potentes que los que cada uno de los anteriores pudiera realizar por separado (36).

Lactobacillus acidophilus combinado con fructooligosacáridos aumenta, no solo la cantidad de lactobacilos, sino que causa también un crecimiento en las Bifidobacterias (36).

Por otro lado, algunas cepas probióticas no muestran efectos beneficiosos hasta que son administradas conjuntamente con algún prebiótico (37).

d) Dieta mediterránea

La dieta es probablemente el factor más influyente sobre la microbiota intestinal. Una dieta baja en grasas y rica en fibra está asociada a mayor diversidad microbiana comparada con una dieta rica en grasas y baja en fibra (35).

En un estudio de 20 pacientes obesos con enfermedad coronaria, se estudió que el consumo de dieta mediterránea aumenta la abundancia de *Roseburia* (cuya proporción se encuentra disminuida en DM2, además de estar negativamente relacionada con los marcadores inflamatorios de dicha enfermedad) y un aumento de la sensibilidad de insulina (18).

El consumo de una dieta LFHC (baja en grasas y alta en hidratos de carbono complejos) disminuye la abundancia de este género, al tiempo que aumenta otra especie protectora de diabetes *F. prausnitzii*, que también se encuentra disminuida en la diabetes (18).

Ambas dietas ejercen un efecto preventivo positivo en el desarrollo de DM2 a través de cambios específicos en la MFI.

5.2. Trasplante fecal de microbiota (FMT)

Descrita por primera vez en 1958, sigue siendo un tratamiento controvertido (36). El trasplante fecal es un procedimiento que consiste en la introducción de una suspensión líquida de heces a partir de un donante sano. La administración se realiza sobre el tracto gastrointestinal mediante sonda nasogástrica o nasoyeyunal, gastroscopia, colonoscopia o enema de retención (39).

Esta terapia ayuda a curar enfermedades como la colitis pseudomembranosa, infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* (24), entre otras, mediante la restauración de la microbiota intestinal (36), ya que las bacterias del donante sano desplazan a las bacterias nocivas.

El trasplante fecal abre un abanico de posibilidades terapéuticas a muchas enfermedades gastrointestinales (enfermedad Crohn, colitis ulcerosa, etc.), y de todas ellas se ha estado investigando en los últimos años. Los experimentos con trasplante fecal en la obesidad aún son incipientes, pero ya se están viendo algunos datos y resultados muy prometedores.

Vrieze et al (36), realizaron un ensayo controlado aleatorizado de doble ciego (FATLOSE-trial), donde estudiaron los efectos de la infusión de heces provenientes de donantes delgados, sobre la resistencia a la insulina de pacientes con síndrome metabólico. Observaron cambios beneficiosos en el metabolismo de la glucosa tras el trasplante.

En otro estudio (24), se vio que el trasplante fecal producía un crecimiento de la diversidad microbiana y tras 6 semanas de tratamiento, aumentaba la cantidad de bacterias productoras de butirato y los niveles de AGCC en heces disminuyeron.

5.3. Sembrado vaginal

Algunos estudios sugieren que los bebés nacidos mediante cesárea presentan menor diversidad microbiana y por tanto aumenta el riesgo de padecer alergias y obesidad. Una teoría dice que esto puede deberse a que durante el nacimiento a través del canal vaginal, el bebé se encuentra expuesto a las bacterias vaginales y estas colonizan el intestino del neonato. Dicha exposición, llevada a cabo artificialmente a bebés nacidos mediante cesárea, podría ayudar a protegerlos (40).

La técnica se conoce como “*vaginal seeding*” (sembrado vaginal) que consiste en tomar una muestra de la vagina de la madre con un hisopo y diseminarla sobre la boca, los ojos, la cara y la piel del bebé poco después del nacimiento. Con esto se pretende que el niño nacido por cesárea entre en contacto con los mismos microorganismos que el niño nacido a través de parto vaginal (40).

Aún no existen evidencias de los beneficios que esta técnica proporciona, ni del riesgo que puede producir (40).

5.4. Cirugía Gastrointestinal: Roux-en-Y bypass (RYGB)

Uno de los tratamientos más eficientes para tratar la obesidad mórbida es la cirugía bariátrica. Dentro de esta, el bypass en Y de Roux es la técnica más utilizada (Fig. 9).

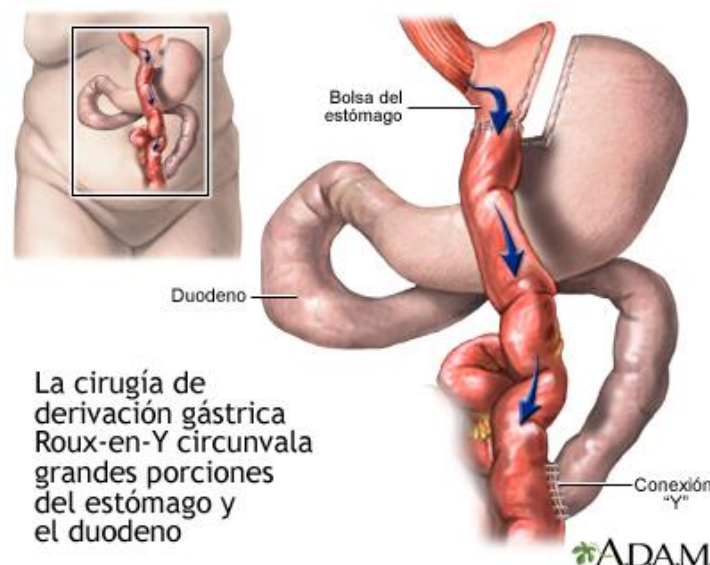


Figura 9. “El procedimiento de *bypass* gástrico en Y de Roux implica la creación de una bolsa estomacal a partir de una pequeña porción del estómago y su unión directamente al intestino delgado, evitando así el paso a través de una gran parte del estómago y el duodeno. Así, no

solamente resulta la bolsa estomacal demasiado pequeña como para albergar grandes cantidades de alimento, sino que la absorción de grasa se reduce sustancialmente al evitarse el paso por el duodeno” (41).

Existen algunos estudios que explican los efectos de la cirugía bariátrica sobre la comunidad microbiana intestinal.

Liou et al (4) realizaron un experimento con ratones obesos para observar los cambios que produce la cirugía bariátrica en la microbiota. Los resultados fueron un aumento en la abundancia de *Escherichia* y *Akkermansia* tras el bypass gástrico. Después de esto, trasplantaron la microbiota de estos ratones en otros obesos y vieron que estos últimos redujeron el peso corporal.

Zhang H et al (36) observaron que antes de la cirugía, los niveles de un subgrupo de Bacteroidetes, *Prevotellaceae* (productores de H_2) eran mayores en los pacientes obesos que en pacientes de peso normal. Por otro lado, encontraron metanógenos (*Archaea*), que son utilizadores de H_2 , en pacientes obesos. Estas últimas no se encuentran en pacientes con peso normalizado, por lo que podrían considerarse un biomarcador de susceptibilidad de la obesidad. Después de la cirugía, los niveles de estas dos especies de bacterias disminuyeron.

Existe una hipótesis que explica la aparición de metanógenos en la obesidad. Se debe a la transferencia del gas hidrógeno (H_2) entre una bacteria productora de H_2 y un metanógeno utilizador de H_2 . Los autores de esta hipótesis sugieren que los metanógenos eliminan compuestos intermedios de la fermentación, como el H_2 , de polisacáridos no digeribles, permitiendo mayor producción de AGCC para que sean absorbidos por el epitelio intestinal (36).

6. Implicaciones para Enfermería

Como se ha visto hasta ahora, la MI juega un papel importante en la regulación del metabolismo energético. Las herramientas terapéuticas, que tienen su base de funcionamiento en la regulación de la MI, presentan resultados contradictorios y escasa evidencia científica en muchos de los estudios, lo cual hace que resulte complejo su uso en las patologías descritas: obesidad y diabetes. Aún queda por definir completamente la interacción entre microflora y obesidad para poder desarrollarlas obteniendo un balance de beneficios/perjuicio positivo para el paciente.

A día de hoy, la dieta sigue siendo el factor clave para prevenir y tratar la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Desde el punto de vista de la práctica enfermera, se puede incidir en el asesoramiento nutricional en diferentes estadios de la vida: periodo fetal, periodo de lactancia, infancia y periodo del adulto, añadiendo información sobre la importancia de mantener una buena flora intestinal.

6.1. Periodo fetal y de lactancia

Durante el embarazo, la dieta de la madre influye en el desarrollo de la microbiota fetal. Un ejemplo de ello, es la dieta libre de gluten estudiada en ratones. Se ha visto que aumenta el número de bacterias *Akkermansia* y *Proteobacteria* en la MI de los descendientes, y reduce la incidencia de la diabetes y la inflamación de bajo grado (42).

La lactancia materna es la mejor nutrición para el recién nacido. Se sabe que la dieta materna influye también en la composición microbiana de la leche. A través de la lactancia materna, el intestino del infante es colonizado. En este punto, es crucial educar dietéticamente a la madre para que la microbiota presente en la leche materna sea lo más saludable posible (43).

La MI en los niños alimentados con leche de fórmula difiere de la de los lactantes alimentados con leche materna. La microbiota de los primeros contiene más *Bacteroides* y Enterobacterias, y niveles más bajos de *Bifidobacterium*. En cambio, en otros estudios se ha visto que el número total de *Bifidobacterium* es relativamente similar entre lactantes alimentados con leche materna y lactantes alimentados con leche de fórmula suplementada con galactooligosacáridos y fructooligosacáridos (42).

La persona clave en la educación sobre la dieta durante el embarazo es la matrona. Es importante poseer un buen conocimiento sobre la interacción alimentación-microbiota para poder elaborar un plan dietético indicado para la embarazada; de tal manera, que si la madre opta por una dieta rica en grasas o dar leche de fórmula, podamos intentar suplir el déficit de ciertas especies bacterianas mediante suplementos de prebióticos o probióticos.

6.2. Infancia

El niño ya tiene una microbiota madura y adulta alrededor de los 3 años. El tratamiento y la prevención de la obesidad y la DM2 se basan en la modificación de los estilos de vida. Como habíamos visto anteriormente, la dieta mediterránea y la LFHC son planes dietéticos saludables para mantener una buena biodiversidad microbiana intestinal.

Se debe promover la actividad física de los niños, previniendo así el sedentarismo, e implicar a la familia. La figura que mejor puede llevar a cabo esta educación es la enfermería pediátrica y la enfermería escolar.

La primera puede trabajar tanto desde el ámbito hospitalario como del ambulatorio, para detectar en los niños hábitos dietéticos nocivos e implicar a los padres para corregirlos.

La segunda, puede difundir una correcta alimentación, tanto en los comedores escolares, como en campañas de alimentación para los padres, para mejorar los conocimientos y favorecer conductas saludables.

6.3. Adulto

En este periodo, toma relevancia la enfermera comunitaria. Su papel consiste tanto en la prevención, como el tratamiento de dichas enfermedades, ya que en las consultas de enfermería se observa si la adherencia a los tratamientos es correcta, y se les da consejos para seguir los planes dietéticos prescritos.

Por otro lado, también realizan charlas informativas en centros cívicos, en asociaciones de vecinos, etc. para promocionar modificaciones en los estilos de vida de la comunidad.

6.4. Metodología enfermera

Una vez vistas las implicaciones que tiene la Enfermería indirectamente sobre la composición de la microbiota intestinal, cabe hablar de diferentes taxonomías (NANDA, NOC, NIC) para agrupar metodológicamente los diferentes diagnósticos, objetivos e intervenciones que se pueden llevar a cabo en la práctica clínica diaria (44).

A continuación, se exponen unos ejemplos, según la especialidad enfermera, sobre el uso de la metodología en la práctica clínica, para abordar la enseñanza sobre la dieta.

En la Tabla 12, está recogido el diagnóstico de lactancia materna ineficaz, haciendo referencia a una madre que está dando lactancia y tiene dificultad para aportar la leche al lactante. Esto puede ser debido a una mala técnica de amamantamiento. Es un buen momento para educar a los padres acerca de la importancia que tiene la lactancia materna sobre el desarrollo de la microbiota intestinal y del sistema inmune neonatal.

Diagnóstico (NANDA)	Resultados (NOC)	Intervenciones (NIC)
(00104) Lactancia materna ineficaz	(1800) Conocimiento: lactancia materna	(5244) Asesoramiento en la lactancia materna (5606) Enseñanza: individual

Tabla 12. Actuación de la Matrona (anexo 4).

En la Tabla 13, está recogido el diagnóstico de conocimientos deficientes: dieta, referencia a una pareja que acude a la consulta de enfermería de pediatría y no conocen las pautas para seguir una dieta mediterránea. Es un buen momento para proporcionar folletos, guías, dietas, listas de alimentos y consejos a los padres. También puede ocurrir que los padres sí conozcan las pautas básicas, pero demanden más información acerca de las raciones diarias de los 4 grupos de alimentos. Entonces hablaríamos de un diagnóstico de disposición para mejorar la nutrición.

Diagnóstico (NANDA)	Resultados (NOC)	Intervenciones (NIC)
(00126) Conocimientos deficientes: dieta	(1854) Conocimiento: dieta saludable	(5246) Asesoramiento nutricional (5606) Enseñanza: individual
(00163) Disposición para mejorar la nutrición	(1854) Conocimiento: dieta saludable	(5246) Asesoramiento nutricional

Tabla 13. Actuación de la Enfermera de Pediatría (anexo 5).

Respecto a la enfermería escolar, tiene un importante rol en el análisis de la obesidad y las conductas en la población infantil. El diagnóstico recogido en la Tabla 14 es Salud deficiente de la comunidad. Como ejemplo, un colegio en el que los niños presentan IMC elevado, patrones de alimentación no saludables, etc. La enfermera escolar puede analizar esta población, ver sus hábitos, evaluar sus conocimientos y elaborar un programa de salud para que los niños adquieran conductas saludables, y así prevenir la obesidad infantil y disminuir el riesgo de padecer diabetes en la etapa de adulto.

Diagnóstico (NANDA)	Resultados (NOC)	Intervenciones (NIC)
(00215) Salud deficiente de la comunidad	(2701) Estado de salud de la comunidad	(6520) Análisis de la situación sanitaria
	(2801) Control del riesgo social: enfermedad crónica	(8700) Desarrollo de un programa

Tabla 14. Actuación de la Enfermera Escolar (anexo 6).

En la Tabla 15, está recogido el diagnóstico de Gestión ineficaz de la propia salud. Este diagnóstico va referido a aquellas personas que, a pesar de conocer las pautas que deben seguir para mantener un buen estado de salud, no las siguen, por lo que la enfermera comunitaria debe reforzar la adhesión a la dieta prescrita. Un ejemplo, sería en el caso de un diabético que acude a consulta y no sigue las restricciones alimenticias.

Diagnóstico (NANDA)	Resultados (NOC)	Intervenciones (NIC)
(00078) Gestión ineficaz de la propia salud	(1622) Conducta de cumplimiento: dieta prescrita	(5614) Enseñanza: Dieta prescrita

Tabla 15. Actuación de la Enfermera Comunitaria (anexo 7).

En un futuro, un conocimiento más amplio sobre las relaciones entre la microbiota y diferentes enfermedades, permitiría ampliar la información dietética de los pacientes, incluyendo suplementos de prebióticos y probióticos, con suficiente evidencia clínica, que modifiquen la microbiota intestinal, para así mejorar el síndrome metabólico.

7. Conclusiones

La microbiota intestinal es esencial para el mantenimiento de la salud ya que realiza funciones metabólicas, tróficas y de protección para el organismo.

1. A día de hoy, no se ha llegado a definir con claridad la composición de una microbiota intestinal saludable. Existen estudios que demuestran una asociación entre una alteración de la misma y estados de enfermedad de tipo metabólico, infeccioso, etc. Aún no se puede afirmar si los cambios de las especies microbianas son causa o consecuencia de la enfermedad. Gracias a grandes proyectos como el PMH, se están determinando los perfiles tipo de microbiota para cada enfermedad, así como las especies o grupos protectores que se encuentran disminuidos en estadios de enfermedad.
2. Todo esto, hace que la microbiota intestinal esté cobrando relevancia en los últimos años, y se haya convertido en una posible herramienta terapéutica para disminuir la incidencia de enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes, que se están convirtiendo en epidemias mundiales.
3. Los mecanismos fisiopatológicos por los que se interrelacionan obesidad y diabetes con la microbiota intestinal no están aún esclarecidos del todo. Se están investigando los ácidos grasos de cadena corta y el sistema endocannabinoide, entre otros, para confirmar las hipótesis hasta ahora descritas.
4. Por último, la manipulación de la MI mediante cambios dietéticos (prebióticos, probióticos), sigue siendo la diana más eficaz, en vista de la escasa evidencia científica de otros procedimientos, como el trasplante fecal.
5. El mundo de la microbiota intestinal es un campo amplio, novedoso y muy poco comprendido. Se ha de esperar nuevos estudios para revelar la interrelación huésped-microbiota-enfermedad y así poder poner en marcha todo el abanico terapéutico que está surgiendo.
6. Para la profesión enfermera es importante conocer las relaciones entre MI y enfermedad, además de los tipos de dieta que mejor se adaptan a pacientes obesos y diabéticos, ya que son los profesionales clave en la educación dietética. Se puede comenzar desde la primera etapa de la vida para mejorar conductas en la sociedad e intentar disminuir la incidencia y la prevalencia de las enfermedades metabólicas.

8. Referencias bibliográficas

- (1) Backhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012; 12(5): 611-22.
- (2) Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011; 31: 15-31.
- (3) Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007; 22 Supl 2: 4-9.
- (4) Lau E, Carvalho D, Pina-Vaz C, Barbosa JA, Freitas P. Beyond gut microbiota: understanding obesity and type 2 diabetes. *Hormones (Athens)*. 2015; 14(3): 358-69.
- (5) Organización Mundial de la Salud [Internet]. Obesidad y sobrepeso. 2015 [acceso 6 de febrero de 2015]. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/
- (6) Federación Internacional de Diabetes. IDF Atlas [libro en Internet]. 7ª ed. Bruselas: IDF; 2015 [acceso 6 de febrero de 2016]. Disponible en: http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2015/11/IDF_Atlas-7%C2%B0-edici%C3%B3n-2015_UK.pdf
- (7) Suárez J. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2015; 31 Supl1: 3-9.
- (8) Moya Pérez A. Eficacia y mecanismos de acción de bacterias intestinales en alteraciones metabólicas e inmunológicas asociadas a la obesidad y al estrés [tesis doctoral]. Valencia: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad de Valencia; 2015.
- (9) Belizario JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol*. 2015; 6: 1050.
- (10) Curtis H, Barnes NS, Schnek A, Flores G. Invitación a la biología. 6ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2006.
- (11) Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp*. 2013; 28(3): 553-57.
- (12) Barroso E, Bustos I, García-Cayuela T, Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Alim Nutri Salud*. 2013; 20(2): 25-30.
- (13) Guarner F. ¿Micobiota y micobioma? [Internet]. 2016 [acceso 20 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/micobiota-y-micobioma/>.
- (14) National Institutes of Health. Human Microbiome Project [Internet]. 2016 [acceso 25 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://ihmpdccc.org/overview/>
- (15) Gómez M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repert Med Cir*. 2011; 20(2): 74-82.

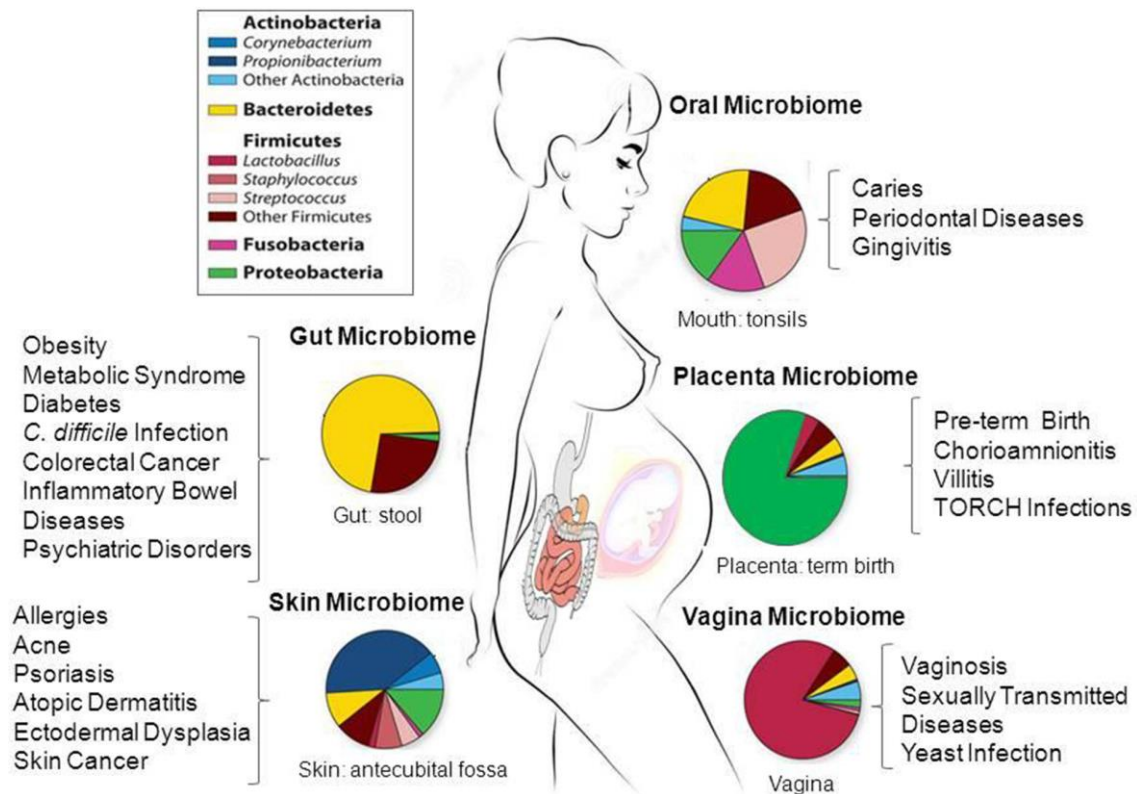
- (16) Delgado Palacios S. Microbiota intestinal humana: Análisis y evolución de poblaciones representativas e identificación de bacterias probióticas. Oviedo: Universidad de Oviedo: Departamento de Biología Funcional. Área de Microbiología; 2005.
- (17) Rodríguez MM, Pérez D, Chaves FJ, Esteve E, Marín-García P, Xifra G, et al. Obesity changes the human gut microbiome. *Sci Rep*. 2015; 5:14600.
- (18) Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zuniga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(1): 233-42.
- (19) Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin*. Barcelona: 2007; 128(5): 184-96.
- (20) Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España [Internet]. 2015 [acceso 5 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np937.pdf>
- (21) Scarpellini E, Tack J. Obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition. *Dig Dis*. 2012; 30(2): 148-53.
- (22) Jun-Ling H, Hui-Ling L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective. *Worl J Gastroenterol*. 2014; 20(47): 17737-45.
- (23) Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006; 55(5): 1484-490.
- (24) Yeon K, Lee M. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J*. 2015; 39(3): 198-203.
- (25) Ros-Berruezo G, Martínez-Graciá C, Valencia Arques JA. Biodisponibilidad de los ácidos grasos de cadena corta: mecanismos de absorción. *Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental* 2011; 24: 125-35.
- (26) Guida S, Venema K. Gut microbiota and obesity: Involvement of the adipose tissue. *Functional Foods J*. 2015; 14: 407-23.
- (27) Boroni Moreira AP, Fiche Salles Teixeira T, do C Gouveia Peluzio M, de Cassia Goncalves Alfenas R. Gut microbiota and the development of obesity. *Nutr Hosp*. 2012; 27(5): 1408-414.
- (28) Fundación Canna. Sistema endocannabinoide [Internet]. 2016 [acceso 15 abril de 2016]. Disponible en: <http://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>
- (29) Lutz B. El sistema endocannabinoide: vínculo entre metabolismo y tabaquismo. *Diabetes Voice*. 2005; 50(especial): 33-35.
- (30) Organización Mundial de la Salud. Diabetes mellitus [Internet]. 2016 [acceso 21 de febrero de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/

- (31) Soriguer F, García-Fuentes E, Gutiérrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, Velasco I, Goday A, et al. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es study. Clin Nutr. 2012; 31(6): 882-88.
- (32) Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico [Internet]. 2015 [acceso 18 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2015/sem13.pdf>
- (33) Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2014; 20(43): 16079-94.
- (34) Valenzuela C, Aguirre C, Castillo V, Ronco AM, Llanos M. A role for the endocannabinoid system in obesity. Rev Med Chil. 2010; 138(5): 621-29.
- (35) Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol. 2015; 172(4): R167-77.
- (36) Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, Dallinga-Thie GM, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2012; 14(2): 112-20.
- (37) Prados A, Gómez S, Nova E, Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. Nutric Hosp. 2015; 31(Extra 1): 10-18.
- (38) Jacouton E, Mach N, Cadiou J, Lapaque N, Clement K, Dore J, et al. *Lactobacillus rhamnosus* CNCMI-4317 modulates Fiaf/Angptl4 in Intestinal epithelial cells and circulating level in mice. PLoS One. 2015; 10(10): e0138880.
- (39) Teinteresa. Dr Martínez D. El trasplante fecal y su papel sobre el microbioma intestinal [Internet]. 2014 [acceso 10 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.teinteresa.es/microsite/tecnomedicina/dr_david_martinez/trasplante-fecal-papel-microbioma-intestinal_0_1189681477.html
- (40) Cunnington, A Sim, K Deierl, A Kroll, JS Brannigan, E Darby, J. "Vaginal seeding" of infants born by Caesarean section. How should health professionals engage with this increasingly popular but unproven practice? BMJ. 2016; 352(i227): doi: 10.1136/bmj.i227.
- (41) National Library of Medicine. Cirugía de derivación gástrica Roux-en-Y [Internet]. 2015 [acceso 10 de enero de 2016]. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/19268.htm
- (42) Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht AB, Alexeev DG, Boytsov SA. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. Nutrition. 2016; 32(6): 620-27.
- (43) Charbonneau M, Donnell D, Blanton L, Totten S, Davis JC, Barratt M, et al. Sialylated milk oligosaccharides promote microbiota-dependent Growth in models of infant undernutrition. cell. 2016; 164(5): 859-71.
- (44) NNNConsult [Internet]. 2014 [acceso 16 de mayo de 2016]. Disponible en: www.nnnconsult.com

(45) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Boletín de terapéutica. Probióticos. La otra cara en pacientes debilitados: *Saccharomyces boulardii* [Internet]. 2007 [acceso 16 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.humv.es/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=778

9. Anexos

Anexo 1. Distribución taxonómica, prevalencia y abundancia de la microbiota que vive en el ser humano. Tomado de Belizario et al (9).



Anexo 2. Estudios de intervención en humanos con probióticos y simbióticos. Fuente: (37)

Probiótico y dosis	Diseño del estudio	Número de sujetos	Duración	Medidas antropométricas y biomarcadores metabólicos	Referencia bibliográfica
Yogur convencional (200 g/día) Yogur con <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (LG2055) (200 g/día)	Simple ciego, controlado con placebo, intra-sujeto	Sujetos con hiperrigliceridemia, n = 20 (15 hombres y 5 mujeres), edad: $51,1 \pm 6,6$ años, IMC: $24,2 \pm 2,5$ kg/m ² (hombres) y $25,5 \pm 1,4$ kg/m ² (mujeres) Periodo control: yogur sin LG2055 (4 semanas) Periodo de lavado (4 semanas) Periodo experimental: yogur con LG2055	4 semanas	Reducción de los niveles séricos posprandiales y en ayuno de ácidos grasos libres. No se observó ningún cambio en el peso corporal, IMC ni en la circunferencia de la cintura.	38
Yogur probiótico con <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (200 g/día) vs. yogur convencional (200 g/día) (control)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	Sujetos sanos con sobrepeso: IMC entre 24,2-30,7 kg/m ² y área de grasa visceral abdominal entre 81,2-178,5 cm ² Grupo <i>L. gasseri</i> SBT2055: n = 43 (29 hombres y 14 mujeres), edad: $48,3 \pm 9,3$ años, IMC: $27,5 \pm 1,7$ kg/m ² , área de grasa visceral abdominal: $127,3 \pm 24,6$ cm ² Grupo control: n = 44 (30 hombres y 14 mujeres), edad: $49,2 \pm 9,1$ años, IMC: $27,2 \pm 1,7$ kg/m ² , área de grasa visceral abdominal: $119,3 \pm 21,4$ cm ²	12 semanas	Reducción hasta un 4,6% de las áreas de grasa visceral abdominal y subcutánea; reducción del peso corporal total (1,4%), IMC (1,5%) y circunferencia de cintura (1,8%) y cadera (1,5%) en el grupo tratado con el yogur probiótico con <i>L. gasseri</i> SBT2055. Aumento de la adiponectina de alto peso molecular tanto en el grupo experimental como en el grupo control.	39
Yogur con 10 g de $1,39 \times 10^9$ ufc/mL de <i>Lactobacillus amylovorus</i> (LA) (110 g/día) Yogur con 10 g de $1,08 \times 10^9$ ufc/mL de <i>Lactobacillus fermentum</i> (LF) (110 g/día) Yogur convencional (control) (100 g/día)	Aleatorizado, doble ciego, cruzado	Sujetos sanos con sobrepeso, n = 28 (10 hombres y 18 mujeres), edad: $46,3 \pm 2,4$ años, IMC inicial: $31,6 \pm 0,7$ kg/m ²	43 días	Reducción de la masa grasa corporal después del tratamiento con <i>L. amylovorus</i> y <i>L. fermentum</i> , sin cambios en el peso corporal.	40
Leche fermentada con: Grupo 1: <i>Streptococcus thermophilus</i> , 10^7 ufc/mL y <i>Lactobacillus acidophilus</i> , 10^9 ufc/mL ($\sim 10^9$ ufc/día) Grupo 2: <i>S. thermophilus</i> , 10^8 ufc/mL y <i>L. rhamnosus</i> , 10^8 ufc/mL ($\sim 10^{10}$ ufc/día) Grupo 3: <i>Enterococcus faecium</i> , 10^9 ufc/mL ($\sim 10^9$ ufc/día) y <i>S. thermophilus</i> , 10^9 ufc/mL ($\sim 10^{11}$ ufc/día) Grupo 4: leche fermentada químicamente Grupo 5: dos cápsulas placebo	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intervención en paralelo	Grupo 1, n = 16 (4 hombres y 12 mujeres), edad: $38,6 \pm 8,40$ años, IMC: $30,2 \pm 2,80$ kg/m ² Grupo 2, n = 14 (4 hombres y 10 mujeres), edad: $37,9 \pm 8,98$ años, IMC: $30,2 \pm 2,62$ kg/m ² Grupo 3, n = 16 (4 hombres y 12 mujeres), edad: $37,8 \pm 8,00$ años, IMC: $30,1 \pm 2,40$ kg/m ² Grupo 4, n = 14 (5 hombres y 9 mujeres), edad: $39,4 \pm 7,86$ años, IMC: $30,0 \pm 2,37$ kg/m ² Grupo 5, n = 10 (3 hombres y 7 mujeres), edad: $38,3 \pm 10,12$ años, IMC: $29,9 \pm 3,48$ kg/m ²	8 semanas	Reducción del colesterol-LDL y niveles aumentados de fibrinógeno en el grupo 3. Sin efectos sobre el peso corporal ni la masa grasa.	41

Probiótico y dosis	Diseño del estudio	Número de sujetos	Duración	Medidas antropométricas y biomarcadores metabólicos	Referencia bibliográfica
Probiótico (<i>L. acidophilus</i> NCFM, $\sim 10^{10}$ ufc/mL/día) vs. <i>SiO₂/lactosa</i> (placebo)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intervención en paralelo	Hombres y mujeres sanos con intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus. Grupo probiótico, n = 21, edad: $55 \pm 15,2$ años, IMC: $28,1 \pm 7,0$ kg/m ² Grupo placebo, n = 24, edad: $60 \pm 12,9$ años, IMC: $28,7 \pm 6,1$ kg/m ²	4 semanas	Sensibilidad a la insulina conservada en el grupo probiótico y disminuida en el grupo placebo. Sin efectos en marcadores inflamatorios plasmáticos. La estimulación mediante lipopolisacárido (LPS) indujo inflamación sistémica en ambos grupos.	42
Yogur probiótico con <i>B. lactis</i> Bb12 y <i>L. acidophilus</i> La5 ($\sim 10^7$ ufc) Yogur convencional (control) Sin yogur (control)	Aleatorizado, triple ciego, controlado, intervención en paralelo	Mujeres sanas, Grupo probiótico, n = 30, edad: $60,7 \pm 7,0$ años, IMC: $24,0 \pm 2,4$ kg/m ² Grupo convencional, n = 30, edad: $58,5 \pm 6,8$ años, IMC: $23,0 \pm 2,4$ kg/m ² Grupo sin yogur n = 30, edad: $59,3 \pm 7,3$ años, IMC: $23,8 \pm 3,0$ kg/m ²	6 semanas	Sin efecto sobre el peso corporal, IMC y niveles de lípidos séricos.	43
Yogur probiótico con <i>B. lactis</i> Bb12 y <i>L. acidophilus</i> La5 (10^6 ufc/g, $\sim 10^8$ ufc/día) vs. yogur convencional (control)	Aleatorizado, doble ciego, controlado, intervención en paralelo	Pacientes con diabetes tipo 2, Grupo probiótico, n = 30 (12 hombres y 18 mujeres), edad: $51,00 \pm 7,32$ años, IMC: $29,14 \pm 4,30$ kg/m ² Grupo control, n = 30 (11 hombres y 19 mujeres), edad: $50,87 \pm 7,68$ años, IMC: $28,95 \pm 2,65$ kg/m ²	6 semanas	Reducción de la glucosa basal (en ayuno) y hemoglobina A1c. Incremento de la actividad de la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa de los eritrocitos y del estado antioxidante total; disminución de la concentración sérica de malondialdehído. Sin efectos sobre la insulina y la actividad catalasa de los eritrocitos.	44
Yogur probiótico con <i>L. casei</i> Shirota (10^8 ufc/mL, $\sim 10^{10}$ ufc/día) Tratamiento estándar con yogur/no placebo Control sano con yogur/no placebo	Aleatorizado, controlado, intervención en paralelo	Pacientes con síndrome metabólico, grupo probiótico, n = 13, edad: $51,5 \pm 11,4$ años, IMC: $35,4 \pm 5,3$ kg/m ² Pacientes con síndrome metabólico, grupo tratamiento estándar, n = 15, edad: $54,5 \pm 8,9$ años, IMC: $31,6 \pm 3,6$ kg/m ² Grupo control sano, n = 10, edad: $40,6 \pm 15,2$ años, IMC: $25,2 \pm 2,6$ kg/m ²	3 meses	Sin efectos en ninguno de los parámetros estudiados.	45
Simbiótico con <i>L. acidophilus</i> y <i>B. bifidum</i> : 10^8 ufc/mL, $\sim 10^{10}$ ufc/día; fructooligosacáridos: 2 g/día y placebo	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, intervención en paralelo	Mujeres con diabetes tipo 2 Grupo simbiótico: n = 9, edad: $55,47 \pm 2,0$ años, IMC: $27,70 \pm 0,78$ kg/m ² Grupo placebo, n = 9, edad: $56,89 \pm 1,7$ años, IMC: $28,21 \pm 0,85$ kg/m ²	30 días	Incremento del colesterol-HDL sérico y reducción de la glicemia basal (en ayuno) en el grupo simbiótico.	46

*La edad de los sujetos y el IMC se reproducen como media $\pm$ desviación estándar. A no ser que se especifique lo contrario, los sujetos del estudio estaban clínicamente sanos.

Anexo 3. Principales especies bacterianas consideradas probióticos. Fuente: (45).

Lactobacilli		
<i>L. acidophilus</i>	<i>L. reuteri</i>	<i>L. curvatus</i>
<i>L. casei</i>	<i>L. brevis</i>	<i>L. fermentum</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>L. cellobiosus</i>	
Cocos gram-positivos		
<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	
<i>Streptococcus diaacetylactis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	
Bifidobacterias		
<i>B. bifidum</i>	<i>B. Adolescentis</i>	<i>B. Animalis</i>
<i>B. infantis</i>	<i>B. longum</i>	<i>B. thermophilum</i>
Saccharomyces		
<i>Saccharomyces boulardii</i>		

Anexo 4. Diagnóstico, Objetivo e Intervenciones propuestos para elaborar un plan de cuidados, por la matrona, focalizado en la modificación de la conducta dietética en mujeres gestantes o puérperas (Elaboración propia).

MATRONA	
NANDA (00104) <u>Lactancia materna ineficaz</u>	
Definición: Dificultad en el aporte de leche directamente del pecho a un neonato o lactante, que puede comprometer el estado nutricional del neonato/lactante	
r/c	- Conocimiento insuficiente de los padres sobre la importancia de la lactancia materna - Conocimiento insuficiente de los padres sobre las técnicas de lactancia materna
m/p	- Ganancia insuficiente de peso del niño - Succión del pecho no mantenida
NOC (1800) <u>Conocimiento: lactancia materna</u>	
Definición: Grado de conocimiento transmitido sobre la lactancia y la alimentación del lactante durante la lactancia materna.	
Indicadores: (ESCALA u Desde Ningún conocimiento hasta Conocimiento extenso)	
[180001] Beneficios de la lactancia materna. [180003] Composición de la leche materna, del proceso de salida de la leche, leche inicial frente a tardía. [180005] Técnica adecuada para amamantar al bebé. [180022] Relación entre lactancia materna e inmunidad del lactante.	
Duración del aprendizaje: dos sesiones de 15 minutos cada una.	
NIC (5244) <u>Asesoramiento en la lactancia materna</u>	
Definición: Ayudar a establecer y mantener una lactancia materna satisfactoria.	
Actividades:	
Informar sobre los beneficios psicológicos y fisiológicos de la lactancia materna.	

- Corregir conceptos equivocados, mala información e imprecisiones acerca de la lactancia materna.

Comentar las necesidades de la idoneidad del reposo, hidratación y dieta equilibrada.

NIC [5606] Enseñanza: individual

Definición: Planificación, puesta en práctica y evaluación de un programa de enseñanza diseñado para abordar las necesidades particulares del paciente.

Actividades:

- Establecer la credibilidad del educador
- Valorar nivel actual de conocimiento y comprensión de contenidos del paciente
- Valorar el nivel educativo del paciente
- Establecer metas de aprendizaje mutuas y realistas con el paciente.
- Seleccionar los materiales educativos adecuados.
- Reforzar la conducta, si se considera oportuno.
- Proporcionar folletos, vídeos y recursos en línea educativos, cuando proceda.

Anexo 5. Diagnóstico, Objetivo e Intervenciones propuestos para elaborar un plan de cuidados, por la enfermera de pediatría, focalizado en la modificación de la conducta dietética en pacientes obesos y diabéticos (Elaboración propia).

ENFERMERÍA PEDIÁTRICA

NANDA (00126) Conocimientos deficientes: dieta

Definición: Carencia o deficiencia de información cognitiva relacionada con un tema específico r/c

- Conocimiento insuficiente de los recursos
- Información insuficiente

m/p

- Conocimiento insuficiente
- No sigue completamente las instrucciones

NOC (1854) Conocimiento: dieta saludable

Definición: Grado de conocimiento transmitido sobre una dieta nutritiva y equilibrada.

Indicadores: (ESCALA u Desde Ningún conocimiento hasta Conocimiento extenso)

- [185406] Ingesta diaria de nutrientes adecuada para las necesidades metabólicas.
- [185411] Recomendaciones dietéticas de grasas saludables, proteínas e hidratos de carbono.
- [185418] Raciones diarias recomendadas de verduras.
- [185420] Importancia de tomar el desayuno.
- [185423] Estrategias para evitar grasas saturadas.
- [185424] Estrategias para evitar alimentos con alto valor calórico y poco valor nutricional.
- [185427] Pautas para los suplementos nutricionales.

Duración del aprendizaje: tres sesiones de 15 minutos cada una.

NIC (5246) Asesoramiento nutricional
Definición: Utilización de un proceso de ayuda interactivo centrado en la necesidad de modificación de la dieta. Actividades: • Facilitar la identificación de las conductas alimentarias que se desean cambiar. • Proporcionar información, si es necesario, acerca de la necesidad de modificación de la dieta por razones de salud: pérdida de peso, ganancia de peso, restricción del sodio, reducción del colesterol, restricción de líquidos, etc. • Ayudar al paciente a considerar los factores de edad, estado de crecimiento y desarrollo, experiencias alimentarias pasadas, lesiones, enfermedades, cultura y economía en la planificación de las formas de cumplir con las necesidades nutricionales. • Determinar el conocimiento por parte del paciente de los cuatro grupos alimenticios básicos, así como la percepción de la modificación necesaria de la dieta.
NIC [5606] Enseñanza: individual
Definición: Planificación, puesta en práctica y evaluación de un programa de enseñanza diseñado para abordar las necesidades particulares del paciente. Actividades: • Establecer la credibilidad del educador • Valorar nivel actual de conocimiento y comprensión de contenidos del paciente • Valorar el nivel educativo del paciente • Establecer metas de aprendizaje mutuas y realistas con el paciente. • Seleccionar los materiales educativos adecuados. • Reforzar la conducta, si se considera oportuno. • Proporcionar folletos, vídeos y recursos en línea educativos, cuando proceda.
NANDA (00163) Disposición para mejorar la nutrición
Definición: Patrón de consumo de nutrientes, que puede ser reforzado. m/p • Expresa deseo de mejorar el aprendizaje
NOC (1854) Conocimiento: dieta saludable
Definición: Grado de conocimiento transmitido sobre una dieta nutritiva y equilibrada Indicadores: (ESCALA u Desde Ningún conocimiento hasta Conocimiento extenso) • [185406] Ingesta diaria de nutrientes adecuada para las necesidades metabólicas. • [185414] Interpretación de la información nutricional de las etiquetas de los alimentos. • [185416] Raciones diarias recomendadas de proteínas. • [185417] Raciones diarias recomendadas de frutas. • [185418] Raciones diarias recomendadas de verduras. • [185419] Raciones diarias recomendadas de productos lácteos. • [185429] Posibles interacciones entre alimentos y suplementos de hierbas. Duración del aprendizaje: una sesión de 15 minutos.

NIC [5246] Asesoramiento nutricional
Definición: Utilización de un proceso de ayuda interactivo centrado en la necesidad de modificación de la dieta. Actividades: • Establecer la duración de la relación de asesoramiento. • Determinar el conocimiento por parte del paciente de los cuatro grupos alimenticios básicos, así como la percepción de la modificación necesaria de la dieta. • Proporcionar información, si es necesario, acerca de la necesidad de modificación de la dieta por razones de salud: pérdida de peso, ganancia de peso, restricción del sodio, reducción del colesterol, restricción de líquidos, etc. • Proporcionar folletos informativos de guías alimentarias.

Anexo 6. Diagnóstico, Objetivo e Intervenciones propuestos para elaborar un plan de cuidados, por la enfermera escolar, focalizado en la modificación de la conducta dietética en pacientes obesos y diabéticos (Elaboración propia).

ENFERMERÍA ESCOLAR
NANDA (00215) Salud deficiente de la comunidad
Definición: presencia de uno o más problemas de salud o factores que impiden el bienestar o aumentan el riesgo de problemas de salud que experimenta un colectivo r/c • Expertos comunitarios insuficientes m/p • No hay disponible ningún programa para prevenir el(los) problema(s) de salud de un colectivo o población • No hay disponible ningún programa para reducir el(los) problema(s) de salud de un colectivo o población • Problema de salud padecido por colectivos o poblaciones (obesidad)
NOC (2701) Estado de salud de la comunidad
Definición: Estado general del bienestar de una comunidad o población. Indicadores: (ESCALA r Desde escasa hasta excelente) • [270102] Prevalencia de programas de promoción sanitaria. • [270113] Estado de salud de los adolescentes. Duración: varios meses para la elaboración de una actividad y un par de meses para la posterior evaluación de dicha actividad.
NIC (6520) Análisis de la situación sanitaria
Definición: Detección de riesgos o problemas para la salud por medio de la anamnesis, la exploración y otros procedimientos. Actividades: • Determinar la población diana del análisis de la situación sanitaria. • Informar sobre el fundamento y propósito del análisis de la situación sanitaria y del autoseguimiento. • Obtener el consentimiento informado para los procedimientos de cribado, cuando proceda.

- Medir la presión arterial, peso, altura, porcentaje de grasa corporal, niveles de colesterol y glucemia, y realizar análisis de orina, según corresponda.
- Completar los registros correspondientes del Departamento de Salud y demás registros para realizar el seguimiento de los resultados anormales, como el peso.
- Establecer un sistema de seguimiento en el paciente con hallazgos anómalos.

NOC (2801) Control del riesgo social: enfermedad crónica

Definición: Acciones de la comunidad para eliminar o reducir la incidencia de enfermedades crónicas y sus complicaciones.

Indicadores: (ESCALA r Desde escasa hasta excelente)

- [280102] Participación de la población diana en los programas de educación pública sobre reducción del riesgo de enfermedades crónicas.
- [280106] Tasa de participación de la población diana en programas educativos sobre el autocontrol de enfermedades crónicas.
- [280119] Monitorización de la incidencia de enfermedad crónica.
- [280120] Monitorización de la prevalencia de enfermedad crónica.
- [280126] Evidencia de actividades de promoción para la prevención de las enfermedades crónicas.

NIC (8700) Desarrollo de un programa

Definición: Planificación, aplicación y evaluación de un conjunto coordinado de actividades diseñado para aumentar el bienestar o para prevenir, reducir o eliminar uno o más problemas de salud de un grupo o comunidad.

Actividades:

- Priorizar las necesidades de salud de los problemas identificados.
- Reunir a un grupo de trabajo, incluyendo a los miembros adecuados de la comunidad, para examinar la necesidad o el problema prioritario.
- Identificar las propuestas alternativas para dirigir las necesidades o problemas.
- Elegir la propuesta más adecuada.
- Desarrollar los objetivos para dirigir la(s) necesidad(es) o el(los) problema(s).
- Describir métodos, actividades y un marco temporal para su ejecución.
- Identificar los recursos y las restricciones para la aplicación del programa.
- Planificar la evaluación del programa.
- Conseguir la aceptación del programa por parte del grupo diana, de los proveedores y de grupos relacionados.
- Conseguir el equipo y los suministros.
- Evaluar la relevancia, la eficacia y la rentabilidad del programa.
- Modificar y mejorar el programa.

Anexo 7. Diagnóstico, Objetivo e Intervenciones propuestos para elaborar un plan de cuidados, por la enfermera comunitaria, focalizado en la modificación de la conducta dietética en pacientes obesos y diabéticos (Elaboración propia).

ENFERMERÍA COMUNITARIA	
<u>NANDA (00032) Gestión ineficaz de la propia salud</u>	
Definición: Patrón de regulación e integración en la vida diaria de un régimen terapéutico para el tratamiento de la enfermedad y sus secuelas que no es adecuado para alcanzar los objetivos de salud específicos.	
r/c	• Conocimiento insuficiente del régimen terapéutico • Económicamente desfavorecidos • Régimen terapéutico complejo
m/p	• Dificultad con el régimen terapéutico prescrito • Decisiones ineficaces en la vida diaria para alcanzar los objetivos de salud
NOC (1622) Conducta de cumplimiento: dieta prescrita	
Definición: Acciones personales para seguir la ingesta de líquidos y alimentos recomendada por un profesional sanitario para un trastorno de salud específico.	
Indicadores: (ESCALA m Desde Nunca demostrado hasta Siempre demostrado) • [162202] Selecciona alimentos y líquidos compatibles con la dieta prescrita. • [162204] Selecciona raciones compatibles con la dieta prescrita. • [162212] Planifica estrategias para situaciones que afectan a la ingesta de alimentos y líquidos.	
NIC (5613) Enseñanza: dieta prescrita	
Definición: Preparación de un paciente para seguir correctamente una dieta prescrita.	
Actividades: • Evaluar el nivel actual del paciente de los conocimientos acerca de la dieta prescrita. • Reforzar la información proporcionada por otros miembros del equipo sanitario, según corresponda. • Determinar las perspectivas, antecedentes culturales y otros factores del paciente y de la familia que puedan afectar a la voluntad del paciente para seguir la dieta prescrita. • Determinar cualquier limitación económica que pueda afectar a la compra de alimentos • Ayudar al paciente a incluir las preferencias de alimentos en la dieta prescrita. • Ayudar al paciente a sustituir ingredientes para cumplir las recetas favoritas de la dieta prescrita. • Recomendar un libro de cocina que incluya recetas acordes con la dieta, según corresponda.	