

Relación entre la Microbiota, la Leche Materna y la Obesidad

DIPLOMADO EN NUTRICIÓN INFANTIL

ANA ISA SILVA VALDÉS

Relación entre la Microbiota Intestinal, la Leche Materna y la Obesidad.

Índice

I.	Introducción.....	2
II.	Contenido.....	5
	1. Principales bacterias encontradas en la microbiota del intestino humano y su importante función.....	5
	2. Microbiota y tipo de parto.....	8
	3. Leche materna y microbiota.....	10
	3.1 Ruta enteromamaria.....	11
	3.2 Beneficios de la microbiota de la leche materna.....	12
	4. Microbiota intestinal como mediador en la fisiopatología de la obesidad.....	17
	4.1 Especies de Lactobacillus asociados a la ganancia de peso o a un factor protector de peso.....	18
	4.2 Asociación entre la abundancia de Firmicutes y Bacteroidetes en relación con la obesidad.....	20
	4.3 Rol de los Firmicutes en la fisiopatología de la obesidad.....	22
	4.4 Microbiota, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y obesidad.....	25
	4.4.1 Rol del propionato, butirato y acetato en la modulación del peso corporal.....	25
	4.4.2 Methanobrevibacter smithii y obesidad.....	27
	5. Probióticos y Prebióticos.....	28
III.	Conclusión.....	32
IV.	Referencias.....	34

Relación entre la Microbiota intestinal, la Leche Materna y la Obesidad.

I. Introducción:

La obesidad es un importante problema de salud pública y esta refleja perturbaciones del equilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. Si bien es cierto esto, existen otros factores que intervienen en su desarrollo al ser una enfermedad multicausal. Recientemente se ha propuesto una nueva área de investigación basada en las correlaciones entre la microbiota intestinal y el cambio de peso, dentro de lo cual la lactancia tiene un papel preponderante pues esta juega un importante rol en el desarrollo de la composición de la microbiota intestinal.

“Toda enfermedad comienza en el intestino” – Hipócrates

Se entiende por microbiota, toda la comunidad de microorganismos vivos que residen en un nicho ecológico determinado. El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye a una serie de especies que residen ya sea de forma permanente o temporal en el tracto gastrointestinal. Las bacterias nativas se adquieren durante el desarrollo fetal y principalmente durante el nacimiento y el primer año de vida, mientras que las de tránsito se consiguen continuamente por medio de la dieta (Guarner, 2007 citado en Ruiz et al 2010).

En el cuerpo, existen desde 10 a 100 billones de microorganismos, representando 10 veces más el número total de células en todo nuestro cuerpo. La microbiota es considerado ya un órgano perfectamente integrado a la fisiología humana, pues contribuye a mantener la homeóstasis y esta ejerce funciones nutricionales, metabólicas y protectoras que la vuelven

indispensable para el hospedero mientras que este le provee de nutrientes y condiciones adecuadas para su crecimiento. ¿Por qué no brindarle la debida importancia?

Los cambios en hábitos de alimentación podrían relacionarse hasta con el 57% de la variación de la composición de la microbiota intestinal, lo que significa que la dieta juega un papel importante en el cambio de poblaciones clave de la microbiota intestinal pudiendo transformar el fenotipo en una entidad inductora ya sea de salud o enfermedad. Reciente evidencia científica sugiere que la microbiota juega un papel crucial en la regulación del peso y por lo tanto en el desarrollo de la obesidad, pues trillones de bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal humano afectan la adquisición de nutrientes y la regulación de energía; además se han observado diferencias en las concentraciones de los tipos de microorganismos en individuos con obesidad y normopeso.

Es importante resaltar esto pues como se mencionó, la obesidad se ha convertido en un fuerte problema de salud pública en todo el mundo considerada actualmente como pandemia. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012) reporta una prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de 34.4%, ubicando al país en el primer lugar en prevalencia de obesidad a nivel mundial. Esta enfermedad es el principal factor de riesgo para diferentes enfermedades crónicas incluyendo diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

La etiología de este problema es multifactorial, y en esta monografía se aborda desde el tema de la alimentación, específicamente la leche humana como modificador de la microbiota intestinal y a su vez la composición de la microbiota intestinal (el tipo de bacterias

predominantes y el equilibrio entre las especies bacterianas) asociada a las modificaciones en el peso.

Diversos factores determinan la microbiota:

Aunque anteriormente se creía que el Tracto Gastrointestinal era estéril en el útero y que la primera colonización de la microbiota ocurría durante el nacimiento, se ha observado la presencia de microorganismos en la placenta, en el líquido amniótico, en el cordón umbilical y en el meconio por lo que se ha cuestionado esta creencia. Fernández et al. (2015) mencionan que ahora se considera que se da cierta colonización del intestino a lo largo del desarrollo fetal. Diferentes autores sugieren que mediante la ingestión de líquido amniótico en el útero y la transferencia transplacentaria de factores en la sangre, el feto comienza a colonizar su tracto gastrointestinal.

Sin embargo, es en el periodo posnatal inmediato cuando se coloniza mayormente el intestino en las primeras etapas de la vida. Autores de diferentes publicaciones como Navarro (2015) y Fernández (2015) coinciden en que este periodo después del nacimiento es crucial para la formación de la microbiota del intestino humano pues la mayoría de los microorganismos que colonizan el intestino del bebé son adquiridos durante este espacio.

Asimismo, hasta hace pocos años, se promocionaba la lactancia materna resaltando su característica de “ser estéril”, es decir, libre de gérmenes, lo cual se creía una particularidad que reduciría el riesgo de infecciones en niños. Actualmente se ha demostrado la existencia de bacterias en la leche humana, lo que indujo a mayores estudios para definir la importancia de la colonización bacteriana y los efectos benéficos que una flora microbiana normal produce en el neonato.

II. Contenido:

1. Principales bacterias encontradas en la microbiota del intestino humano y su importante función

Se ha estimado que el tracto gastrointestinal en un adulto humano contiene aproximadamente 10^{12} microorganismos por milímetro del contenido luminal y alberga un mínimo aproximado de entre 15,000 a 36,000 especies de bacterias. (DiBaise et al., 2008) Además su distribución no es homogénea ya que más del el 99.9% se encuentra en el colon(Morales et al., 2010).

Las formas de vida se dividen en 3 dominios: Eukaryota, cuyos miembros contienen una membrana nuclear definida que separa el genoma de los materiales celulares, y Bacteria y Archaea, que son procariontes carentes de un núcleo que contenga ADN. Aunque los dominios Archaea y Eukaryota también están representados en el intestino, las bacterias claramente predominan. En el interior del intestino se han descrito alrededor de 70 divisiones de bacterias, siendo los más frecuentes dos filos bacterianos específicos: Firmicutes y Bacteroidetes, que incluyen cientos de filotipos. (Figura 1 v Tabla I)

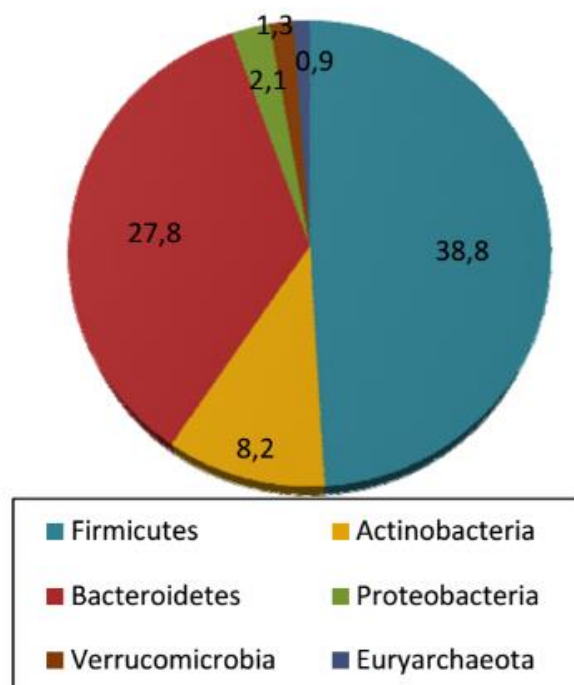


Figura 1. Abundancia a nivel de Phylum de la microbiota intestinal. Tomada de Arumugam et al citada en Fernández Palomares 2013.

Tabla I. Proporción de los principales Filos de las Bacteria y Archaea encontrados en la microbiota del intestino humano y su clasificación en géneros.

Dominio	Phylum		Géneros
Bacteria	Firmicutes	38.8%	Ruminococcus
			Clostridium
			Peptostreptococcus
			Lactobacillus
			Enterococcus
			Mollicutes
			Bacteroidetes
Actinobacteria	8.2%	Bifidobacterium	
Proteobacteria	2.1%		Desulfovibrio
			Escherichia
			Helicobacter
Verrucomicrobia	1.3%		Cyanobacteria
			Synergistes
Archaea	Euryarchaeota	0.9%	Methanobrevibacter smithii

DiBase et al.,2008 , Aruguman et al., 2011.

Pero, ¿por qué brindarle tanta importancia a la microbiota intestinal? Autores como Ruiz et al. (2010), y Prados et al., (2015) coinciden en que la microbiota intestinal podría considerarse un órgano más, integrado en la fisiología del individuo; y la interacción humano-microbiota intestinal se cataloga como superorganismo el cual cumple con diversas funciones fundamentales para el huésped. (Ver Tabla II)

En diferentes publicaciones autores resaltan la importante función de esta microbiota en el estado de salud del ser humano. Navarro (2015), López et al. (2014) y Basain et al. (2015) señalan que el establecimiento de esta microbiota intestinal es un proceso gradual que contribuye al desarrollo del intestino, la maduración del sistema inmunológico y neuronal, la prevención de la colonización de patógenos, la digestión y la síntesis de nutrientes, la degradación de compuestos, la eliminación de compuestos, interviene en la biodisponibilidad

de nutrientes y tiene funciones metabólicas, por lo que tiene una repercusión en el estado nutricional. Es por ello que los cambios en la composición de la microbiota alteran la homeostasis del huésped y repercuten en su salud.

Tabla II.

Funciones Principales de la Microbiota Intestinal

1. Funciones nutritivas y metabólicas

- Fermentación de los carbohidratos de la dieta no digeribles (polisacáridos y oligosacáridos) y del moco endógeno. Constituye una fuente de energía importante para la proliferación bacteriana y produce ácidos grasos de cadena corta que el hospedador puede absorber, con lo que se favorece la recuperación y absorción de iones como calcio, hierro y magnesio.
- La diversidad genética de la comunidad microbiana proporciona enzimas y actividades metabólicas que no están presentes en el genotipo humano.
- Síntesis de ciertas vitaminas (K, B₁₂, biotina, ácido fólico y pantoténico).
- Síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea.
- Modulación del metabolismo de la grasa.

2. Funciones de protección

- Efecto “barrera”: a través de diferentes mecanismos la microbiota intestinal previene la invasión de microorganismos patógenos.

3. Funciones tróficas

- Control de la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.
- Desarrollo y modulación del sistema inmunitario asociado al tubo digestivo o GALT (Gut associated Lymphoid Tissue). El 80% de las células inmunocompetentes del organismo están alrededor del tubo digestivo y la producción más importante de inmunoglobulinas tiene lugar en la mucosa gastrointestinal. Además, existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema gastrointestinal y la microbiota, a través de diferentes péptidos.

Tomada de Prados-Bo et al., 2015

Basain et al.(2015), Ruiz et al.(2010) y Farías et al (2011), han referido que la microbiota que coloniza el intestino puede presentar un papel significativo en el desarrollo de la obesidad. Cada individuo tiene una microbiota única y su composición se puede modificar dependiendo de la dieta y sus probióticos y prebióticos. Se han encontrado diferencias de la

microbiota en individuos delgados y obesos en estudios que asocian la existencia de una menor diversidad microbiana y mayor capacidad para recuperar energía de la dieta en estos últimos.

Diversos factores están implicados en el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido tales como el tipo de parto, la microbiota materna, el tipo de leche y el medio ambiente que lo rodea. Pero “principalmente el tipo de parto (natural versus cesárea) y la alimentación (lactancia materna exclusiva versus fórmula láctea) son quienes tienen dramáticos roles en determinar la composición de la microflora”(Navarro-Cáceres,2015).

2. Microbiota y tipo de parto

“Los phyla más abundantes en el tracto intestinal de neonatos sanos en las 2 primeras semanas de vida son: proteobacterias (gram-negativos), firmicutes (gram-positivos), actinobacterias (gram-positivos) y bacteroidetes (gram-negativos) (López C, Mach N.,2014 p.38). Los géneros más representativos de los Firmicutes son: Lactobacillus, Mycoplasma, Bacillus y Clostridium.

Sin embargo, la forma de parto afecta la composición de la microbiota del recién nacido dependiendo del tipo de nacimiento. Durante el parto vaginal el recién nacido es inoculado con microorganismos que proceden del líquido ingerido en su paso por el canal del parto y el área perineal, provenientes del tracto reproductivo, digestivo y urinario de la madre. En estos microorganismos predominan los géneros Lactobacillus spp y Prevotella spp.

En contraste, la microbiota con la cual el niño es inoculado en cesárea proviene mayormente de la piel de los padres y del ambiente es la que predomina en la colonización del recién

nacido. Las bacterias que predominan en niños nacidos por cesárea son los géneros *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*. En la Figura 2, se muestra la evolución de la microbiota y su composición en las etapas de la vida. (López y Mach, 2014) (O'Sullivan et al., 2015)

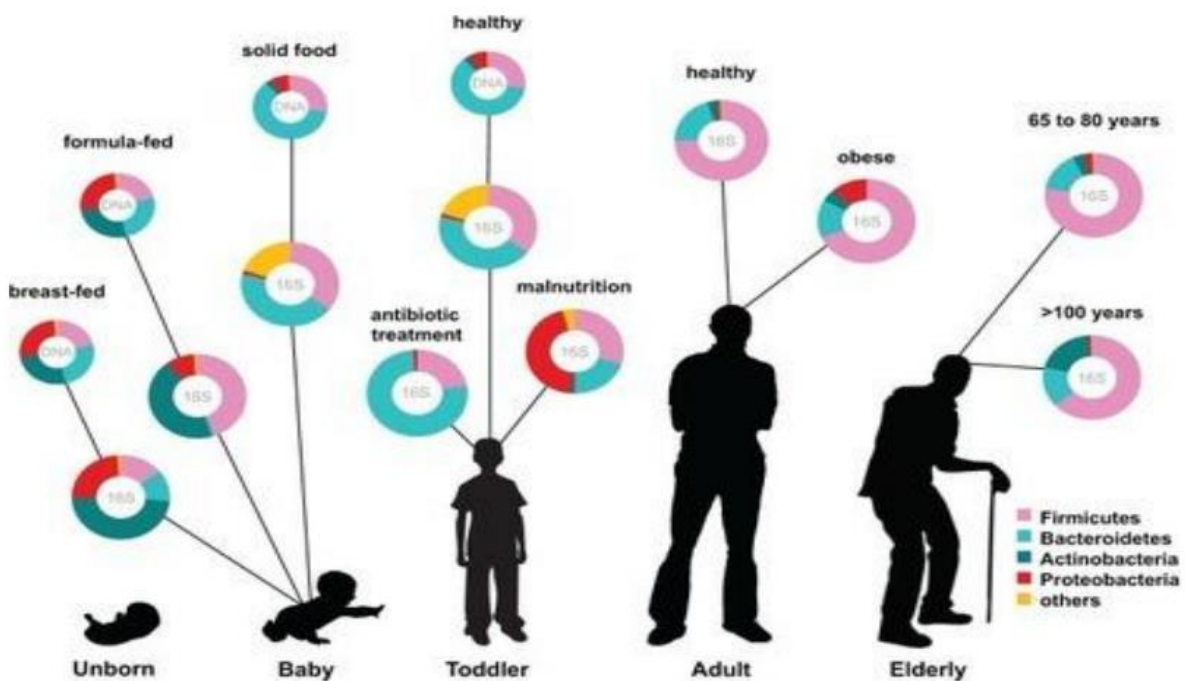


Figura 2. evolución de la microbiota y su composición en las etapas de la vida Tomada de Ottman et al., 2012

3. Leche materna y microbiota

La leche materna es uno de los principales factores implicados en el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido ya que ésta es el alimento óptimo para los lactantes porque cubre con los requerimientos nutricionales y fisiológicos que ellos necesitan.

Como se mencionó anteriormente:

Se ha demostrado en estudios que la leche materna no es estéril, sino más bien constituye una fuente excelente y continua de bacterias comensales para el intestino del recién nacido. Estas bacterias pueden sin duda, ejercer un papel clave en la reducción de infecciones del lactante. Entre las bacterias comúnmente aisladas de la leche materna se encuentran representantes de los géneros estafilococos, estreptococos, lactococos, enterococos y lactobacilos (Jost T et al; Aagaard K et al citado en Fernández A et al, 2015). (ver Tabla III).

Tabla III. Grupos bacterianos y especies comúnmente aisladas de la leche materna

Grupos Bacterianos	Especies Principales
Staphylococcus sp.	S. epidermidis S. hominis S. capitis S. aureus
Streptococcus sp	S. salivarius S. mitis S. parasanguis S. peoris
Lactobacillus sp.	L. gasseri L. rhamnosus L. acidophilus L. plantarum L. fermentum L. salivaruisb L.reuteri
Enterococcus sp.	E. faecium E. faecalis

Fuente: (Olivares M et al. Citado en Fernández et al, 2015)

3.1 Ruta enteromamaria

¿Pero cómo es que llegan estas bacterias a la leche materna? En diferentes publicaciones, autores como Navarro-Cáceres (2015), Fernández et al. (2015) y Osorio et al. (2015) sugieren que una parte de las bacterias existentes en la leche podrían proceder de la microbiota de la madre y acceder a la glándula mamaria a través de la ruta “enteromamaria”, una ruta interna que se establece específicamente durante los últimos meses de gestación y la lactancia y en la cual se postula que las bacterias de la microbiota intestinal se unen a las células dendríticas o macrófagos en el intestino materno, (Ver Figura 3) estas acceden al epitelio intestinal sin cambiar la estructura de la barrera epitelial y transportan a los microorganismos desde las placas de Peyer a los ganglios linfáticos mesentéricos, de allí migran a otros tejidos asociados a mucosas como la respiratoria, geritourinaria, glándulas salivales y lacrimales y la glándula mamaria. (Figura 4)

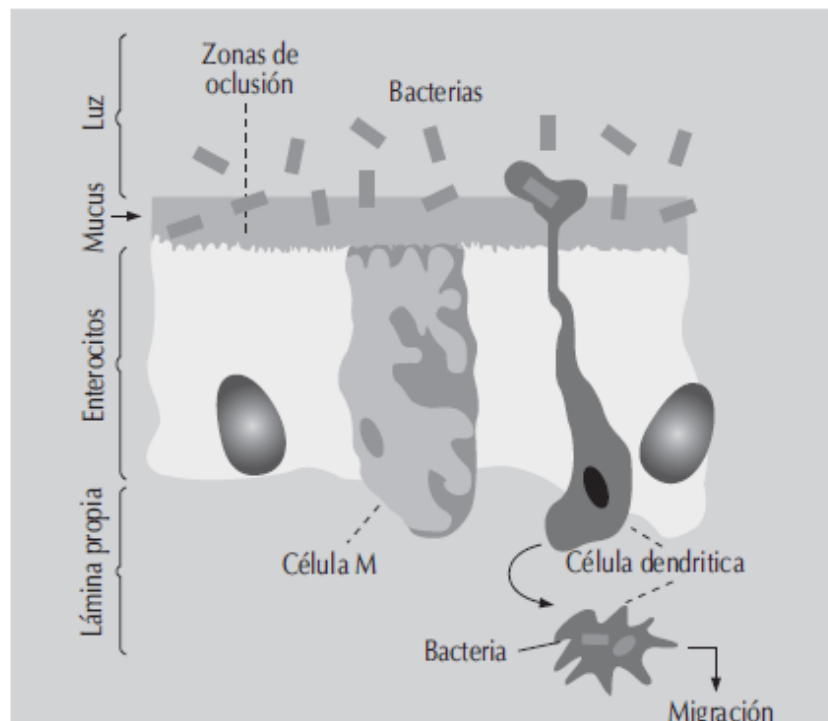


Figura 3. Representación esquemática del mecanismo por el que las bacterias comensales del intestino pueden atravesarla barrera epitelial mediante interacción con las células dendríticas. Tomado de J.M Rodríguez citado en Navarro-Cáceres 2015.

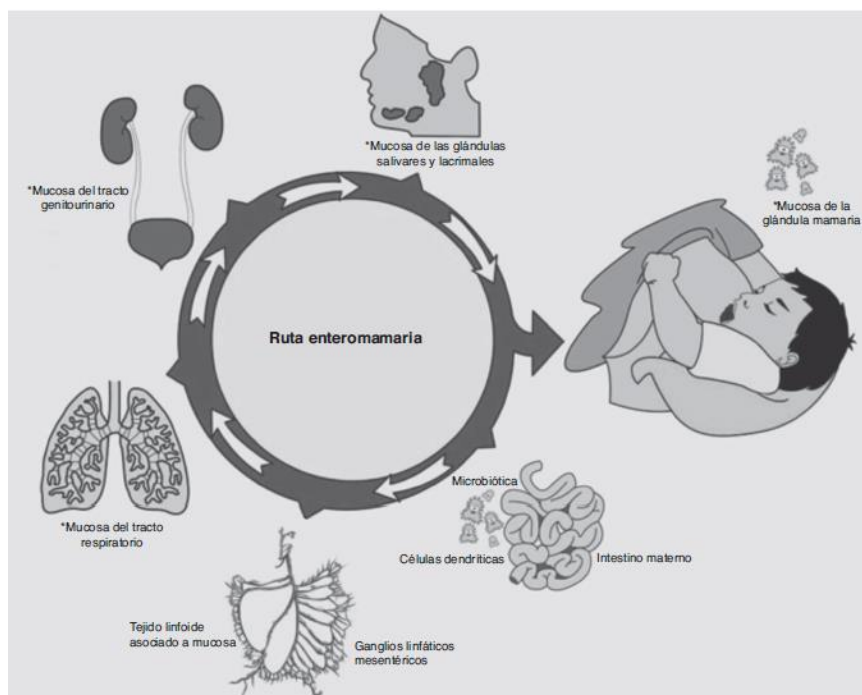


Figura 4. Teoría de migración de los microorganismos hacia diversos tejidos, entre ellos la glándula mamaria. Tomado de Martin et al., 2004 citado en Osorio et al., 2015.

3.2 Beneficios de la microbiota de la leche materna

La homeostasis microbiana postnatal se debe en gran medida a la lactancia materna. El desarrollo intestinal de microbiota en infantes amamantados al seno materno juega un rol importante en la preparación de la mucosa y el sistema inmunitario de los niños.

Los niños amamantados con leche materna presentan una microbiota intestinal más saludable que aquellos niños alimentados con fórmula. Esto se debe probablemente a la presencia de bacterias ácido-lácticas en la leche materna, así como también por la existencia de factores bifidogénicos en la leche que favorecen el mayor crecimiento de lactobacilos y bifidobacterias en los niños lactantes, que ejercen un efecto antagonista del crecimiento de patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica* o

Clostridium perfringens debido a que estas bacterias colonizan la mucosa intestinal del lactante de forma competitiva, impidiendo la adhesión de patógenos. (Fernández et al. 2015)

Además, la IgA de la leche materna dirigida contra antígenos de la microbiota intestinal, y las células B productoras de IgA de los ganglios mesentéricos se movilizan de manera selectiva hacia la glándula mamaria durante la lactación. Este es un mecanismo de defensa de la madre al recién nacido para protegerlo de antígenos que han sido reconocidos de manera previa por su Sistema Inmunitario. La leche humana también cuenta con receptores de reconocimiento específicos que trabajan junto con la IgA para regular la activación del sistema inmunitario y de esta manera modular el patrón de la microbiota que se va a instalar (Ruiz, 2015 p. 368). Y contiene oligosacáridos cuya función prebiótica previene diarrea neonatal e infecciones respiratorias.

La microbiota intestinal de recién nacidos que reciben solo lactancia materna exclusiva está dominada por *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* durante la primera semana, con una menor proporción de la familia *Enterobacteriaceae*. Contrariamente, la de niños alimentados con lactancia artificial se hace más diversa, con una mayor presencia y más elevados conteos de miembros de las familias *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus*. Al mes de edad, estos niños están más colonizados por *E. coli*, *C. difficile*, *Bacteroides* spp y *Streptococcus* spp (Maendar R et al., 1996 y Penders J et al., 2005 citados en Ruiz et al., 2010). (Figura 5)

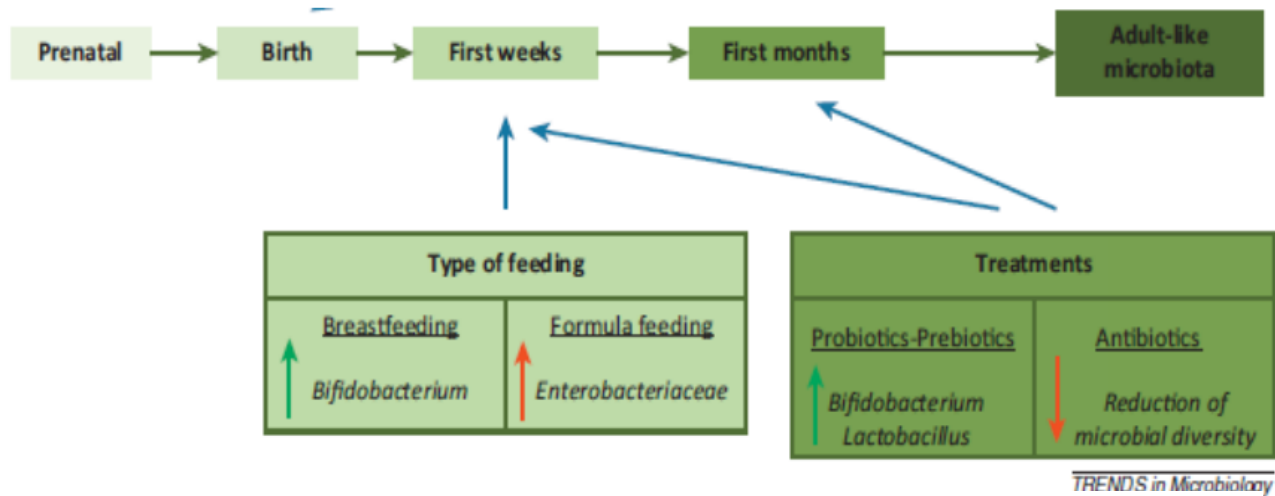


Figura 5. En este esquema se muestran los géneros de bacterias que predominan según el tipo de alimentación o tratamientos. Kazak et al., 2015

Un ensayo diseñado y validado por Haarman y Knol (2006) se utilizó para determinar las cantidades de las diferentes especies de Lactobacillus en muestras fecales de infantes recibiendo una fórmula estándar (SF), una fórmula suplementada con galacto y fructo oligosacáridos (GOS-FOS), una fórmula de prebióticos, y de manera paralela se utilizó otro grupo amamantado al seno materno (BF) como referencia. El estudio se llevó a cabo durante un periodo de 6 semanas con muestras fecales de infantes de cada uno de estos tres grupos en edades de 20 a 90 días de nacidos.

Se encontró que en las muestras fecales del grupo BF, así como el grupo alimentado con GOS-FOS se dio un incremento significativo en el porcentaje de Lactobacillus durante el periodo de estudio. (Ver Figura 6) En contraste, el número de Lactobacillus se mantuvo constante en los infantes alimentados con una fórmula estándar (SF).

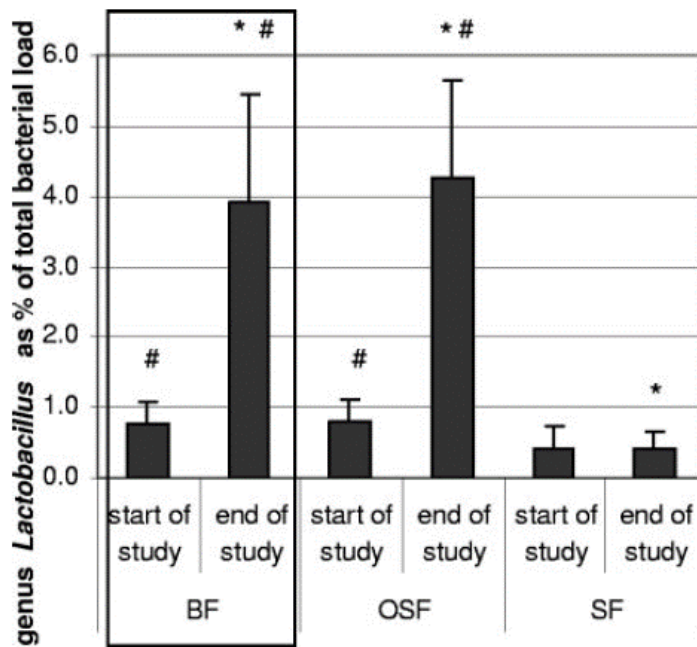


Figura 6. Lactobacillus como porcentaje del total de la carga bacteriana en muestras fecales de infantes que recibieron BF, GOS-FOS o SF. Se muestra la diferencia significativa ($P < 0.05$) entre los grupos BF y el SF y entre los grupos OSF y SF al final del estudio. Tomada de Haarman et al., 2006.

Esta información presentada apoya a un estudio anterior que se demostró que los galactooligosacáridos y los fructo-oligosacáridos (GOS-FOS) estimulan la presencia de lactobacillus en heces. La suma de Bifidobacterias y Lactobacillus al final del estudio alcanza un 80% en los grupos de BF y GOS-FOS mientras que el porcentaje en el grupo de SF alcanza solamente un 50%. Esto corresponde con hallazgos anteriores los cuales declaran que la microbiota intestinal de infantes amamantados al seno materno es dominada por Bifidobacterium y Lactobacillus. Se reporta que los infantes alimentados con fórmulas estándar tienen una diversidad de microbiota con mayor número de Bacteroides y Clostridium spp.

Un hallazgo importante de este estudio es que los galacto y fructo oligosacáridos suplementados en una fórmula estándar resulta en una distribución del género *Lactobacillus* con niveles relativamente elevados de especies *L. acidophilus* (Ver Figura 7), *L. casei* y *L. paracasei*, lo cual es similar a lo que se ve en aquellos alimentados al seno materno. Los infantes que recibieron fórmula estándar mostraron mayor concentración de especies *L. delbrueckii* y *L. reuteri* y menor proporción de *L. paracasei* y *L. acidophilus* al final del estudio. (Ver Tabla IV)

Tabla IV. Especies de *Lactobacillus* como porcentaje del total de la población de *Lactobacillus* en muestras fecales de infantes recibiendo alimentación al seno materno (BF), con fórmula suplementada con galacto y fructo oligosacáridos (GOS-FOS) y con fórmula estándar(SF).

<i>Lactobacillus</i> sp.	% <i>Lactobacillus</i> spp. (SE) at:					
	Start of the study (n = 10)			End of the study (n = 10)		
	BF	OSF	SF	BF	OSF	SF
<i>L. acidophilus</i>	13.6 (3.4) ^A	16.6 (3.3) ^A	16.8 (4.1)	23.5 (4.5) ^A	24.5 (3.9) ^A	19.2 (4.1)
<i>L. casei</i>	4.0 (1.3) ^A	5.6 (2.4) ^A	5.5 (1.5) ^A	6.0 (1.8) ^A	10.7 (2.5) ^A	8.3 (2.0) ^A
<i>L. delbrueckii</i>	1.1 (0.8)	2.5 (1.1) ^B	1.8 (0.7) ^A	<0.001 (0.00) ^C	0.01 (0.01) ^{B,D}	6.9 (2.8) ^{A,C,D}
<i>L. fermentum</i>	<0.001 (0.00)	0.2 (0.2)	0.3 (0.3)	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)	0.05 (0.03)
<i>L. paracasei</i>	7.2 (3.3) ^A	0.8 (0.6) ^A	0.9 (0.5)	22.1 (6.1) ^A	16.8 (4.2) ^A	5.6 (3.3)
<i>L. plantarum</i>	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)
<i>L. reuteri</i>	2.2 (1.5)	2.1 (0.8)	1.9 (1.5)	1.4 (0.6)	1.3 (0.4)	6.4 (3.2)
<i>L. rhamnosus</i>	<0.001 (0.00)	0.2 (0.2)	0.2 (0.2)	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)	<0.001 (0.00)
Others	71.9 (10.3) ^B	72.1 (8.6) ^B	72.5 (8.7) ^B	47.0 (13.0) ^B	46.8 (12.5) ^B	53.5 (15.3) ^B

^a BF, breast milk; OSF, standard formula supplemented with GOS and FOS; SF, standard formula. Superscripts: A, a significant increase ($P < 0.05$) during the study period; B, a significant decrease ($P < 0.05$) during the study period; C, a significant difference ($P < 0.05$) between the BF and SF groups; D, a significant difference ($P < 0.05$) between the OSF and SF groups.

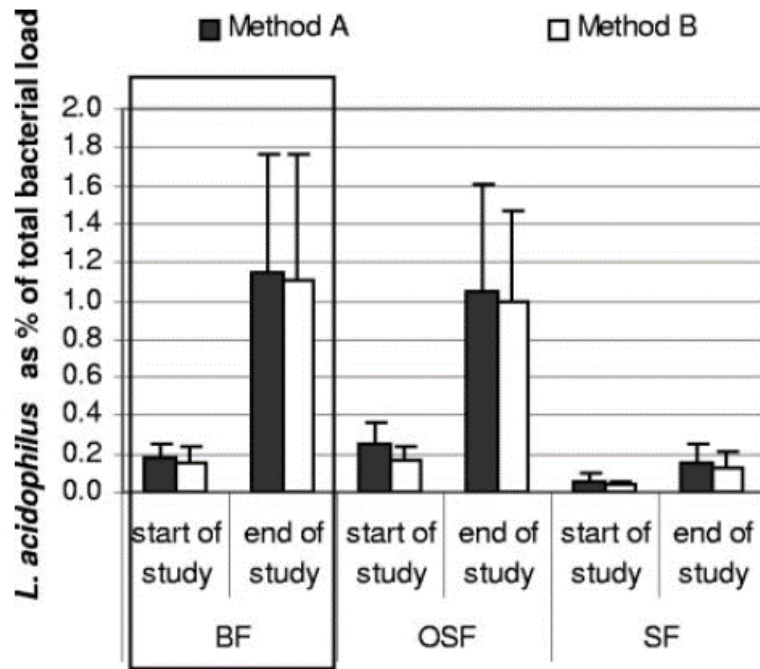


Figura 7. Comparación de dos métodos del estudio para determinar *L. acidophilus* como porcentaje total de la carga bacteriana en infantes alimentados con BF, con GOS-FOS o con fórmula estándar (SF). El método A muestra una combinación de información de *L. acidophilus* como porcentaje total de *Lactobacillus* y el género *Lactobacillus* como porcentaje de la carga bacteriana total. El método B muestra a *L. acidophilus* como porcentaje del total de la carga bacteriana. Tomada de Haarman et al.,

4. Microbiota intestinal como mediador en la fisiopatología de la obesidad

Investigaciones recientes sugieren que la microbiota intestinal puede ser un factor muy importante que participa como mediador de la obesidad ya que puede incrementar la habilidad del hospedero para conseguir calorías de la dieta mediante la estimulación de la absorción de grasas y su capacidad de digerir carbohidratos.

4.1 Especies de *Lactobacillus* asociados a la ganancia de peso o a un factor protector de peso

Algunas especies de *Lactobacillus* están asociadas a la obesidad y a la ganancia de peso mientras que otras especies están asociadas a la pérdida de peso. *Lactobacillus* spp y bifidobacteria representan una gran población bacteriana en el intestino delgado en donde los lípidos y los carbohidratos simples son absorbidos, particularmente en el duodeno y yeyuno.

Se realizó un estudio por Drissi et al., (2014) con el objetivo de identificar proteínas de *Lactobacillus* spp. involucradas en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos asociado a las modificaciones en el peso. Se examinaron un total de 13 genomas completos pertenecientes a diferentes *Lactobacillus* spp que previamente habían sido asociados a la ganancia o pérdida de peso.

Con base al análisis de literatura, se clasificaron los géneros *L. casei*, *L. paracasei*, *L. plantarum* y *L. gasseri* como cepas clasificadas con factor protector del peso. Mientras que *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. sakei* y *L. ingluviei* fueron clasificadas como *Lactobacillus* asociados a la ganancia de peso.

En los resultados se observaron grandes diferencias entre los dos grupos de genomas: Los *Lactobacillus* spp. asociados a la ganancia de peso resultaron carecer de enzimas involucradas en el catabolismo de la fructosa (lo que contribuye a la obesidad), en la defensa contra el estrés oxidativo y en la síntesis de dextrina, L-ramnosa y acetato. Esto es importante ya que estas tres moléculas previenen la obesidad a través de la reducción de los niveles de glucosa en sangre, la reducción de los niveles de triacilglicerolos séricos y la reducción de la masa corporal/acumulación de grasa respectivamente.

Por otro lado, se encontró que los *Lactobacillus* spp asociados a la protección del peso codifican una cantidad significativa de la permeasa glucosa, enzima que confiere a la bacteria la habilidad de mejorar la ruta de la glucólisis convirtiendo los azúcares en glucógeno bacteriano. Por lo tanto, la degradación de azúcares para ser utilizados como sustrato energético por la bacteria, reduce el proceso de acumulación de grasa por exceso de glucosa, asegurando un efecto protector en el peso.

En relación al metabolismo lipídico, se encontró que las enzimas tiolasas solo fueron codificadas en el genoma asociado a la ganancia de peso. Las tiolasas son enzimas que tienen un papel clave en la vía de la β -oxidación de la degradación de los ácidos grasos y de diversas vías biosintéticas tales como la síntesis de ácido poli-beta-hidroxibutírico o la biogénesis de esteroides. De este modo, los genomas de *Lactobacillus* asociados al aumento de peso movilizan la energía y el carbono almacenados en los ácidos grasos a través de la β -oxidación. Estos *Lactobacillus* spp podrían acelerar la digestión y absorción de grasas de la dieta (acilglicerolos) en el tracto digestivo superior, reduciendo los niveles de ácidos grasos en el tracto digestivo inferior y el efecto de freno ileal. La velocidad a la que se degradan estas grasas es lo que controla mecanismos de saciedad, tales como el freno ileal (lo cual depende primordialmente de que los ácidos grasos libres alcancen la región distal del intestino delgado antes de la absorción). Es por esta razón que la aceleración en la digestión y absorción de grasas altera el mecanismo de saciedad conduciendo a una mayor ingestión de energía y por ende al acumulo de tejido adiposo.

Además, se identificaron 18 tipos de bacteriocinas (toxina sintetizada por una bacteria con el fin de inhibir el crecimiento de bacterias similares o cepas cercanas) en los genomas estudiados y se reveló que los *Lactobacillus* spp. asociados a un factor protector en el peso

codifican más bacteriocinas que las *Lactobacillus* spp asociados a la ganancia de peso, lo cual contribuye a limitar la diseminación de bacterias patógenas. Esto les confiere una función de protección, “efecto barrera” contra microorganismos patógenos.

4.2 Asociación entre la abundancia de Firmicutes y Bacteroidetes en relación con la obesidad

Un estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Salud Pública y fue realizado en niños en edad escolar para evaluar la existencia de una asociación entre el perfil de la microbiota intestinal y la obesidad infantil y si esta asociación se modifica dependiendo del patrón de alimentación. Resultó que la abundancia relativa de Bacteroidetes es mayor en niños con peso normal y la abundancia relativa de Firmicutes es mayor en los niños con sobrepeso/obesidad.

Al evaluar la asociación entre la abundancia relativa de Bacteroidetes y de Firmicutes y el riesgo de padecer sobrepeso/obesidad, Estrada-Velasco et al., (2014) observaron que los niños con un perfil de abundancia relativa alta de Bacteroidetes tienen 40% menos posibilidades de presentar sobrepeso u obesidad en comparación con los niños con un perfil de abundancia baja, mientras que los niños con un perfil de abundancia relativa alta de Firmicutes tienen 1.5 veces más posibilidades de presentar sobrepeso/obesidad en comparación a los niños con un perfil de abundancia relativa baja.

Al evaluar si la dieta modifica el efecto de la microbiota sobre el riesgo de tener sobrepeso/obesidad se encontró que esta tiene un efecto importante tanto en protección como en el riesgo de la obesidad. Por un lado, se observó protección contra el sobrepeso y obesidad al presentar abundancia relativa alta de Bacteroidetes si se tiene un consumo alto en frutas, verduras y pescado. Por otro lado, se observó un riesgo de presentar obesidad al tener

abundancia relativa alta de Firmicutes dependiendo de un consumo alto de un patrón de alimentación no saludable (alimentos con alto contenido en carbohidratos y grasas saturadas y bajo consumo de fibra y micronutrientes).

Los resultados de este estudio concuerdan con los de otro realizado en 12 pacientes con obesidad que participaron en un programa de pérdida de peso durante 1 año asignándoseles una dieta hipocalórica ya sea baja en carbohidratos o en grasas. Antes de la terapia, Ley et al (citado en DiBaise et al., 2008) observaron que los participantes presentaron menos Bacteroidetes y más Firmicutes que el grupo control. Después de la pérdida de peso la proporción de Bacteroidetes incrementó mientras que los Firmicutes disminuyeron. Los Bacteroidetes constituían aproximadamente 3% de la microbiota intestinal antes de la terapia y 15% al finalizar con una exitosa pérdida de peso.

En ambos estudios se encontró que un perfil de abundancia relativamente alta de Firmicutes y una abundancia relativamente baja de Bacteroidetes se asocia con un mayor riesgo de obesidad.

El género predominante de la familia Firmicutes son los Lactobacillus. No se puede asociar a todos los géneros y especies de esta familia con el riesgo de presentar sobrepeso u obesidad pues como se ha visto en el apartado anterior, algunas especies de Lactobacillus están asociadas a la obesidad y a la ganancia de peso mientras que otras especies están asociadas a la pérdida de peso, es decir diferentes especies de un mismo género y filo pueden tener efectos antagónicos en cuanto a las modificaciones en el peso. Es por ello que es necesario explorar la microbiota a niveles más profundos, a nivel de especies particulares o incluso por abundancia de genes.

4.3 Rol de los Firmicutes en la fisiopatología de la obesidad

El estado de salud se da cuando hay homeostasis del proceso inflamatorio, es decir cuando hay un balance proinflamatorio e inflamatorio en el organismo. La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial, caracterizada por desórdenes metabólicos, inflamación de bajo grado y aumento de la grasa corporal. Es por ello que su magnitud condiciona la salud del individuo.

Se ha visto que un exceso de grasa se asocia a un aumento en bacterias Firmicutes, es decir hay una disbiosis de la microbiota. Esto provoca una reducción de las Ocludinas que son las proteínas de uniones de oclusión, específicamente las que se encuentran en las uniones estrechas de la ZO-1 (Zonula occludens-ZO-1/Tight junctions protein-1) que pertenece al complejo de proteínas *Zona Occludens* (que significa región que ocluye). Estas zonulas forman una banda continua en todo el borde apical de las células epiteliales y su función es formar un sello impermeable que ocluye el espacio intercelular. Estas son típicas del tejido epitelial, especialmente en aquellos con función de secreción o absorción como el intestino. (Figura 8 y 9)

Los espacios intercelulares existentes entre las células han de estar sellados para impedir la difusión pasiva de los nutrientes hacia la luz intestinal, sin embargo, con la reducción de la ocludina a consecuencia de un aumento de Firmicutes hay más permeabilidad del epitelio intestinal, por lo que los lipopolisacáridos y peptidoglicanos (bacterias gram positivas y gram negativas) pasan a la circulación ocasionando una endotoxemia metabólica. Estos son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR), unas proteínas transmembrana en los macrófagos quienes forman parte del sistema inmunitario innato y que son encargadas de reconocer moléculas derivadas de microbios y quienes median la señalización en las células

presentadoras de antígeno. Ante este reconocimiento se activa la vía de señalización NFK- β (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y con este estímulo la vía NFK- β desencadena un proceso inflamatorio a través de la liberación de citosinas proinflamatorias IL-1 IL-6 y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) hacia el torrente sanguíneo. También tiene como consecuencia un decremento en la adiponectina, hormona que regula el peso corporal a través de su efecto antiinflamatorio y de su aumento en la sensibilidad de insulina; y un aumento en la resistina, hormona que aumenta la resistencia a la insulina. Todo este proceso ocasiona un estado inflamatorio del organismo, a una hiperinsulinemia y a un excesivo almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo y hepático finalmente desencadenando en la obesidad. (Ver Figura 10) (Morales et al., 2010) (DiBaise, Frank et al., 2012) (Fernández-Palomares, 2013)

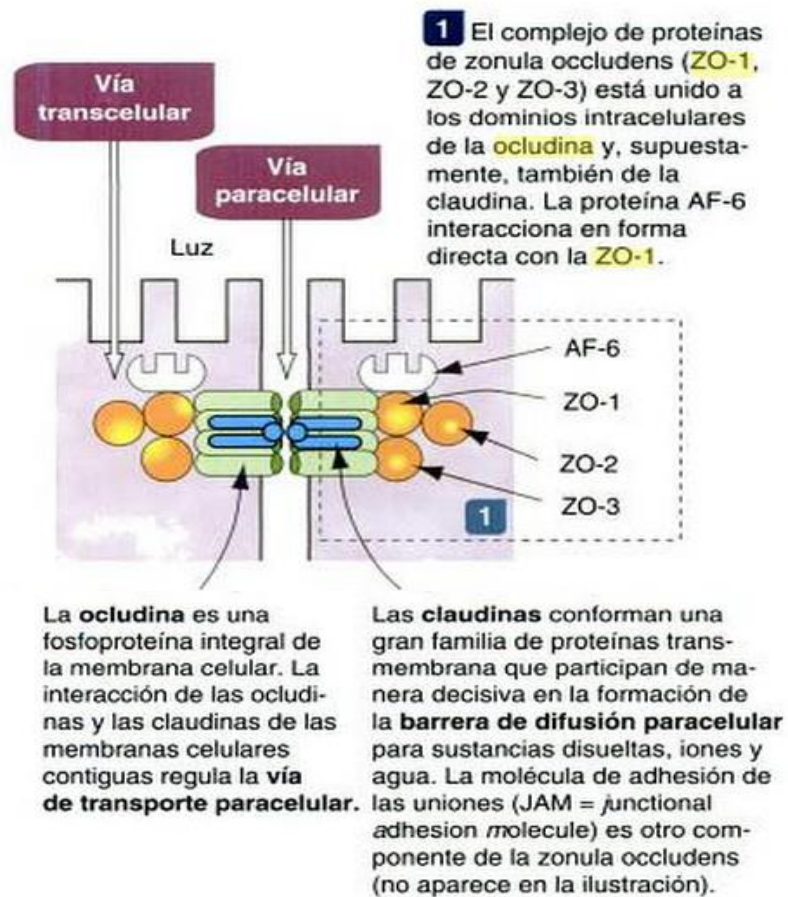


Figura 8. (Welsch, Sobotta, & Delles, 2014)

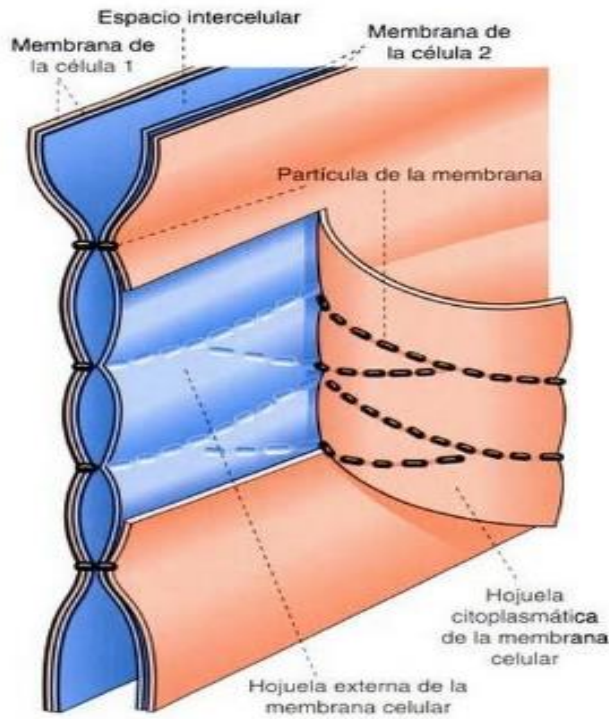


Figura 9. Representación de una zonula occludens (unión estrecha) (Welsch, Sobotta, & Delles, 2014)

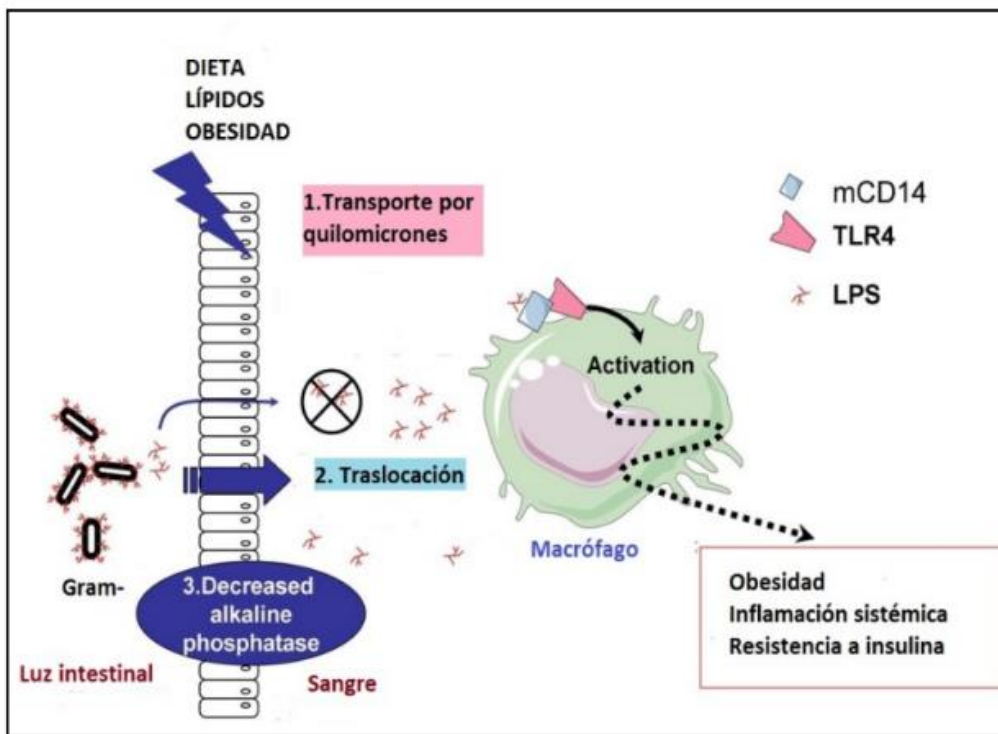


Figura 10. Endotoxemia metabólica. Tomado de Delzenne et al citado en Fernández-Palomares, 2013)

4.4 Microbiota, ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y obesidad.

4.4.1 Rol del propionato, butirato y acetato en la modulación del peso corporal.

Otra razón por la que la obesidad podría estar ocasionada en individuos que presentan una baja diversidad de microbiota asociada a un factor protector de peso, es que contienen una menor presencia de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos ácidos grasos (acetato, propionato y butirato) son los principales productos de la fermentación bacteriana de almidón resistente, poli- y oligosacáridos (que forman la mayoría de la fibra dietética soluble).

El acetato y propionato funcionan como ligandos para al menos dos receptores: receptor G acoplado a la proteína GPR41 o FFA3 y el receptor G acoplado a la proteína GPR43 o FFA2. Datos recientes demuestran que la expresión de estos dos receptores está aumentada en células L enteroendócrinas y que FFA2/GPR43 media la secreción de GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) vía AGCC. La Activación de FFA2 por el acetato inhibe la lipólisis disminuyendo así la concentración de ácidos grasos libres. (Ver Figura 11) (Fernández-Palomares, 2013)

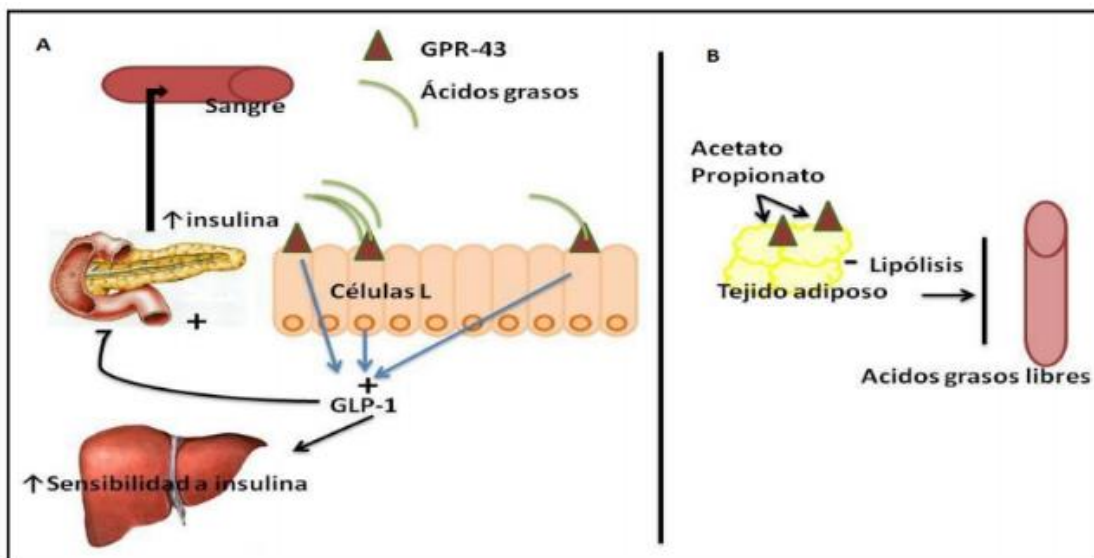


Figura 11. Liberación de GLP-1 en las células L enteroendócrinas mediada por AGCC mediante el receptor GPR-43/FFA2. La expresión de este receptor inhibe la lipólisis disminuyendo la concentración de AGL y la liberación de GPL-1 estimula la secreción de insulina por células β del páncreas y aumenta la sensibilidad a insulina en los tejidos diana como el hígado.

La estimulación de la secreción de GLP-1 por parte de los AGCC tiene un papel preponderante. Esta es una hormona anorexigénica sintetizada en las células enteroendocrinas L de la mucosa del íleon y del colon que contribuye a la homeóstasis energética. Esta se libera a circulación después de la ingesta de alimentos e induce saciedad ocasionando una reducción en la ingestión calórica, además, tiene efecto reductor sobre la glucemia y favorece la secreción de insulina por células-β del páncreas. Estos efectos podrían explicar la disminución de hambre y la baja postprandial de la glicemia. (Figura 12) (Everard, Cani, 2014) (Morales et al., 2010) (Fernández-Palomares, 2013).

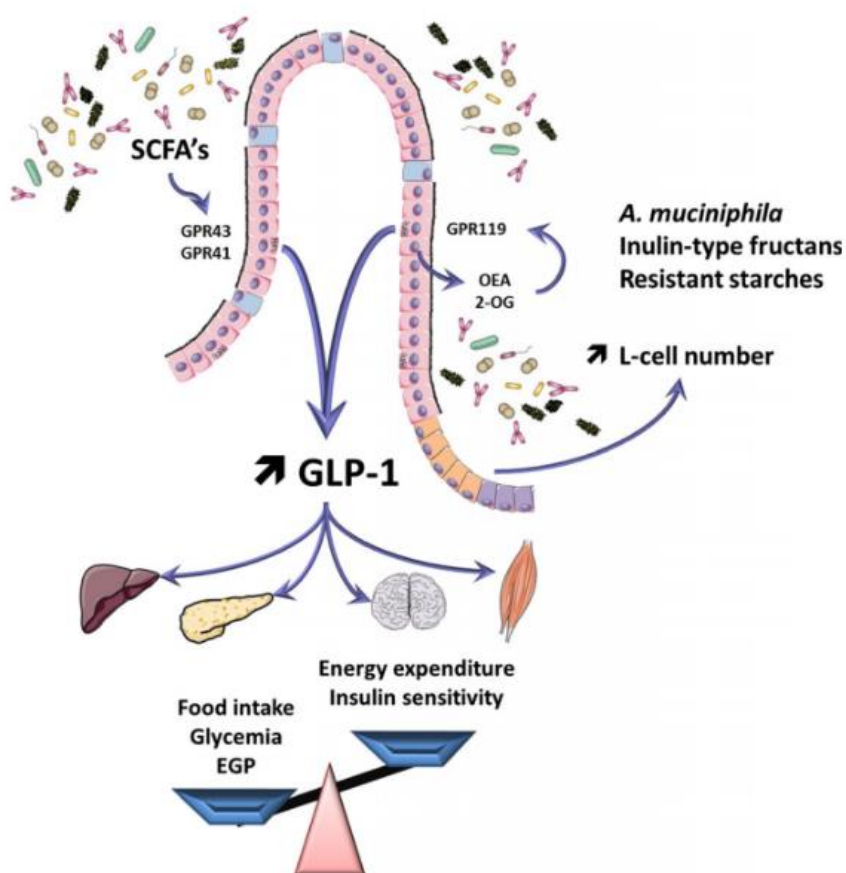


Figura 12. Mecanismos que asocian la microbiota y la secreción de GLP-1. Los efectos de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC/SCFA) producto de la fermentación por la microbiota están asociados con un incremento en la secreción de GLP-1 por las células L del íleon y colon ocasionando una reducción en la ingestión calórica y un efecto reductor sobre la glucemia. Tomada de Everard, Cani, 2014.

Por otro lado, el propionato y el butirato incrementan la expresión del gen leptina (que tiene como función inducir la saciedad) vía la activación de FFA3 (GPR41), lo cual contribuye a reducir la ingestión de alimentos y a regular el apetito evitando un acúmulo excesivo de tejido adiposo.

Los AGCC contribuyen al crecimiento bacteriano lo cual estimula la hormona FIAF (Fasting Induced Adipocyte Factor) expresada en la mucosa y cuya función es inhibir a la Lipoprotein Lipasa (LPL), encargada de hidrolizar a las triacilgliceroles y liberándolos en músculo y tejido adiposo. Como resultado, se disminuye esta acumulación de triacilgliceroles reduciendo el tamaño del adipocito (Morales et al., 2010) (Fernández-Palomares, 2013).

4.4.2 *Methanobrevibacter smithii* y obesidad

La especie *Methanobrevibacter smithii* del dominio Archaea es un microorganismo metanoproducer que consume el hidrógeno (producido en el colon por las fermentaciones bacterianas) para reducir el CO₂ hacia metano. La eliminación de hidrógeno reduce la presión intraluminal de gas, facilitando la expansión de las demás poblaciones bacterianas y favoreciendo el proceso de almacenamiento de grasa. (Morales et al., 2010)

5. Probióticos y Prebióticos

Debido a la plasticidad de la microbiota intestinal, el uso de componentes como probióticos y prebióticos puede modular el nicho de microorganismos intestinales con el fin de mejorar la salud del hospedero. Estos componentes actúan sobre la población bacteriana existente en el intestino incrementando el número y/o actividad de aquellos microorganismos beneficiosos y promotores de salud.

Tabla V. Definiciones utilizadas por asociaciones científicas para probióticos y prebióticos.

Probióticos	Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas
Prebióticos	Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped
Simbióticos	Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos

World Gastroenterology Organization, 2011.

¿Qué es un probiótico?

Los probióticos son microorganismos vivos que pueden agregarse a la fórmula de diferentes tipos de productos: alimentos, medicamentos, suplementos. Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las usadas más frecuentemente como probióticos, pero la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* también son utilizadas como probióticos.

¿De dónde se obtienen los probióticos?

Se encuentran en algunas carnes, lácteos (quesos fermentados) y frutas y vegetales fermentados. En la actualidad la mayoría de los probióticos son de origen lácteo.

¿Qué hace un probiótico?

1. Tiene actividad enzimática conocida.
2. Tiene capacidad de modificar el ambiente intestinal.

3. Promueve producción de bacteriocinas. (Proporciona una defensa adecuada al hospedero)
4. Modula la respuesta inmune al aumentar las células NK y los linfocitos.
5. Induce factor de crecimiento. (Adecuada proliferación celular).
6. Promueve secreción de inmunoglobulinas.
7. Inhibe adhesión bacteriana. (Bacterias patógenas).
8. Estimula formación de AGCC.

EL consumo habitual de un probiótico es necesario no solo como digestivo, sino que es un gran regulador enzimático, proporciona defensa gracias a su estimulación de bacteriocinas, condiciona cambios de ph y además estimula la formación de AGCC quienes son el alimento principal del enterocito.

¿Quiénes son prebióticos?

Son aquellos que están constituidos por organismos GRAS (Generally Regarded as Safe) y considerados QPS (Qualified Presumption of Safety) por la FDA (Food and Drug Administration) y la EFSA (European Food Safety Authority). Si bien esta es una condición necesaria, no es suficiente. Además un probiótico debe de ser un microorganismo capaz de sobrevivir a los jugos gástricos, debe tener buena adherencia al epitelio que lo recubre y capacidad de producir sustancias antimicrobianas. Debe contar con evidencia de algún efecto beneficioso y debe carecer de cualquier efecto nocivo.

Criterios para que un alimento pueda ser considerado como un probiótico:

- Nivel mínimo de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por porción y de bacterias reconocidas como probióticos. Si no cumple con esta mínima cantidad se considera como un “alimento con bacterias vivas y activas” pero no como un “probiótico”.
- Los productos deben definir el contenido microbiano con las cepas específicas que contienen. Los alimentos fermentados que no definen su contenido microbiano no son considerados como probióticos.

- El producto debe estar etiquetado como probiótico (por cuestiones de regulación).
- La temperatura de conservación debe de ser de 4°C. Si se rompe la cadena fría los microorganismos comienzan a reproducirse y en determinado punto mueren por lo que al tomar al tomarlos ya no hay efecto benéfico.

¿Qué son los prebióticos?

Estos son componentes de la dieta no digeribles que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino. Estos favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas por sobre las nocivas. Los más conocidos son: oligofruetosa, inulina, galacto-oligosacáridos, lactulosa y los oligosacáridos de la leche materna. Como se ha visto, los galacto y fructo oligosacáridos suplementados resultan en una distribución del género *Lactobacillus* con niveles relativamente elevados de *L. acidophilus*, *L. casei* y *L. paracasei*, cepas clasificadas con factor protector del peso. Además, la oligofruetosa tiene efecto en el aumento del número de bifidobacterias en el colon.

Tabla VI. Prebióticos y su efecto en la microbiota intestinal.

Nombre	Método de síntesis	Efecto en microbiota intestinal
Oligosacáridos resistentes: scFOS β (2-1)fructanos lineales	Transfructosilación a partir de sacarosa, o hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> , clostridia
FOS β (2-1)fructanos lineales	Transfructosilación a partir de sacarosa, o hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> , clostridia
Inulina β (2-1)fructanos lineales	Hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> , clostridia
Inulina de cadena larga (Icl) β (2-1)fructanos lineales	Hidrólisis de la inulina de la achicoria.	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> , clostridia
GOS β (1-6)- β (1-4) galactopiranosil - α (1-4) glucopiranosil	Leche humana	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Candida</i> , Enterobacteria
TOS	Transglucosilación enzimática de la lactosa	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>
Lactulosa D-galactosa β (1-4) fructosa.	Isomerización alcalina de la lactosa.	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> . ↓ <i>C.perfringens</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> , Enterobacteria y Eubacterium
Levanos	Producidos por bacterias	

IMOS Oligosacáridos unidos a glucosa $\alpha(1-4)$ y $\alpha(1-6)$. Lactosacarosa	Derivados del almidón en un proceso enzimático de dos etapas. Mezcla de sacarosa y lactosa usando la enzima β -fructofuranosidasa.	\uparrow Bifidobacteria \downarrow Bacteroides, Clostridium
XOS Polímeros de D-xilano.	Hidroxilación del xilano mediante la enzima endo-1,4 xilanasa.	\uparrow Bifidobacterium
SOS α -galactosil derivados de la sacarosa. Glucooligosacáridos	Aislados de la soja y concentrados para su comercialización. A partir de la sacarosa en presencia de maltosa.	\uparrow Bifidobacterium \downarrow Clostridia
Polisacáridos no almidón. >20 residuos de monosacáridos: β -glucanos, celulosa, hemicelulosa, pectinas, gomas y mucílagos.		\uparrow Bifidobacteria
Almidones resistentes: AR1 o atrapado, AR2 o cristalizado, AR3 o retrógrado y AR4 o modificado.	Productos de la degradación del almidón que no son absorbidos en el intestino delgado.	\uparrow Bifidobacteria
Hidratos de carbono sintéticos: polidextrosa, metilcelulosa, y otros derivados de la celulosa.		\uparrow Bifidobacterium, Lactobacillus \downarrow Bacteroides

Tomado de Roberfroid et al, Candela et al, Cho et al, Bears et al, Gibson et al, Marti del Moral et al citado en Fernández-Palomares 2013.

III. Conclusión:

Como consecuencia de la epidemia mundial de obesidad, en los últimos años se han intensificado los esfuerzos para identificar los factores ambientales que afectan el balance energético. Un hallazgo emergente es que el hospedero y su microbiota tienen interacciones mutuamente beneficiosas y cooperativas.

Estas interacciones entre los seres humanos y los microbios han logrado una relación simbiótica resultante en la homeostasis fisiológica, debido a que la microbiota provee funciones cruciales al cuerpo humano que este no puede realizar por sí mismo, mientras que el hospedero humano proporciona un medio rico en nutrientes a los microbios que residen en él. Las funciones codificadas por estos genes microbianos son relevantes para la supervivencia al asumir funciones metabólicas y biológicas incluyendo el control de la homeóstasis energética, la regulación del sistema inmune y la digestión.

Por lo tanto, la microbiota intestinal puede considerarse como un órgano propio. Esta consideración abre una multitud de caminos inexplorados y con gran potencial implicados en la fisiología y las enfermedades humanas. Es importante destacar que la microbiota intestinal afecta el metabolismo, y por tanto sus alteraciones se han asociado con varias enfermedades metabólicas incluyendo la obesidad y la diabetes tipo 2.

Es por ello que es fundamental resaltar la importancia de la existencia del equilibrio entre los microorganismos intestinales a niveles de phylum, género, especie y cepas. Factores cotidianos tales como el nivel de estrés, y la composición electrolítica del agua bebida afectan la microbiota, pero dichas alteraciones son menores comparadas con aquellas producidas por el consumo regular de antibióticos, antiinflamatorios, laxantes, antiácidos, la aplicación de

radio o quimioterapia y principalmente por los cambios en los hábitos alimentarios, quienes podrían explicar hasta en 57% la variación de la composición de la microbiota intestinal.

Esto demuestra el importante papel que juega la dieta en el cambio de poblaciones clave de la microbiota intestinal, pudiendo transformar el fenotipo en una entidad que contribuya a la homeostasis del cuerpo o que induzca un desequilibrio y la enfermedad según sea la composición de la dieta. Reciente evidencia científica sugiere que la microbiota es un actor importante en la regulación del peso y por lo tanto en el desarrollo de la obesidad, pues trillones de bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal humano afectan la adquisición de nutrientes y la regulación de energía. Se observó que la microbiota de individuos con obesidad se encuentra alterada comparada con aquella de los individuos en normopeso.

De ahí la importancia de desarrollar una adecuada composición de la microbiota intestinal desde la infancia, periodo en que ocurre la mayor colonización microbiana a través del paso por el canal vaginal preferentemente y principalmente a través de leche materna a quien se le debe la homeostasis microbiana postnatal en gran medida. Ambos eventos de colonización tienen un efecto en la definición de las características que tendrá la microbiota intestinal de un individuo e incluso hasta en su adultez. Su alimentación y el conjunto de bacterias son determinantes para inhibir el desarrollo de futuros problemas de salud.

La lactancia materna influye fuertemente en el desarrollo de la microbiota intestinal, y este a su vez, es un fuerte mecanismo inductor de maduración y defensa de la mucosa intestinal, y por tanto del sistema inmunitario como un todo.

Es necesario explorar la microbiota a niveles más profundos, a nivel de especies particulares o incluso por la abundancia de genes para obtener una mejor comprensión de la capacidad de

determinadas bacterias probióticas que promueven la salud o que desequilibran la homeostasis del cuerpo.

IV Referencias:

- Navarro-Cáceres, W. (2015). La lactancia materna y sus propiedades microbioinmunológicas. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA*, 4(1), 63-66. Recuperado de <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/RCMHNAAA/article/view/155>
- Ruiz Álvarez, Vladimir, Puig Peña, Yamila, & Rodríguez Acosta, Mireida. (2010). Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 29(3), 364-397. Recuperado en 27 de enero de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000300007&lng=es&tlng=pt.
- Moriana, C. L., & Mach, N. (2014). Influencia de la gestación, el parto y el tipo de lactancia sobre la microbiota intestinal del neonato. (Spanish). *Acta Pediátrica Española*, 72(2), 37-44.
- La Rosa Hernández, Deyanira, Gómez Cabeza, Enrique José, & Sánchez Castañeda, Niurka. (2014). La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Revista Cubana de Pediatría*, 86(4), 502-513. Recuperado en 27 de enero de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400011&lng=es&tlng=es.
- Álvarez-Calatayud, G., Suárez, E., Rodríguez, J. M., & Pérez-Moreno, J. (2015). La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutrición Hospitalaria*, 32(s01), 56-61. Recuperado en 27 de enero de 2017, de <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/view/9481>
- Vanegas, M. C., González, L. M., & Arévalo, S. A. (2010). Capacidad bactericida de *Bifidobacterium* sp. aislada de leche materna y de heces de neonatos, frente a los principales causantes de enfermedades transmitidas por alimentos. *Infectio*, 14(4), 241-247. Recuperado en 27 de enero de 2017, de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393921070117X>
- Giglio, Norberto D, Burgos, Fernando, & Cavagnari, Brian M. (2013). Microbiota intestinal: sus repercusiones clínicas en el cuerpo humano. *Archivos argentinos de pediatría*, 111(6) <https://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.5546/aap.2013.523>
- Farías N, María Magdalena, Silva B, Catalina, & Rozowski N, Jaime. (2011). MICROBIOTA INTESTINAL: ROL EN OBESIDAD. *Revista chilena de nutrición*, 38(2), 228-233. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000200013>
- Basain Valdés, José María, Valdés Alonso, María del Carmen, Miyar Pieiga, Emilia, Linares Valdés, Hortensia, & Martínez Izquierdo, Alicia. (2015). Changes in the intestinal microbiota due to diet and their impact in the genesis of obesity. *MEDISAN*, 19(12), 1536-1546. Recuperado en 27 de enero de 2017, de

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013&lng=es&tlng=en.

- Icaza-Chavez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78(4), 240-248. Recuperado en 27 de enero de 2017, de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090613001468>
- Osorio, L. M., & Umbarila, A. S. (2015). Microbiota de la glándula mamaria. *Pediatría*, 48(1), 1-8 Recuperado en 27 de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120491215000026>
- Pastor Lebrero, M. (2016). Microbiota intestinal, relación con la obesidad e influencia de los probióticos y prebióticos. Recuperado en 27 de enero de 2017, de <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/19189>
- DE NUTRICIÓN, R. E. S. I. D. E. N. C. I. A., HIGA, P. D. B. A., CARRILLO, D. R., ARIADNA, L. F., BELÉN, L. M. M., & VICTORIA, L. N. EFECTO DE LA LECHE MATERNA SOBRE LA MICROBIOTA. . Recuperado en 27 de enero de 2017, de <http://www.nutricionistaspbpa.org.ar/sitio2/contenido/167/20160219121525.pdf>
- Brunser T, Oscar. (2013). El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Revista chilena de nutrición*, 40(3), 283-289. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182013000300011>
- Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007; 22(Suplemento 2):9-14.
- Prados-Bo, A., Gómez-Martínez, S., Nova, E., & Marcos, A. (2015). El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutrición Hospitalaria*, 31(s01), 10-18. Recuperado de http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/view/8702/pdf_7814
- Welsch, U., Sobotta, J., & Delles, T. (2014). *Histología [de] Sobotta* (1st ed.). México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Drissi, F., Merhej, V., Angelakis, E., El Kaoutari, A., Carrière, F., Henrissat, B., & Raoult, D. (2014). Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutrition & Diabetes*, 4e109. doi:10.1038/nutd.2014.6
- Everard, A., & Cani, P. D. (2014). Gut microbiota and GLP-1. *Reviews In Endocrine & Metabolic Disorders*, 15(3), 189-196. doi:10.1007/s11154-014-9288-6
- Estrada-Velasco, B. I., Cruz, M., García-Mena, J., Valladares Salgado, A., Peralta Romero, J., Guna Serrano, M. R., & ... Burguete-García, A. I. (2015). La obesidad infantil como consecuencia de la interacción entre firmicutes y el consumo de alimentos con alto contenido energético. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3), 1074-1081. doi:10.3305/nh.2015.31.3.8302
- Morales.P, Brignardelio. J, Gotteland. M. (2010). La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Med Chile*;138: 1020-1027.

- DiBaise, J. K., Zhang, H., Crowell, M. D., Krajmalnik-Brown, R., Decker, G. A., & Rittmann, B. E. (2008). Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(4), 460-469. doi:10.4065/83.4.460
- DiBaise, J. K., Frank, D. N., & Mathur, R. (2012). Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity: Current Concepts. *The American Journal Of Gastroenterology: Official Publication Of The National Gastroenterological Association*, 1(1), 22-27.
- Haarman, M., & Knol, J. (2006). Quantitative real-time PCR analysis of fecal *Lactobacillus* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Applied And Environmental Microbiology*, 72(4), 2359-2365.
- O'Sullivan, A., Farver, M., & Smilowitz, J. T. (2015). The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutrition And Metabolic Insights*, 8(Suppl 1), 1-9. doi:10.4137/NMI.S29530
- Fernández P. (2013). *Modulación de la microbiota intestinal: efecto de los prebióticos y probióticos en la prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico*. Universidad Oberta de Catalunya.