# Efecto de los probióticos en el control de la obesidad en humanos: hipótesis no demostradas

Estudiante: Amparo Arias

Tutora: Núria Mach

# Efecto de los probióticos en el control de la obesidad en humanos: hipótesis no demostradas


**Resumen**

El presente trabajo tiene como objetivo, esclarecer y contrastar las diferentes publicaciones que asocian los probióticos con la obesidad, además de profundizar en el papel del microbioma humano en patologías como la obesidad.

Se realizó una extensa búsqueda, de publicaciones científicas (estudios en modelos animales, celulares, ensayos clínicos y revisiones) en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas (PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo España, Scirus, Science Direct) para establecer el estado actual del potencial efecto de los probióticos en el control de la obesidad de las personas, así como la relación microbioma y obesidad. La microbiota intestinal y los probióticos producen un efecto positivo para la salud, regulando las funciones inmunológicas del individuo y protegiéndolo frente a infecciones y procesos de inflamación crónica. Sin embargo, actualmente hay estudios con resultados dispares, que señalan pero no confirman a la microbiota intestinal como un nuevo factor que podría estar implicado en la regulación del peso corporal y en las enfermedades asociadas a la obesidad. El Proyecto MetaHIT ha encontrado tres géneros de población genética en el microbioma intestinal humano, y dos de dichos géneros (*Bacteroides y Ruminococcus*) podrían estar relacionados con la regulación del peso corporal de su hospedador.

A pesar de que las relaciones causa-efecto entre la microbiota intestinal y la obesidad no están todavía bien establecidas, la manipulación intencionada de la microbiota intestinal a través de la dieta se propone como una posible nueva herramienta para prevenir o modificar el riesgo de obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas a esta. Se requieren más estudios clínicos en humanos para esclarecer el posible efecto que tienen los probióticos en el control del peso corporal.



**Palabras clave**: Obesidad, microbioma, probiótico y control del peso corporal

**Effects of probiotics on human obesity control: unproven hypothesis**


## Abstract

The objective of the present study is to contrast the different publications associated with probiotics and obesity as well as to get some new insights regarding the role of microbioma in pathologies such as obesity.

An extensive research in scientific publications (studies in models of animals, cellular, clinical trials and revisions) was performed in the following electronic specialized databases (PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo Spain, Scirus, Science Direct) to establish the current status of the potential effect of probiotics on the control of obesity in humans, as well as the relationship between intestinal microbioma and obesity. The intestinal microbiota and oral probiotics produce a positive effect on human health, as they can regulate the immune functions and protect from infections and chronic inflammatory processes. Although divergent results have been recently reported, it can be suggested that intestinal microbiota might play a role as a new factor associated with the regulation of body weight and obesity-related diseases. The international MetaHIT project has shown that human microbioma populations can be grouped in three different enterotypes. Two of these enterotypes (*Bacteroides* and *Ruminococcus*) seem to encode functions related to obesity.

Although the relationship between intestinal microbiota and obesity are not yet well established, the intestinal microbiota manipulation through diet is suggested as a new plausible approach to prevent from, or modify the risk of, obesity and its related diseases. More clinical studies in humans are required to clarify the possible effect of probiotics on obesity.



Key Words: Obesity, metagenome, probiotic and body weight control.

## Introducción

La epidemia de la obesidad es uno de los principales desafíos sanitarios del mundo[1]. Actualmente, hay estudios que sugieren una conexión entre los probióticos y la obesidad, particularmente entre probióticos que contienen Firmicutes, en particular *Lactobacillus spp*[2]. Los probióticos son alimentos que contienen microorganismos vivos, que ingerido en cantidades suficientes, produce efectos positivos para la salud por su acción de forma directa e indirecta, mediante interacciones con la microflora intestinal. La distribución y cuantificación filogenética de la microflora intestinal, así como sus funciones biológicas, puede investigarse actualmente mediante las tecnologías *high-throughput* basadas en la secuenciación del ADN o ARN microbiano. Describir la composición de la microbiota intestinal, así como su función biológica y su relación con posibles enfermedades como la obesidad en humanos, es de gran interés. De facto, el proyecto MetaHIT (2008-2012) tiene como objetivo establecer asociaciones entre el microbioma intestinal de los humanos y el estado de salud de las personas. Recientemente se ha publicado un estudio que muestra que los humanos tenemos tres tipos de enterotipos bacterianos y además sugiere que es posible que los individuos del Enterotipo 1 en los que predomina el género *Bacteroides* (género especializado en la degradación de los carbohidratos) tienen menos problemas de obesidad, y en los del Enterotipo 3, en los que el género dominante son los *Ruminococcus* (especialistas en absorber azúcares), pueden presentar problemas de sobrepeso[3]. Hasta el momento, no existe relación entre el segundo enterotipo, caracterizado por ser rico en *Prevotella* y *Desulfobivrio* (estas bacterias actúan sinérgicamente para degradar las glicoproteínas de mucina presentes en la capa mucosa del intestino) y la obesidad. El consorcio europeo, con Dinamarca como eje investigador en la obesidad y el Dr. Francisco Guarner responsable del proyecto en España, están llevando a cabo una serie de investigaciones relacionadas con ciertas patologías del aparato intestinal, presentando los primeros resultados que comparan el microbioma intestinal de las personas obesas y el de las personas que tienen un IMC (índice de masa corporal) considerado normopeso (18,5 – 24,9 kg/m$^2$), para averiguar si dicha diferencia en el tipo de bacterias puede ser responsable de que ciertos

individuos y no otros tengan propensión a aumentar de peso. No obstante, son pocos aún los estudios realizados sobre la relación entre los probióticos, la microbiota intestinal y la obesidad en humanos. Además, los resultados son aún dispares y heterogéneos contribuyendo a crear confusión entre la asociación de la ingesta de probióticos y la reducción del riesgo de sufrir obesidad. Existe pues, la necesidad de contrastar los datos publicados y esclarecer la relación entre los probióticos y el riesgo de obesidad. Así, en esta revisión se pretende describir, bajo la perspectiva de la ciencia actual, la relación entre los probióticos, el microbioma intestinal y el control del peso de los humanos, postulando que los probióticos, como suplementos alimentarios, podrían ser utilizados para beneficiar el estado de salud de la población.

**La Obesidad**

Obesidad se define como la acumulación excesiva de grasa corporal. En España se ha descrito un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad[4], tanto en población adulta como infanto-juvenil. Según la última encuesta nacional de salud[5] (ENS-2006; Ministerio de Sanidad y Política Social), con datos autoreferidos, el 37,8% y el 15,6% de los adultos españoles mayores de 18 años presentaron sobrepeso u obesidad respectivamente; en la población infantil estas cifras alcanzaron el 8,9% y el 18,7%. Utilizando los resultados del estudio EnKid (2005), con medidas objetivas, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infanto-juvenil española (2-24 años) alcanzó el 13,9% y 12,4 % respectivamente[6]. Respecto a la carga de enfermedad de la obesidad, estudios recientes en España indican una mortalidad atribuible a la obesidad del 8,5% [7]. Se reconoce actualmente que la epidemia de obesidad, con los riesgos que conlleva para la salud, es un importante problema de salud pública y uno de los principales desafíos sanitarios del mundo desarrollado[1]. Las personas con obesidad central (o abdominal), que parece ser un reflejo del incremento de la grasa visceral (en contraposición a la subcutánea), son las que presentan mayor riesgo. La obesidad se asocia a numerosos factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hipertensión, diabetes, marcadores inflamatorios y estado protrombótico[8]. “El modelo más comúnmente aceptado para explicar la obesidad humana se basa en la interacción entre

predisposición genética y factores ambientales, tales como la vida sedentaria y una alimentación poco saludable”[9]

**Los probióticos**

Probiótico se define como “ingrediente alimentario microbiano vivo que, al ser ingerido en cantidades suficientes, ejerce efectos benéficos sobre la salud de quien lo consume”[10]. Varias especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* combinadas (o no) con *Streptococcus thermophilus* (Figura 1) son las principales bacterias usadas como probióticos en yogures y otros productos lácteos fermentados[11,12]. Con el fin de evaluar las propiedades de los probióticos, la Consulta de Expertos FAO/OMS[13] sobre “Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos” (incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico, Octubre de 2001) propuso que se utilizaran las siguientes directrices: (a) los microorganismos probióticos utilizados en los alimentos deberían ser capaces no sólo de sobrevivir al paso por el aparato digestivo, sino también de proliferar en el intestino. Esto significa que deberían ser resistentes a los jugos gástricos y poder crecer en presencia de bilis, en las condiciones existentes en los intestinos, o ser consumidos en un alimento que, actuando como vehículo, les permita sobrevivir al paso por el estómago y a la exposición a la bilis. (b) Los probióticos deben poder ejercer sus efectos beneficiosos en el huésped mediante su crecimiento y/o actividad en el cuerpo humano[14,15]. Sin embargo, lo que importa es la especificidad de la acción, y no la fuente del microorganismo. (c) Es necesario perfeccionar los ensayos *in vitro* para comprobar y así garantizar la capacidad de los probióticos de funcionar en los seres humanos o bien realizar ensayos clínicos en humanos que permitan estudiar directamente dicha relación (en la Tabla 1 se muestran las especies más usadas)[16]. Pese a que han sido muy estudiados los mecanismos biológicos de acción que relacionan los efectos de los probióticos sobre la disminución de la intolerancia a la lactosa y la estimulación del sistema inmunitario para reducir la incidencia o gravedad de infecciones gastrointestinales, recientemente se está empezando a estudiar su posible papel en el control del peso corporal[17].

**Papel potencial de los probióticos en el control del peso corporal**

En el sistema digestivo, existen más de 400 especies bacterianas[18]; más de la mitad del peso de la materia que se encuentra en el colon corresponde a células bacterianas cuyo número es diez veces superior al de las células de los tejidos que constituyen el cuerpo humano. El estómago contiene normalmente pocas bacterias ($10^2$ unidades formadoras de colonias por ml de jugo gástrico), mientras que la concentración bacteriana aumenta a lo largo del intestino hasta llegar a una concentración final en el colon de $10^{12}$ bacterias/g. La colonización bacteriana del intestino comienza con el nacimiento, y continúa durante toda la vida, con cambios notables en función de la edad[19] (La Tabla 2 muestra los microorganismos que se encuentran en la vía gastrointestinal humana) [20]. Describir la composición de la microbiota intestinal, así como su función biológica y su relación con posibles enfermedades como la obesidad en humanos, es de gran interés. De facto, el proyecto MetaHIT (2008-2012) tiene como objetivo central establecer nuevas hipótesis de asociaciones entre el microbioma intestinal, la salud y la enfermedad de las personas, así como comprender los mecanismos subyacentes y las interacciones del huésped/microorganismo. Uno de los trastornos en los que se centra el estudio es el posible papel de los hallazgos en la obesidad, tema del presente trabajo de revisión. Informes de los primeros resultados del proyecto MetaHIT[3] concluyen que el microbioma intestinal puede dividirse en tres grupos de poblaciones intestinales, que no están relacionados con la edad, el sexo, nacionalidad o la dieta. El grupo de investigadores ha nombrado a los enterotipos por el género dominante: *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus* (en la Figura 2 podemos ver la clasificación científica). En el enterotipo 1 predominan las bacterias intestinales del género *Bacteroides*, que además, según se observó, forman una comunidad bien diferenciada de flora intestinal junto con otras especies bacterianas. El enterotipo 2 está dominado por las bacterias *Prevotella*, y el enterotipo 3 está formado principalmente por *Ruminococcus*, aunque también contiene especies bacterianas como *Staphylococcus* y *Gordonibacter*, siendo este último el más común. Según los investigadores del

estudio, dichos grupos bacterianos pueden proporcionar, mediante la descomposición de materiales que llegan al intestino, energía, y otros nutrientes que podría aprovechar el ser humano. Cabe destacar, por ejemplo, el caso del enterotipo 3, especializado en la descomposición de la mucina, un tipo de proteína producido por las células del epitelio que, a su vez, produce secreciones de mucosas en el organismo. Se cree que, la descomposición de la mucina ayuda, por ejemplo, al intestino a absorber nutrientes beneficiosos para el cuerpo. Los tres enterotipos producen vitaminas. Concretamente, el enterotipo 1 produce vitamina B7 (biotina), B2 (riboflavina) y C (ácido ascórbico), mientras que el 2 produce vitamina B1 (tiamina) y ácido fólico. Gracias a sus comunidades de bacterias y a las diversas funciones que realizan, cada enterotipo se puede relacionar con una manera distinta de producir energía adaptada específicamente al organismo del huésped. Las formaciones bacterianas podrían incluso colaborar con el organismo huésped en distintos niveles, pudiendo influir, de forma sinérgica con otros procesos, en la salud del individuo. Estos hallazgos realizados mediante análisis de laboratorio y modelos celulares son, sin lugar a dudas, el primer eslabón hacia un asesoramiento médico y dietético preventivo y personalizado y, por lo tanto, la posible introducción de los probióticos como alimentos funcionales para regular la microbiota intestinal de manera específica para lograr un efecto particular deseado. Complementariamente a los resultados del proyecto MetaHit, diferentes estudios independientes en animales[21] y revisiones de la literatura científica que incluyen estudios realizados *in vitro* y en modelos animales, refuerzan la hipótesis de la existencia de una posible asociación entre la microbiota intestinal, la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas a la obesidad dada su posible influencia en las funciones metabólicas[22,23] e inmunológicas del hospedador[24] Dichos resultados indican además, que los desequilibrios en el ecosistema intestinal (disbiosis) y la endotoxemia (presencia de endotoxina en sangre) podrían ser factores inflamatorios relacionados con el desarrollo de resistencia a la insulina y del aumento del peso corporal.

La relación entre la composición de la microbiota intestinal y la salud humana han llevado al diseño de estrategias dietéticas destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoran el estado de salud. Raoult[2] et al. (2009) sugieren, como hipótesis, que puede existir una

conexión entre los probióticos y la obesidad. El aumento en la abundancia relativa de Firmicutes y reducciones proporcionales en la abundancia de Bacteroidetes, podría ser el mecanismo mediante el cual se pueden explicar las diferencias halladas entre individuos obesos e individuos flacos[2]. En otros estudios sobre la microbiota en modelos animales que comparan individuos genéticamente obesos y flacos, también se ha establecido una relación entre la obesidad y una mayor proporción de *Archaea*[23]. Asimismo, se ha detectado una reducción de *Bifidobacterium* y un aumento de *Halomonas* y *Sphingomonas* en la microbiota intestinal de animales genéticamente obesos (fa/fa), en comparación con la de individuos de control[25]. Algunos estudios muestran que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal asociadas a la obesidad (genética o inducida por la dieta) en animales pueden revertirse mediante la transferencia por vía oral de la microbiota intestina de individuos flacos[26,27], o bien mediante la administración de prebióticos, por lo menos a corto plazo[28]. Asimismo, un estudio publicado en 2011 y financiado, en parte, a través del proyecto BIOCLA (Producción de derivados lácteos enriquecidos con CLA – ácido linoleico conjugado- por métodos naturales) ha concluido que la administración de determinados *Lactobacillus* capaces de sintetizar ácido linoleico conjugado (CLA) pueden modular la fisiología de las células adiposas de modelos animales, cambiando su composición significativamente. Pese a que los efectos del CLA en humanos son poco convincentes[29]. Dichos hallazgos ponen de manifiesto que la ingesta de bacterias vivas puede tener un efecto potencial en la actividad metabólica de partes distantes del organismo[30]. Estos resultados estimulan a plantear, como hipótesis, que la manipulación intencionada de la microbiota intestinal a través de la dieta se considera una posible herramienta para prevenir o modificar el riesgo de obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas. Sin embargo, como bien advierten otros autores, dichos hallazgos no pueden trasladarse al ser humando, ni puede establecerse una relación causal mediante estudios en modelos celulares y animales [31,32], sino que se requieren muchos estudios clínicos realizados en humanos. En este sentido, cabe destacar que los cambios en las proporciones relativas entre Firmicutes y Bacteroidetes de la microbiota intestinal también se ha observado en individuos humanos obesos[33]. Además, en dicho estudio clínico, los humanos obesos, tras seguir una dieta

hipocalórica (baja en hidratos de carbono o en grasas), mostraron incrementos significativos en las proporciones de Bacteroidetes paralelos a la pérdida de peso durante un periodo de intervención de un año[33]. Estudios posteriores realizados en un número más representativo de adolescentes obesos, sometidos a un tratamiento multidisciplinario para combatir la obesidad basado en una dieta con restricción calórica y a un aumento de la actividad física, también han confirmado la existencia de una relación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal[34]. En dicho estudio, la proporción relativa de los grupos *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* y *Eubacterium rectale-C. coccoides*, se redujo, mientras que la de los grupos *Bacteroides-Prevotella* y *Lactobacillus* aumentó tras la intervención en los individuos que experimentaron una reducción significativa de peso. Asimismo, la composición de la microbiota del individuo pareció influir en la pérdida de peso durante la intervención[34]. En otros estudios, en los que se ha investigado la microbiota de gemelos obesos y delgados, también se ha asociado una menor proporción de Bacteroidetes y mayor de Actinobacteria a la obesidad[35]. Un estudio llevado a cabo por Ilmonen[36] y colaboradores (2009) concluye que las mujeres embarazadas que toman suplementos probióticos (*lactobacillus* y *bifidobacterium*) a partir del primer trimestre de gestación tienen una menor propensión a desarrollar obesidad central (definida como un IMC ≥ 30, o una cintura mayor a 80 cm). Este es el primer estudio que establece una asociación entre la dieta complementada con probióticos durante el embarazo y la lactancia influye en la adiposidad femenina durante 12 meses del período posparto. Así, Ilmonen[36] y col (2011) sugieren que el consumo de probióticos, junto con una dieta equilibrada es un método razonablemente económico, práctico, seguro y potencialmente satisfactorio para ser usado con otros factores de estilo de vida en el control de la adiposidad central.

No obstante, también se han realizado estudios de intervención con otros probióticos, con resultados negativos sobre el metabolismo de los lípidos (Tabla 3)[37]. Así por ejemplo, Raoult[2] et al. (2009) describe que algunos estudios han mostrado que los *Lactobacillus spp* se asocian con el aumento de peso en los niños tratados para la diarrea, y que los probióticos con *Lactobacillus rhamnosus*, pueden ocasionar el aumento de peso en los niños, independiente de la enfermedad

para la que este probiótico fue prescrito. Por todo esto, y considerando la epidemia de obesidad infantil que se está produciendo en muchos países desarrollados, pide un completo estudio de los efectos de los probióticos sobre el peso corporal.

Por su parte el Dr. Dusko[31] Ehrlich, coordinador del proyecto MetaHIT- Francia, describe que *Bifidobacterium* spp no pertenece al filo de los Firmicutes sino al filo de los Actinobacteria (Figura 1) y que la asociación de Firmicutes con la obesidad es aún polémica. Firmicutes es un filo, grupo extraordinariamente diverso, que incluyen microorganismos patógenos (*Bacillus antharacis*-asociada con el ántrax), comensales en la flora humana (*Faecalibacterium Prausnitzii* – niveles bajos se asocian con la enfermedad de Crohn), así como bacterias que son utilizadas para la elaboración del queso o el yogur, tales como *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*. El autor quiere advertir que es un error generalizar habiendo, tomado un eslabón alto en la clasificación científica.

## Discusión y conclusiones

El futuro de la alimentación funcional con probióticos va orientado ante todo, a la mejora de la salud a través de la prevención de ciertas enfermedades o factores de riesgo como el colesterol, la tensión arterial alta, o la obesidad. Hay una gran variedad de estudios, en su mayoría realizados en animales y modelos celulares, que muestran una relación estrecha entre el microbioma y los efectos sobre el metabolismo energético, y así mismo sobre una de las causas de la génesis de la obesidad. Pese a que este tipo de estudios no son apropiados para predecir la funcionalidad de los microorganismos probióticos en el intestino humano, una gran parte de las hipótesis resultantes coinciden en indicar que algunas mezclas de microorganismo de la flora intestinal podrían proteger al ser humano de la obesidad, además de ejercer efectos fisiológicos sistémicos relacionados con efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, la mayoría de ensayos clínicos en humanos se han realizados con cohortes muy pequeñas y otros como el MetaHIT aún se encuentra en desarrollo. Aunque se necesitan más estudios para evaluar los efectos de los probióticos sobre la incidencia de la obesidad, si las relaciones establecidas entre la microbiota intestinal, el metabolismo y la inmunidad, se demuestran mediante ensayos clínicos en humanos, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota basadas en probióticos, podría contribuir al control de los trastornos metabólicos de forma más eficaz, abriéndose nuevas puertas de estudio para obtener un mejor conocimiento de la biología humana y numerosas aplicaciones en la salud y la nutrición humana.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen los valiosos aportes del Dr. Francisco Guarner responsable del proyecto MetaHIT de la Unidad de Investigación de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

**Bibliografia**


1. **Basulto J, Manera M, Baladia E.** Postura del GREP-AEDN: la obesidad como enfermedad. Act Diet. 2008;12(2):98-9

2. **Raoult D.** Probiotics and obesity: a link? Nat Rev Microbiol. 2009; 7(9):616.

3. **Manimozhiyan Arumugam, Jeroen Raes, Eric Pelletier, et al.** Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011 Volume: 473, 174–80

4. **Ortiz Honorato, Galán Iñaki, Martín López Rocío, et al.** Prevalencia de sobrepeso y obesidad y efectos en la mortalidad atribuible en la comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2010 Nº 6. Volumen 16.

5. **Ministerio de Sanidad y Política Social – Campaña 2007**. Situación actual y tendencia en España [Internet]. [Actualizado 23 octubre 2007]. Disponible en: http://www.msps.es/campannas/campanas06/obesidadInfant3.htm

6. **Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, et al.** Prevalence of obesity in Spain. Med Clin (Barc). 2005; 125 (12):460-6.

7. **Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, et al.** A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. Eur J Clin Nutr. 2003; 57(2):201-8.

8. **Zugasti Murillo Ana, Moreno Esteban Basilio**. Obesidad, factor de riesgo cardiovascular. Rev. Esp. Obes. 2005; 3 (2): 89-94

9. **Salas-Salvadó Jordi, Rubio Miguel A., Barbany Montserrat, et al.** Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc). 2007; 128(5):184-96

10. **Ashwell Margaret**. "Concepto Sobre los Alimentos Funcionales". Ilsi Europe Concise Monograph Series [edición electrónica] 2002. Disponible en: http://www.argenbio.org/adc/uploads/pdf/alimentosfuncionalesiLSI.pdf

11. **Holzapfel W.H., Haberer P., Snel J., et al.** Overview of gut flora and probiotics. International Journal of Food Microbiology (1998) 41, 85–101.

**12. Klein G., Pack A., Bonaparte, C. et al.** Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. International Journal of Food Microbiology. 1998 41, 103–25.

**13. FAO/OMS 2006.** Probióticos en los Alimentos. Estudio FAO Alimentación y Nutrición 85. Disponible ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512s/a0512s00.pdf

**14. Collins JK, Thornton G, O'Sullivan GO**. Selection of probiotic strains for human applications. Int Dairy J 1998, 8: 487-90.

**15. Morelli L.** In vitro selection of probiotic lactobacilli: A critical appraisal. Curr Issues Intestinal Microbiol. 2000 1: 59-67.

**16. Guarner F, Khan Aamir G., Garisch J., et al. Equipo de Revisión.** Guías prácticas: Probióticos y Prebióticos Organización Mundial de Gastroenterología Mayo de 2008

**17. Aguilera Garca Maria, Barberá Mateos Juan Manuel, Diaz Ligia Esperanza, et ál.** Alimentos funcionales. Aproximación a una nueva alimentación. Inutcam 2008. Dirección General de Salud Pública y Alimentación

**18. Tannock GW.** Analysis of the intestinal microflora A renaissance. Antonie Van Leeuwenhoek. 1999; 76(1-4):265-78.

**19. Mitsuoka T.** Intestinal flora and aging. Nutr Rev. 1992; 50(12): 438-46.

**20. Goldin B.R. (1990).** Intestinal microflora: Metabolism of drugs and carcinogens. Ann Med. 1990 Feb; 22(1):43-8.

**21. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al.** Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes. 2008; 57(6):1470-81.

**22. Bäckhed Fredrik, Ding Hao, Wang Ting, et al.** The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 November 2; 101(44): 15718–15723.

**23. Ley R.E, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al.** Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(31):11070-5.

**24. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL.** An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell. 2005; 122 :107–118. doi: 10.1016/j.cell.2005.05.007.

**25. Waldram A, Holmes E, Wang Y, et al.** Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome associations in obese rodents. J Proteome Res. 2009; 8(5):2361-75

**26. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al.** An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature 2006; 444(7122):1027-31

**27. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, et al.** Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. Cell Host Microbe. 2008; 3(4):213-23.

**28. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al.** Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improves high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia". Diabetología. 2007; 50(11):2374-83.

**29. Onakpoya IJ, Posadzki PP, Watson LK, et al.** The efficacy of long-term conjugated linoleic acid (CLA) supplementation on body composition in overweight and obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J. Nutr. 2012 Mar; 51 (2): 127-34

**30. Rosberg-Cody Eva, Stanton Catherine, O'Mahony Liam, et al.** Recombinant lactobacilli expressing linoleic acid isomerase can modulate the fatty acid composition of host adipose tissue in mice. Microbiology; 157(Pt 2):609-15.

**31. Dusko Ehrlich, S.** Probiotics – little evidence for a link to obesity. Nat Rev Microbiol. 2009; Dec; 7(12):901; autor reply 901

**32. Delzenne N, Reid G.** No causal link between obesity and probiotics. Nat Rev Microbial. 2009 Dec; 7 (12): 901; author reply 901.

**33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al.** Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444(7122):1022-3.

**34. Santacruz A, Collado MC, Azcona C, et al.** Weight loss influences gut microbial composition in overweight adolescents". Obesity. 2009; 23: 1-10.

**35. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al.** A core guts microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009 Jan 22; 457(7228):480-4.

**36. Ilmonen Johanna, Isolauri Erika, Poussa Tuija, et al.** Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: A randomized placebo-controlled trial. Clinical Nutrition 2011 Volume 30, 156 -64

**37. Sanz Y., Santacruz A, Dalmau J**. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. Acta Pediátrica Española 2009; 67(9): 437-42

**38. Bukowska H, Pieczul-Mróz J, Jastrzebska M, Chełstowski K, Naruszewicz M.** Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus* plantarum in subjects with moderately elevated cholesterol. Atherosclerosis. 1998; 137(2): 437-438.

**39. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, Bukowska H.** Effect of *Lactobacillus* plantarum 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. Am J. Clin Nutr. 2002; 76(6): 1.249- 1.255.

**40. Kiessling G, Schneider J, Jahreis G.** Long-term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. Eur J Clin Nutr. 2002; 56(9): 843-849.

**41. Simons LA, Amansec SG, Conway P.** Effect of *Lactobacillus* fermentum on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006; 16(8): 531-535.

**42. Greany KA, Bonorden MJ, Hamilton-Reeves JM, McMullen MH, Wangen KE, Phipps WR, et al.** Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men. Eur J Clin Nutr. 2008; 62(2): 232-237.

**43. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM**. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. Eur J Clin Nutr. 2006; 60(5): 567-572.

**44. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Ellis KJ.** Effect of prebiotic supplementation and calcium intake on body mass index. J. Pediatr. 2007; 151(3): 293-298.

Tabla 1. Ejemplo de cepas de probióticos en productos (Adaptado de las Guías prácticas de la OMGE Probióticos y prebióticos, 2008)[16]

| Cepa (designaciones alternativas) | Nombre de marca | Fabricante |
|---|---|---|
| *Bifidobacterium animalis* DN 173 010 | Activia | Danone/Dannon |
| *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12 | | Chr. Hansen |
| *Bifidobacterium breve* Yakult | Bifiene | Yakult |
| *Bifidobacterium infantis* 35624 | Align | Procter y Gamble |
| *Bifidobacterium lactis* HN019 (DR10) | Howaru™Bifido | Danisco |
| *Bifidobacterium longum* BB536 | | Morinaga Milk Industry |
| *Enterococcus* LAB SF 68 | Bioflorin | Cerbios-Pharma |
| *Escherichia coli* Nissle 1917 | Mutaflor | Ardeypharm |
| *Lactobacillus acidophilus* LA-5 | | Chr. Hansen |
| *Lactobacillus acidophilus* NCFM | | Danisco |
| *Lactobacillus casei* DN-114 001 | | Danone/Dannon |
| *Lactobacillus casei* CRL431 | Actimel, DanActive | Chr. Hansen |
| *Lactobacillus casei* F19 | | Arla Foods |
| *Lactobacillus casei* Shirota | Cultura | Yakult |
| *Lactobacillus johnsonii* Lal (Ljl) | Yakult | Nestlé |
| *Lactobacillus lactis* LlA | LC1 | |
| *Lactobacillus plantarum* 299V | Norrmejerier GoodBelly, ProViva | NexFoods Probi |
| *Lactobacillus reuteri* ATTC 55730 | Retueri | BioGaia Biologics |
| *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53013 (LGG) | Vifit y otros | Valio |
| *Lactobacillus rhamnosus* LB21 | Verum | Norrmejerier |
| *Lactobacillus salivarius* UCC118 | | |
| *Saccharomyces cerevisiae (boulardii)* lio | DiarSafe, Ultralevure y otros | Wren Laboratories, Biocodex, y otros |
| Analizado como mezcla: *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *Lactobacillus casei* Lbc 80r | Bio K + | Bio K + International |
| Analizado como mezcla: *Lactobacillus* rhamnosus GR – 1 y *Lactobacillus* reuteri RC – 14 | FemDophilus | Chr. Hansen |
| Analizado como mezcla: VSL # 3 (mezcla de 1 cepa de *Streptococcus thermophilus*, cuatro *Lactobacillus spp* y tres cepas de *Bifidobacterium spp* | VSL # 3 | Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. |
| Analizado como mezcla: *Lactobacillus acidophilus* CUL60 y *Bifidobacterium bifidum* CUL 20 | | |
| Analizado como mezcla: *Lactobacillus helveticus* R0052 *y Lactobacillus rhamnosus* R0011 | A'Biotica y otros | Institut Rosell |
| Analizado como mezcla: *Bacillus clausii* cepas O/C, NR. SIN, y T | Enterogermina | Sanofi - Aventis |

Tabla 2. Los microorganismos mostrados representan solamente las principales especies aisladas de las diferentes regiones del tracto gastrointestinal[32] (Adaptado de Goldin, 1990)

| Sitio | Composición | Nº Total de Microorganismos/ml |
|---|---|---|
| Estómago | *Streptococcus* | $10^{1}$ - $10^{2}$ |
| | *Lactobacillus* | |
| Duodeno y Yeyuno | Similar al estómago | $10^{2}$ - $10^{4}$ |
| Ileo - cecal | *Bacteroides* | $10^{5}$ – $10^{8}$ |
| | *Clostridium* | |
| | *Streptococci* | |
| | *Lactobacillus* | |
| Colon | *Bacteroides* | $10^{11,5}$ - $10^{12}$ |
| | *Clostridium* | |
| | *Eubacterium* | |
| | *Pectococcus* | |
| | *Bifidobacterium* | |
| | *Streptococcus* | |
| | *Fusobacterium* | |

Tabla 3. Efectos de los probióticos en la obesidad y las alteraciones metabólicas en humanos[37]

| Probiótico/prebiótico (dosis/día) | Sujetos/duración | Diseño | Resultado | Referencia |
|---|---|---|---|---|
| L. plantarum 299v<br>(5 × 107 UFC/día) | Sujetos hipercolesterolémicos<br>Fumadores<br>6 semanas | C, R, DC<br>C, R, DC | c-LDL en suero<br>Presión sistólica, leptina y fibrinógeno | 38, 39 |
| L. acidophilus 145 (106-8 UFC/g), B. longum 913 (al menos 105 UFC/g) y 1% oligofructosa en yogur con S. *thermophilus* y Lactococcus lactis (300 g/día) | Mujeres, 15 con normocolesterolemia y 14 con hipercolesterolemia<br>3 periodos de 7 semanas: 1) control para todas, 2) y 3) intercambio control problema | CO | c-HDL y c-LDL/HDL en plasma<br>Colesterol total y c-LDL (NS) | 40 |
| L. fermentum PCC<br>(2 × 109 UFC/cápsula;<br>2 cápsulas/día) | Sujetos con hipercolesterolemia<br>10 semanas | C, DC | Colesterol total, c-HDL y triglicéridos en plasma, y enzimas hepáticas (NS) | 41 |
| L. acidophilus DDS-1 y B. longum UABL-14 (109 UFC/cápsula) con oligofructosa 10-15 mg por cápsula; 3 cápsulas/día | Sujetos normocolesterolémicos<br>2 meses o 2 ciclos menstruales | C, R, SC | Colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos<br>(NS) | 42 |
| Oligofructosa (16 g/día) | Sujetos sanos con normopeso<br>2 semanas | C, R, SC | Saciedad después del desayuno y la cena<br>Hambre y consumo de comida después<br>de la cena | 43 |
| Oligofructosa (8 g/día) ( | Sujetos sanos con normopeso<br>12 meses | | IMC, IMC-z-score y grasa total | 44 |

C: controlado con placebo; CO: cruzado; DC: doble ciego; IMC: índice de masa corporal; NS: efectos no significativos; R: aleatorizado; SC: simple ciego.

Figura 1. Clasificación científica de los principales géneros probióticos

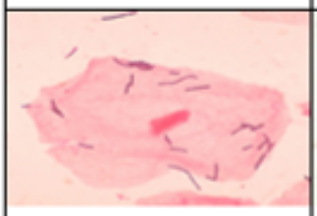
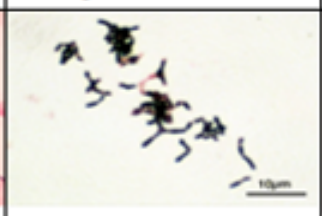
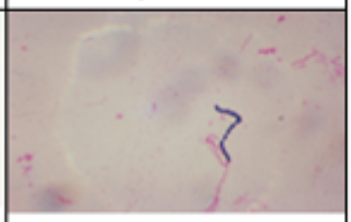
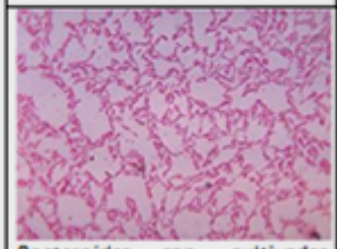
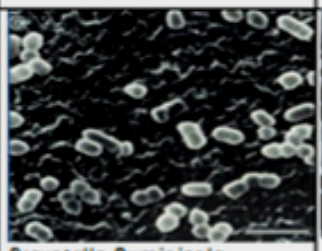
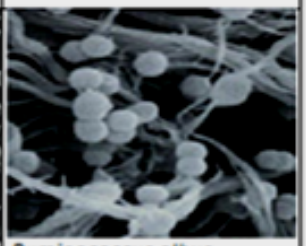
| *Lactobacillus* | *Bifidobacterium* | *Streptococcus* |
|---|---|---|
|  |  |  |
| Reino: Bacteria<br>Filo: Firmicutes<br>Clase: Bacilli<br>Orden: Lactobacillales<br>Familia: Lactobacillaceae<br>Género: ***Lactobacillus***<br><br>Beijerinck, 1901 | Reino: Bacteria<br>Filo: Actinobacteria<br>Clase: Actinobacteria<br>Orden: Bifidobacteriales<br>Familia: Bifidobacteriaceae<br>Género: ***Bifidobacterium***<br><br>Orla-Jensen 1924 | Reino : Bacteria<br>Filo: Firmicutes<br>Clase: Bacilli<br>Orden: Lactobacillales<br>Familia: Streptococcaceae<br>Género: ***Streptococcus***<br><br>Orla – Jensen 1919 |

Figura 2. Clasificación científica de los géneros dominantes en la flora intestinal de las personas

| Clasificación Científica | | |
|---|---|---|
| **Bacteroides** | **Prevotella** | **Ruminococcus** |
|  |  |  |
| *Bacteroides spp.* cultivadas anaeróbicamente en placas con agar sangre- Imagen libre | *Prevotella Ruminicola* Imagen de TIGR | *Ruminococcus albus* Imagen; Mark Morrison |
| Reino: Bacterias<br>Filo: Bacteroidetes<br>Clase: Bacteroidetes<br>Orden: Bacteroidales<br>Familia: Bacteroidaceae<br>**Género: Bacteroides**<br>Castellani & Chalmers 1919 | Reino: Bacterias<br>Filo: Bacteroidetes<br>Clase: Bacteroidetes<br>Orden: Bacteroidales<br>Familia: Prevotellaceae<br>**Género: Prevotella** | Reino: Bacterias<br>Filo: Firmicutes<br>Clase: Clostridios<br>Orden: Clostridiales<br>Familia: Lachospiraceae<br>**Género: Ruminococcus**<br>Sijpesteijn 1948 |