



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS Y ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
CAMPO: EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA
RESISTENCIA A LA INSULINA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A:
L.N. DIANA LAURA MONTIEL OJEDA

TUTORA:
DRA. PATRICIA CLARK
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica HIMFG-UNAM
Hospital infantil de México federico Gómez

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DRA. GUADALUPE S. GARCÍA DE LA TORRE
Facultad de Medicina, UNAM

DR. JUAN XICOHTENCATL CORTÉS
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad universitaria, Cd.Mx, Septiembre 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Comenzando con mis agradecimientos, gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, máxima casa de estudios, hogar de libres pensadores, mentes revolucionarias y casa del conocimiento. Gracias por todo lo que esta universidad le ha aportado a mi vida, y espero, algún día, que el conocimiento generado en mi trayectoria profesional pueda ser de utilidad, y así poder retribuir un poco a esta institución que tanto me ha dado.

A la Dra. Patricia Clark, quien fue mi tutora durante esta maestría y a quien considero como una guía e inspiración en lo académico y en lo personal, agradezco sus constantes consejos, su apoyo y su confianza en mí, lo cual, ha sido sustancial para intentar superarme a mí misma cada día. Como dijo alguna vez Rosalind Franklin: “En mi opinión, lo único que necesita la fe es el convencimiento de que esforzándonos en hacer lo mejor que podemos, nos acercaremos al éxito, y que el éxito de nuestros propósitos, la mejora de la humanidad de hoy y del futuro, merece la pena de conseguirse”.

A la Dra. Lucia Méndez, quien fue un pilar en mi formación, quien, además, mostró empatía conmigo en todo momento, convirtiéndose en mi soporte constantemente, y con el paso del tiempo, en una verdadera amiga, un tesoro no esperado pero muy agradecida de encontrar.

Al equipo de la Unidad de Epidemiología Clínica del HIMFG, gracias por su apoyo y sus consejos, en especial a la Dra. Desirée López, que, a pesar de las circunstancias, logramos salir adelante, esperando que en un futuro sea de mucha utilidad para seguir alimentando el campo de la investigación.

Por último, pero no menos importante, a mis padres, a mi hermana y a mi novio, quienes han estado conmigo en todos mis logros académicos y han sido un apoyo primordial en mi educación y que sin ellos no lo hubiera logrado.

Contenido

Resumen.....	7
Antecedentes	8
Introducción.....	8
Obesidad infantil.....	8
Resistencia a la insulina en pediatría.....	9
¿Qué es la microbiota intestinal?.....	12
Dieta y microbiota intestinal.....	16
Microbiota intestinal, disbiosis y obesidad.....	17
Microbiota intestinal, disbiosis y resistencia a la insulina.....	20
Probióticos	21
Protección de la mucosa intestinal	22
Mejora de las funciones de la barrera intestinal	22
Modulación del sistema inmunológico	23
Uso de probióticos en la obesidad y resistencia a la insulina	23
.....	24
Tabla de evidencias	25
Análisis del contenido y calidad metodológica de la tabla de evidencias	28
Planteamiento del problema	30
Justificación	32
Metodología.....	33
Pregunta de revisión sistemática (Pregunta de intervención).....	33
PICOST	33
Objetivo general.....	34
Desenlace principal.....	34
Desenlaces intermedios	34
Diseño de estudio.....	34
Población de estudio.....	34
Criterios de selección.....	34
Criterios de inclusión.....	34
Criterios de exclusión.....	34
Procedimientos	35
Plan de análisis.....	37

Definición de variables.....	39
Resultados.....	40
Descripción de los estudios	40
Selección de estudios.....	40
Características de los estudios incluidos.....	42
Diseño de los ensayos clínicos, contexto y características	42
Población	42
Intervenciones.....	43
Comparadores	43
Desenlaces.....	44
Estudios excluidos.....	44
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	46
Aleatorización y asignación (Sesgo de selección).....	46
Cegamiento (Sesgo de rendimiento y Sesgo de detección)	47
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste).....	47
Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación).....	48
Otras fuentes potenciales de sesgo	49
Efecto de las intervenciones.....	51
Probiótico vs placebo.....	51
Probiótico, dieta y programa de ejercicio vs placebo, dieta y programa de ejercicio ..	51
Desenlace principal: Resistencia a la insulina (evaluado por índice HOMA-IR).....	52
Desenlaces intermedios	53
Efectos adversos	59
Calidad de la evidencia	60
Discusión	64
Conclusión.....	74
Consideraciones éticas	75
Conflicto de interés.....	75
Financiamiento.....	75
Referencias	76
Anexos	83

Índice de figuras

Figura 1. Conjuntos taxonómicos de la microbiota intestinal	13
Figura 2. Disbiosis de la microbiota intestinal.....	19
Figura 3. Mecanismos de acción de los probióticos	24
Figura 4. Diagrama de flujo de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática	41
Figura 5. Resumen de riesgo de sesgo. Juicio de la autora sobre cada ítem en los estudios incluidos.	50
Figura 6. Gráfico de riesgo de sesgo.	50
Figura 7. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en el HOMA-IR.	53
Figura 8. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en glucosa e insulina	54
Figura 9. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en IMC z-score	56
Figura 10. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en porcentaje de grasa	57
Figura 11. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en Triglicéridos	58

Índice de tablas

Tabla 1. Métodos de evaluación para sensibilidad a la insulina	11
Tabla 2. Phyla y género de bacterias estudiadas en la microbiota intestinal y su potencial papel en el metabolismo.	15
Tabla 3. Características principales de las revisiones sistemáticas relacionadas hasta Enero del 2020 (Tabla de evidencias).....	26
Tabla 4. Tabla PICOST.....	33
Tabla 5. Tabla de variables.....	39
Tabla 6 Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática	45
Tabla 7. Resumen de hallazgos elaborado con la metodología y programa GRADEpro GDT.....	60
Tabla 8. Características principales de las revisiones sistemáticas relacionadas Enero de 2020 (Tabla de evidencias).....	84
Tabla 9. Tipos de probióticos revisados en otras revisiones sistemáticas y su efecto en el cuerpo.	88

Anexos

Anexo 1. Protocolo de factibilidad de la evidencia

Anexo 2. Descripción extendida de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Resumen

Introducción

Las enfermedades crónico degenerativas ya no son exclusivas de la población adulta, por lo que la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento en población pediátrica ha sido fundamental en los últimos años. Actualmente se ha hipotetizado que el restablecimiento de la microbiota intestinal puede contribuir en la mejora de enfermedades crónico degenerativas, lo cual puede llevarse a cabo por medio del uso de probióticos. Por tanto, esta revisión sistemática de intervención tuvo el objetivo de evaluar el efecto de la suplementación con probióticos en la resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura basada en metodología Cochrane. Se realizó una búsqueda ensayos clínicos que hubieran hecho alguna intervención con probióticos en población infantil y adolescente con el fin de encontrar mejoras en la resistencia a la insulina, específicamente en el parámetro HOMA-IR y en el metabolismo de la glucosa. Cada estudio incluido fue evaluado en calidad metodológica con la herramienta ROB. Finalmente, a todos aquellos desenlaces que resultaron ser metodológicamente comparables se les realizó meta-análisis.

Resultados

Se encontraron tres ensayos clínicos aleatorizados, los cuales incluyeron 113 pacientes en edades de entre 9 a 18 años. Dos estudios se enfocaron en el análisis de probiótico VSL#3 y uno en el probiótico LS-33. La calidad de la evidencia de los tres estudios resulto ser inconsistente y de baja calidad. Al realizar el metaanálisis con dos de los estudios, se observó que el parámetro de HOMA-IR disminuyó -0.17 (IC95% $-0.44 - 0.09$), I^2 0%; con baja certeza de la evidencia.

Conclusión

Los resultados en esta revisión sistemática indican que el uso de probióticos para el tratamiento de resistencia a la insulina en población pediátrica no genera cambios clínicamente significativos en el HOMA-IR, sin embargo, la evidencia con la que se cuenta hasta el momento es limitada y con un poder metodológico deficiente, por lo que no es posible llegar a conclusiones definitivas.

Antecedentes

Introducción

Actualmente el sobrepeso y la obesidad infantil son uno de los principales problemas de salud en México, siendo unos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas (1).

En la actualidad, el estudio de la obesidad ha ampliado sus horizontes ubicando a esta enfermedad como un padecimiento multifactorial, esto quiere decir que su etiología incluye componentes intrínsecos, como la genética, la cual solo es causante del 5% de los casos de obesidad (2), y extrínsecos, como los factores socioculturales, el estilo de vida basado en el sedentarismo, el consumo excesivo de alimentos industrializados y dietas inadecuadas, entre otros aspectos, que al conjugarse, pueden generar alteraciones en el metabolismo, en la homeostasis del metabolismo, y por ende, en la salud del individuo (3).

Obesidad infantil

Obesidad se define como la acumulación excesiva de masa grasa en el cuerpo, la cual es superior a la encontrada en individuos que mantienen un correcto balance energético (3). En términos etiológicos, la obesidad es considerada como una enfermedad de origen multifactorial, siendo actualmente una de las enfermedades con mayor impacto en el sector salud, ya que no solo se presenta la obesidad por sí sola, sino que además se tienen que considerar todas aquellas morbilidades consecuentes de la obesidad (4).

En esta enfermedad se pueden ver inmiscuidos factores sociales como: el acceso a los alimentos, el bienestar económico, el desarrollo poblacional, la seguridad alimentaria, entre otros (3). También se ven involucrados factores biológicos como: la genética, procesos fisiológicos pertenecientes al grupo de edad, la composición de la microbiota intestinal y, además, posibles enfermedades cursadas (5). En cuanto a la alimentación, se deben considerar también todos los factores involucrados en la dieta como: los hábitos de alimentación, la frecuencia de

consumo de alimentos, el tipo de dieta, incremento en la ingesta energética, disminución del gasto energético y el acceso a la información alimentaria (6). Finalmente, es preciso también incluir factores psicológicos, los cuales involucran a la cultura, la educación, la satisfacción personal y el entorno familiar (7).

Todos estos factores en conjunto determinan la aparición y el curso de la obesidad, dichos factores pueden influir a un individuo desde edades tempranas, incluso, se ha visto que, pueden existir determinantes de la obesidad que se desarrollan desde la vida intrauterina (7).

Por lo anterior mencionado, la obesidad debe considerarse como una enfermedad que requiere estrategias de prevención y tratamiento desde edades tempranas, ya que la aparición de las consecuencias de la obesidad que inicia desde la infancia, determina la calidad de vida del niño, el cual al crecer, irá desarrollando las secuelas de la obesidad, las cuales, en la vida adulta se reflejan en padecimientos, como infarto al miocardio, hipertensión, hipercolesterolemia, entre otras, que se adicionan a los trastornos de índole endocrinológico como la resistencia a la insulina (RI) y la diabetes tipo 2(DT2); la cual, esta última, en la actualidad es una de las principales causas de muerte en México (8, 9).

Resistencia a la insulina en pediatría

La insulina es una hormona anabólica secretada en las células beta (β) del páncreas, esta hormona se secreta en respuesta a estímulos externos, siendo la glucosa la principal precursora de esta hormona ya que es fundamental en el metabolismo de los carbohidratos (10). La principal función de la insulina es mantener la homeostasis en el metabolismo de la glucosa (11).

La secreción de la insulina es llevada a cabo de forma bifásica, en la primera fase se utiliza insulina pre sintetizada, y esta fase inicia en el primer minuto posterior a la ingesta de alimentos hasta aproximadamente 10 minutos posteriores a esta, teniendo un pico máximo entre los 3 a 5 minutos postprandiales. Posteriormente,

inicia la segunda fase, la cual es más larga (120 a 180 minutos en condiciones normales), y es dependiente de la cantidad de glucosa circulante (12).

La insulina puede actuar en dos procesos metabólicos. El primero se lleva a cabo cuando suprime la liberación de ácidos grasos libres favoreciendo la síntesis de triglicéridos de forma postprandial. Del mismo modo, la insulina puede suprimir la producción hepática de glucosa, posterior a una comida, promoviendo la captación de glucosa mediado por el tejido musculoesquelético y el tejido adiposo (13).

Entonces, cuando se presenta una resistencia a la insulina es cuando existe una disminución en la capacidad de la insulina para estimular el uso de la glucosa en los músculos y en el tejido adiposo, que a su vez, compromete la producción hepática de glucosa, aumentando entonces la secreción de insulina a través del páncreas accionando un mecanismo compensatorio (4, 12). Es decir, la resistencia a la insulina es una respuesta tisular disminuida a las acciones celulares mediadas por insulina (14).

La resistencia a la insulina es un condición compleja que no solo conlleva factores genéticos, sino también ambientales, siendo uno de los principales el estilo de vida, el cual implica la calidad de la dieta, el estrés, la calidad del sueño y la inactividad física, lo que condiciona la acumulación de tejido graso, ocasionando la aparición de la obesidad (15, 16). La obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina en la edad pediátrica, aunque la obesidad no es la única vía para presentar este padecimiento (17).

La presencia de resistencia a la insulina está relacionada con el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia y enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) (18-21).

Existen algunos métodos para evaluar sensibilidad a la insulina (tabla 1), pero el más común debido a su practicidad y poca invasión aplicada al niño es el medido por el Modelo de Evaluación de homeostasis–Resistencia a la Insulina (HOMA-IR).

Para la determinación de resistencia a la insulina el HOMA-IR se calcula con la siguiente fórmula: $\text{HOMA-IR} = \text{glucosa sérica en ayuno (mg/dl)} \times \text{insulina en ayuno } (\mu\text{U/l}) / 405$ (22).

Tabla 1. Métodos de evaluación para sensibilidad a la insulina

Tipo	Metodología	Observaciones
Indirectos		
<i>Insulina plasmática en ayuno</i>	Insulina plasmática posterior a un ayuno de 8 horas	Variabilidad según el desarrollo puberal, pobre correlación con el Clamp (12).
<i>Índice HOMA-IR</i>	Valor obtenido mediante la fórmula: $\text{Glucosa sérica en ayuno (mg/dL)} \times \text{insulina en ayuno } (\mu\text{U /L}) / 405$	Moderada a buena correlación con el Clamp. Puntos de corte muy variables según la población estudiada (22, 23).
<i>Índice QUICKI</i>	Valor obtenido mediante la fórmula: $1 / (\log \text{ insulina ayunas } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glucosa en ayunas (mg/dl)})$	Puntos de corte no establecidos, oscilan entre <0.339 a 1.10 (24, 25).
<i>Índice Matsuda-DeFronzo</i>	Basado en los resultados de OGTT: $\text{ISI-M} = 10\,000 / (G_0 \times I_0 \times G_{\text{mean}} \times I_{\text{mean}})^{1/2}$, donde G e I representan las concentraciones plasmáticas de glucosa (mmol dl – 1) e insulina (mU l – 1), respectivamente, y '0' y 'mean' indican el valor en ayunas y el valor medio durante OGTT (26).	Múltiples muestras sanguíneas, colocación de un catéter intravenoso.
Directos		
<i>Clamp hiperinsulinémico euglucémico</i>	Estándar de oro para evaluar sensibilidad a la insulina.	Complejos, invasivos, difíciles de realizar en población pediátrica. No son apropiados para usarse en estudios poblacionales grandes o en la práctica clínica de rutina (12).
<i>Clamp hiperglucémico</i>	Estándar de oro para evaluar secreción de insulina.	
<i>FSIVGT modelo mínimo</i>	Evalúa sensibilidad tisular y secreción de insulina.	

HOMA= homeostasis model assessment, QUICKI= quantitative insulin sensitivity check index, FSIVGT= frequently sampled intravenous glucose tolerance test

En la edad pediátrica aún no hay puntos de referencia precisos para determinar RI, por lo que los rangos pueden variar de 2.30 a 3.59 (23). En México, el problema no es diferente, ya que tampoco se tienen puntos de corte exactos para determinar RI en niños mexicanos, aunque el punto de corte que se consensua hasta el momento para esta población es de HOMA-IR ≤ 3 (22).

¿Qué es la microbiota intestinal?

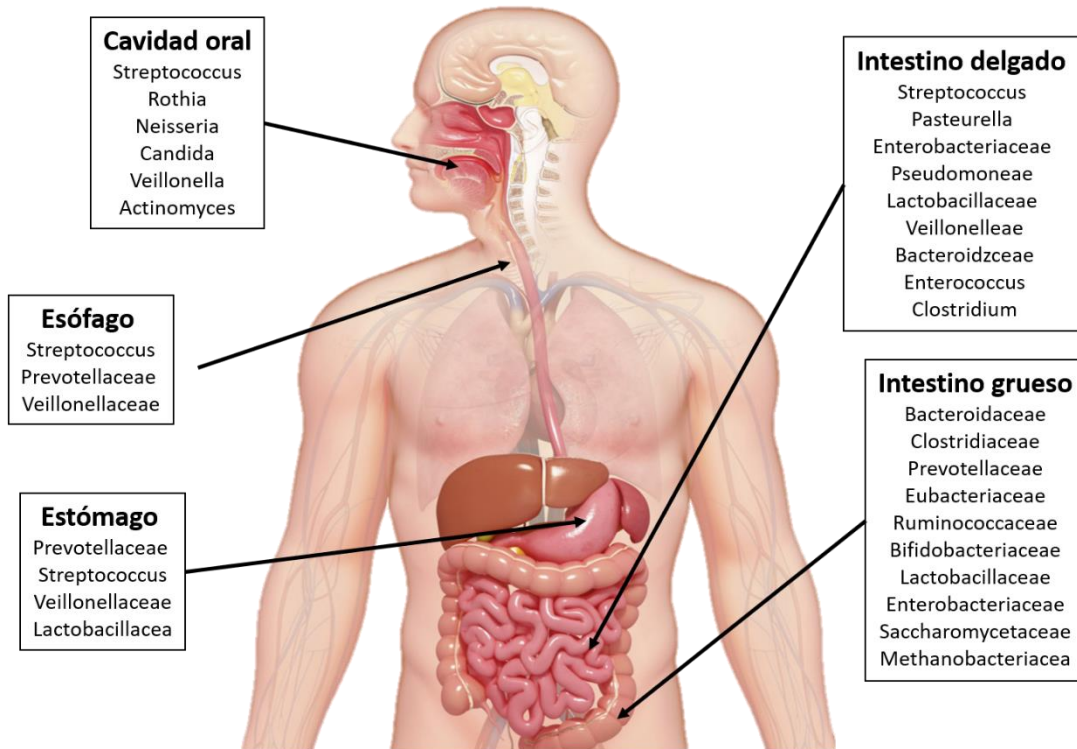
Microbiota se define como el conjunto de microorganismos que viven en simbiosis con el huésped (27). La colonización del huésped inicia desde el nacimiento y conforme se desarrolla este, la composición de la microbiota cambia (28); la colonización inicial dependerá del tipo de nacimiento.

Después del nacimiento, el primer contacto con el exterior principia la exposición a microorganismos, los cuales se diversifican rápidamente. La composición de la microbiota en diversas mucosas del cuerpo tiene cambios constantes y particulares, ya que estos dependen del tipo de alimentación del huésped, exposición a patógenos y el uso de antibióticos a edades tempranas, entre otros factores (29).

En relación a la microbiota intestinal, se estima que esta se conforma con aproximadamente 100 trillones de microorganismos comprendiendo unas 1000 especies de bacterias (30). Normalmente la microbiota intestinal debe dominarse por bacterias anaerobias y en su mayoría pertenecen al grupo phyla (31); las más abundantes en el intestino humano son Bacteroidetes y Firmicutes aunque también existen otras especies presentes que también son miembros del grupo phyla como *Proteobacteria*, *Verrumicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Cianobacteria* entre otras (28) (Figura 1).

Aproximadamente, a los 3 años de edad, es posible decir que el niño tiene una microbiota rica y diversa, la cual seguirá con algunos cambios (dependientes del estilo de vida y genética) hasta hacerse constante terminando la adolescencia (32).

Figura 1. Conjuntos taxonómicos de la microbiota intestinal



Adaptado de: *The healthy human microbiome*. Jason Lloyd-Price, 2016.

La microbiota es esencial para el correcto desempeño del tracto gastrointestinal y para la salud general del huésped. Dentro del intestino, la microbiota actúa como barrera protectora evitando la colonización del intestino con microorganismos patológicos. Adicionalmente, la microbiota puede beneficiar al huésped de numerosas maneras, cumpliendo: 1) funciones en la regulación inmunológica, 2) participando en la síntesis de vitaminas K y B, 3) participando en la transformación de ácidos biliares primarios a secundarios y 4) finalizando el proceso del metabolismo de ácidos biliares y carbohidratos (33). En la tabla 2 se muestran las diferentes funciones (que se conocen hasta el momento) que pueden desempeñar cada grupo phyla de la microbiota intestinal.

Otra de las funciones metabólicas de la microbiota intestinal es la capacidad de extraer calorías de polisacáridos comunes, que de otro modo serían indigestibles en el cuerpo (34), estos además, resultan ser sustratos requeridos por las bacterias intestinales para un adecuado crecimiento los cuales provienen directamente de la dieta del huésped, lo que sugiere que la microbiota es un potencial modulador en la regulación de energía (35).

Otra de las funciones de la microbiota intestinal es la conversión de metabolitos secundarios como glucosinolatos, derivados de las verduras y polifenoles de las frutas, cereales y otros (35). Algunos sustratos que es capaz de obtener la microbiota, son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), es decir, acetato, propionato y butirato, los cuales desempeñan diferentes funciones en el almacenamiento de energía (36).

Los AGCC derivados de la microbiota proporcionan una fuente adicional de energía para el cuerpo: el hígado absorbe el propionato y lo utiliza como un precursor de la liponeogénesis, la gluconeogénesis y la síntesis de proteínas; el acetato se usa como sustrato para la síntesis del colesterol; y el butirato es el principal suministro de energía para las células epiteliales del colon (37).

Se ha documentado que las funciones fisiológicas de la microbiota pueden verse afectadas por el tipo de alimentación del huésped, generando así que en la microbiota exista una disbiosis (34). Este estado genera alteraciones en la composición de la microbiota y en su respuesta, reportándose repercusiones sobre el huésped, lo cual se ha visto como un factor de riesgo importante en enfermedades crónico-degenerativas (38).

Tabla 2. Phyla y género de bacterias estudiadas en la microbiota intestinal y su potencial papel en el metabolismo. Adaptada de *Microbiota and metabolic diseases*, Alessia Pascale, 2018.

Phyla	Género	Funciones en el intestino humano
Bacteroidetes (Gram negativo)	Bacteroides Prevotella Corynebacterium	Implicados en el desarrollo normal del intestino, incluyendo las interacciones con el sistema inmunológico. Los bacteroidetes intestinales generalmente producen butirato, un producto final de fermentación colónica y juegan un papel en el mantenimiento de un intestino sano, con implicaciones en el desarrollo de la obesidad.
Firmicutes (Gram positivo)	Anaerostipes Bacillus Clostridium Coprococcus Enterococcus Eubacterium Faecalibacterium Lactobacillus Lactococcus Megasphaera Mycoplasma Peptostreptococcus Phascolarctobacterium Pseudobutyrvibrio Roseburia Ruminococcus Staphylococcus Streptococcus Veillonella	Conforman la mayor parte del microbioma intestinal humano y se ha demostrado que están involucrados en la extracción de energía, y potencialmente relacionados con el desarrollo de la diabetes y la obesidad.
Proteobacteria (Gram-negativo)	Citrobacter Escherichia Helicobacter Klebsiella Salmonella Shigella Sutterella	El phylum Proteobacteria es el más inestable durante la vida del huésped. Se sugiere como un criterio de diagnóstico potencial para enfermedades relacionadas con el intestino.
Verrucomicrobia (Gram-negativo)	Akkermansia	A. muciniphila es una bacteria común del tracto intestinal humano, que comprende hasta el 1% de las bacterias totales en el intestino. Crece de forma óptima a 37°C y es capaz de fermentar glucosa, N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina.
vFusobacteria (Gram-negativo)	Fusobacterium (5 especies)	Las fusobacterias, pueden influir el sistema inmunitario innato o adquirido.

Dieta y microbiota intestinal

Se han hecho hipótesis acerca de cómo se ve influenciada la microbiota intestinal a través de la dieta, siendo esta un factor determinante en la abundancia y funcionalidad de la misma.

Se ha visto que dietas que son más abundantes en frutas y verduras, y en general, más abundantes en fibra, tienen mayor contenido de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, además, se ha observado que en individuos con este tipo de alimentación tiene un mayor contenido de AGCC en el intestino, los cuales son considerados como componentes esenciales del correcto funcionamiento de la barrera intestinal; mientras que las dietas que se basan en carnes y grasas saturadas, con un estilo llamado “dieta occidental”, tienden a tener mayor contenido de bacterias *Bacteroides* (39).

Autores como Woting y Blaunt, mencionan que las modificaciones de la dieta pueden cambiar la microbiota intestinal en ratones y humanos en el transcurso de un solo día. Un tipo de dieta caracterizada por grasas afecta el espectro de los ácidos biliares formados en el hígado que son liberados al intestino, lo cual influencia la composición de la microbiota intestinal (35). Por otro lado, Wu, et al. en una cohorte, determinó que los cambios en patrones de la microbiota realmente cambian con el paso del tiempo y con determinantes más específicos (40).

Por su parte, De Fillipo, et al. en su estudio observacional, comparó dos muestras de niños en diferentes países (África e Italia), en donde mostró que al comparar la microbiota de estas dos poblaciones, pudo observar que en los sujetos africanos existía mayor abundancia de Bacteroidetes y en los niños europeos mayor abundancia de Firmicutes, esto lo atribuye a diferentes factores ambientales como, la higiene, la ubicación geográfica, el clima y la dieta; esta última se diferenció por el consumo de fibra, el cual era mayor en la muestra de niños africanos (41).

Es por esto que se ha hipotetizado que los alimentos ricos en fibra, además de aportar otros beneficios, se reconocen como protectores contra sobrepeso y

obesidad y comorbilidades relacionadas gracias a su interacción positiva con la microbiota intestinal (42).

Microbiota intestinal, disbiosis y obesidad

Cuando existe un desequilibrio en la composición de la microbiota podemos decir que existe una disbiosis. Se ha reportado que la disbiosis de la microbiota intestinal puede asociarse a enfermedades de etiología inflamatoria como la obesidad, hepatopatía no alcohólica y asma (42).

En modelos con ratones, se ha demostrado que un consumo de dietas altas en grasa e hidratos de carbono (incluyendo azúcares simples como la sacarosa) puede disminuir hasta un 50% la cantidad de Bacteroidetes e incrementar de manera correspondiente los Firmicutes, estos últimos son los microorganismos que más se han asociado con la obesidad (43).

Por otro lado, algunos estudios han comparado la microbiota intestinal de ratones no obesos con la de ratones obesos mostrando que, en estos últimos, la microbiota está enriquecida en genes que codifican enzimas del metabolismo de carbohidratos y se demostró que tiene una mayor capacidad para extraer energía de la dieta y así generar ácidos grasos de cadena corta (28).

Otro estudio, realizado con ratones libres de gérmenes, demostró que al colonizar el colon del roedor con microbiota intestinal humana, esta parece verse involucrada en la circulación enterohepática de ácidos biliares y el metabolismo de los lípidos generando un desbalance en la expresión de proteínas como la ANGPTL4 (FIAF) que es inhibidora de la lipoproteinlipasa (LPS), que al modificarse, incrementa su actividad catalítica, lo cual acelera la captación y almacenamiento de ácidos grasos en el tejido adiposo y muscular (30, 38) (Figura 2).

Por su parte, Sommer y Backhed, reportan que en los estudios que se han realizado sobre la microbiota en humanos, sugieren que existen diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre individuos obesos y no obesos, aunque los

resultados sobre la composición de la microbiota intestinal en individuos obesos no han sido contundentes(28).

En nuestro país hay pocos estudios acerca de la microbiota intestinal mexicana y sobre todo en la edad pediátrica. Un estudio en niños realizado en el norte del país concluyó que un estado de obesidad constata que es proseguido por un estado inflamatorio crónico con alta expresión de marcadores inflamatorios como el TNF- α puede inducir cambios en la microbiota intestinal, encontrando mayor prevalencia de Firmicutes (44).

A sí mismo, Murugesan, et al. (45) encontró que niños con sobrepeso y obesidad pueden presentar alteraciones en las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta en las heces por lo que sugiere posibles alteraciones en el consumo de energía en estos pacientes.

Un estudio reciente, realizado en niños en edad escolar y diagnóstico reciente de diabetes tipo 1, encontró que existen cambios en la microbiota intestinal asociados al consumo excesivo de grasa saturada, y que al reducir su consumo, la cantidad de Bacteroidetes se ve incrementada hasta un 3.7% más. Otro aspecto de interés encontrado en esta cohorte fue que al disminuir la cantidad de carbohidratos en la dieta, también puede verse disminuida la abundancia relativa de Bacteroidetes, sin embargo no existe una asociación específica sobre este punto ya que no se consideró la cantidad y el tipo de fibra que consumían los participantes (46).

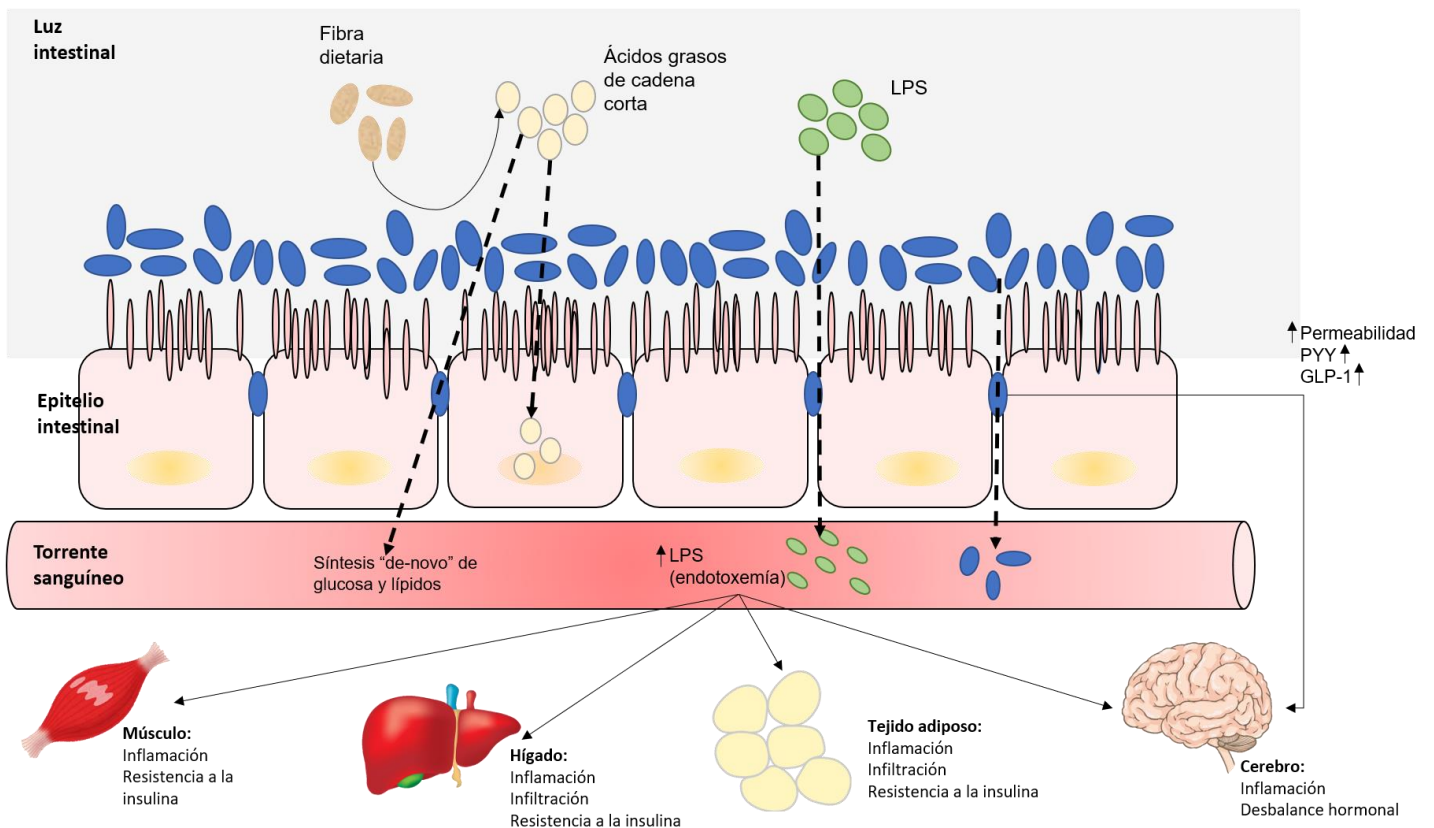


Figura 2. Disbiosis de la microbiota intestinal. Un desbalance de la microbiota intestinal incrementa la permeabilidad de AGCC e incrementan hormonas intestinales PYY y GLP-1, además permite el paso de LPS hacia el torrente sanguíneo ocasionando respuesta inmunológicas, inflamación y resistencia a la insulina en diversos tejidos, incluyendo el hígado, músculo y tejido adiposo. El efecto de la resistencia a la insulina y el desbalance hormonal intestinal estimula el consumo de alimentos fuera de parámetros normales.

Finalmente, Estrada, et al., en un estudio realizado con niños y adolescentes mexicanos, encontraron que al evaluar la asociación entre la abundancia de Bacteroidetes y Firmicutes con el riesgo de tener sobrepeso u obesidad, hallaron que en los niños con una abundancia relativa alta de Bacteroidetes tiene 40% menos probabilidades de presentar sobrepeso u obesidad a comparación de niños con abundancia relativa baja; en donde además encontraron que una abundancia relativa alta de Firmicutes incrementa 1.5 veces más la posibilidad de presentar sobrepeso u obesidad en comparación con los niños con perfil de abundancia relativa baja (47).

Estrada, et al. buscaban encontrar una asociación entre la microbiota y la obesidad infantil y si esta asociación se debía a patrones de alimentación de niños en la Ciudad de México, ellos llegaron a la conclusión de que un consumo alto de un patrón de alimentación no saludable caracterizado por alto consumo de alimentos con carbohidratos simples y grasas saturadas y un bajo consumo de alimentos ricos en nutrientes y fibra, puede identificarse una abundancia relativa alta de Firmicutes, lo cual concluyen que puede ser un factor de riesgo de presentar obesidad (47).

Microbiota intestinal, disbiosis y resistencia a la insulina

Un posible mecanismo que puede describir la asociación entre la disbiosis de microbiota intestinal y alteraciones en la absorción de la glucosa, puede ser explicado por medio de las alteraciones que pueden presentar las secretinas y las hormonas intestinales como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), el péptido YY (PYY) y la grelina; estas son hormonas que están involucradas en la regulación glicémica y consumo energético, y que al verse alterado el microambiente intestinal, estas modifican su funcionamiento (38).

Además de esto, existen más factores que se ven involucrados en la sensibilidad a la insulina y la microbiota intestinal, estos son los ácidos grasos de cadena corta, los cuales provienen de la digestión de carbohidratos no digeribles o fibra dietaria. Los principales AGCC son el acetato, el butirato y el propionato y éstos se producen en el colon y en el ciego (48). Los AGCC son absorbidos por la vía de difusión pasiva gracias al transportador de monocarboxilato 1 (MCT1) (49).

El butirato, producido a partir de fibra dietaria, se involucra en la regulación de la glucosa y del metabolismo lipídico (37). El butirato también participa en el mantenimiento de las células epiteliales del colon, proveyendo energía (60 – 70%) a éstas. El acetato, por su parte, es un precursor de ácidos grasos y colesterol. Finalmente, el propionato es un sustrato utilizado en la gluconeogénesis. Estos AGCC, dentro de otras funciones de como la protección de la barrera intestinal, también se ha demostrado que los AGCC participan en la modulación de la

saciedad, ya que pueden inducir e incrementar los niveles circulantes de GLP-1 y PPY (50).

Otra alteración que se ha encontrado al modificarse las condiciones normales de la microbiota intestinal, es el aumento de ciertas moléculas plasmáticas, como la LPS (Lipoproteína lipasa), la cual, al verse incrementada, resulta en una endotoxemia metabólica, lo que se traduce en una inflamación sistémica, la cual, está asociada al aumento de peso corporal y a la presencia de resistencia a la insulina (51). La LPS, además, es una molécula que está ligada a cascadas de señalización de citoquinas proinflamatorias, particularmente, al factor de necrosis tumoral (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6), las cuales se han relacionado con la presencia de alteraciones metabólicas como aterosclerosis, obesidad y resistencia a la insulina (34).

Moreno, et al., en su estudio con muestras de apéndice en paciente con obesidad mórbida y resistencia a la insulina, encontraron que la presencia de disbiosis de la microbiota intestinal estuvo presente en los pacientes con resistencia a la insulina (52).

Probióticos

La OMS en conjunto con la FAO describen que, los probióticos, son aquellos microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud al huésped (53).

Los probióticos pueden contener una variedad de microorganismos. Las bacterias más comunes son las que pertenecen a las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Otras bacterias también se pueden utilizar como probióticos, y también se ha visto que pueden utilizarse levaduras, como la *Saccharomyces boulardii* (54).

Una cepa probiótica se identifica por su género, especie, y una designación alfanumérica. La presentación más común en que se encuentran los probióticos es

en productos lácteos o en productos fermentados; aunque también se pueden encontrar en alimentos fortificados con probióticos. Sin embargo, también, de forma comercial, los probióticos puede presentarse en comprimidos, cápsulas, o bolsas, los cuales contienen a las bacterias liofilizadas (55).

La dosis necesaria de probióticos varía dependiendo de la cepa, el producto y sobre todo el tipo de padecimiento al cual se enfoque el tratamiento. Si bien, muchos productos de venta libre administran un rango de 1–10 miles de millones de UFC por dosis, algunos productos han demostrado ser eficaces a niveles inferiores, mientras que otros requieren más para tener un efecto clínico (55).

El mecanismo de acción de los probióticos incluye desde la mejora de la barrera epitelial y mucosa intestinal, inhibición y exclusión competitiva de microorganismo patógenos y participación en la modulación del sistema inmunológico (56) (Figura 3).

Protección de la mucosa intestinal

La forma en que actúan los probióticos en las mucosas es por medio de la acción competitiva contra microorganismos patógenos, disminuyendo el pH del epitelio o bloqueando la adherencia de microorganismos, evitando traslocación bacteriana. Además de la modificación del pH, muchas de estas bacterias probióticas pueden producir péptidos antimicrobianos como las bacteriocinas (57, 58).

Mejora de las funciones de la barrera intestinal

La manera en que las bacterias probióticas pueden ayudar a mejorar la barrera intestinal e impedir una posible disbiosis es a través de la modulación de la fosforilación de la proteína del citoesqueleto o por medio de la promoción en la secreción de moco, estos efectos se han observado con *Bifidobacterium infantis* y *Lactobacillus acidophilus* (58, 59).

Modulación del sistema inmunológico

En cuanto a la inmunomodulación, los probióticos han resultado ser protectores al lograr suprimir la inflamación intestinal por medio de la vía de regulación de expresión de receptores tipo Toll (TLR). Además secretan metabolitos que inhiben la entrada de TNF- α y NF- κ B en los enterocitos, esto debido a componentes de la pared celular de los *Lactobacilos* (56).

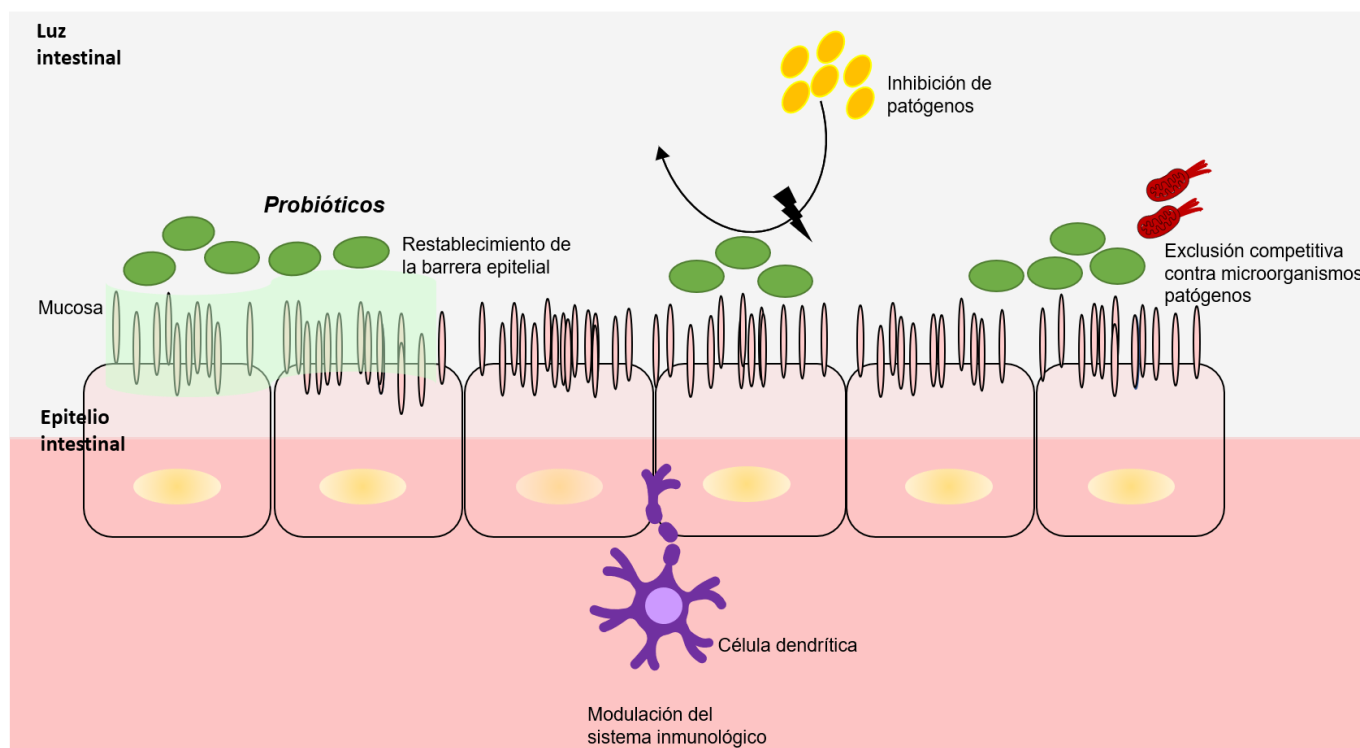
Uso de probióticos en la obesidad y resistencia a la insulina

Hasta el momento, el enfoque del uso de probióticos se ha encaminado a patologías gastrointestinales e infecciosas, observándose efectos benéficos en funciones respiratorias, inmunológicas y digestivas (55). En el presente, el uso de probióticos como parte del tratamiento de la obesidad se ha empezado a estudiar, enfocándose más en la población adulta, en particular en aquellos probióticos que se componen por *Bifidobacterias* y *Lactobacillos* que son los grupos predominantes en la microbiota intestinal (60-62).

La forma en que se ha visto que participa la microbiota intestinal en relación con alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina es por medio del cambio en composiciones bacterianas, las cuales pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones, trastornos inmunes, inflamación, estrés oxidativo y resistencia a la insulina, eventos mediados por la endotoxemia metabólica, que como ya se mencionó anteriormente, implica la exposición a productos intestinales nocivos, particularmente lipopolisacáridos (LPS) (34, 63).

Li, et.al., evaluaron el impacto de los probióticos en adultos con diabetes tipo 2, y, aunque encontraron efectos positivos en la disminución de la glucosa, se discute la heterogeneidad de las especies en los probióticos utilizados ya que no se presentan los mismos efectos en todos los participantes (61).

Figura 3. Mecanismos de acción de los probióticos



Vajihe A., et al. (60) también realizaron un estudio para analizar las respuestas en el uso de probióticos en pacientes adultos con DT2. En este estudio con 13 ensayos clínicos incluidos pudieron llegar a la conclusión que el uso de probióticos parece tener un efecto benéfico en el metabolismo de la glucosa, incluyendo HOMA-IR, aunque no llegan a conclusiones determinantes ya que no es clara la evidencia en cuanto a los tipos de probióticos que son recomendables. El estudio de los probióticos también se ha ampliado a alimentos con agentes considerados como probióticos, en donde, además de analizar la suplementación de probióticos en cápsula, también analiza el yogurt. De acuerdo con este estudio, las conclusiones no son determinantes con ninguno de los dos tipos de intervenciones (60).

Por su parte, Saéz-Lara, et.al., estudiaron el uso de probióticos en paciente con obesidad y resistencia a la insulina y encontraron efectos benéficos únicamente en el colesterol HDL y en el metabolismo de la glucosa (64).

Tabla de evidencias

El objetivo de una revisión del contenido y calidad metodológica de la tabla de evidencias es conocer la factibilidad de la pregunta de investigación propuesta para una revisión sistemática, lo cual es conocido como protocolo de factibilidad (Anexo 1).

Para determinar que la pregunta de investigación tenga un sustento crítico de la relevancia clínica se realizó un protocolo de factibilidad en donde se evaluó todas las revisiones sistemáticas de la literatura disponibles en las bibliotecas electrónicas Cochrane, Tripdatabase, Epistemonikos y Pubmed acotando la búsqueda hasta Septiembre del 2019 en donde se utilizaron los términos “*microbiota insulin resistance*”, “*gut microbiota child*”, “*gut microbiota probiotic obesity*” y “*gut microbiota obesity child*” y el filtro “*systematic review*”, adaptados a cada plataforma.

Como resultado de esta búsqueda se evaluaron tanto en contenido como en calidad metodológica los siguientes estudios:

Tabla 3. Características principales de las revisiones sistemáticas relacionadas hasta Enero del 2020 (Tabla de evidencias).

Referencia	Población	Intervención	Resultados	Limitaciones
Yuting Ruan, et al. (62) China, 2015	1,105 participantes (551/554). Adultos >18 años ECA, con o sin hiperglucemia. -Glucosa en ayunas para la intervención y grupos de control. Sujetos sin cirugía intestinal	Probióticos	Sin efectos secundarios por el consumo de probióticos, excepto 2 estudios que informaron flatulencia, diarrea o estreñimiento. Deficiencias en la metodología (heterogeneidad en los probióticos). Se observan solo beneficios en pacientes con DM y niveles altos de glucosa. Se discute la capacidad de acción de los probióticos con aquellos que tenía medicamentos para DM.	Desde el 2015 se han hecho revisiones sistemáticas que estudiaron el efecto de la suplementación con probióticos como parte del tratamiento de la obesidad.
Caifeng Li, et al. (61) China, 2016.	714 participantes ECAs con DM2, adultos >18 años. Intervención de probiótico vs placebo. Se analizó FBG, HDL-C, LDL-C, TC, TG, HbA1c y HOMA-IR.	Probióticos	Se sugiere que los probióticos tiene efecto beneficioso sobre FBG y HDL-C en T2DM. Los diferentes hallazgos entre estudios se pueden explicar por la diferencia en cepas de probióticos, dosis y duración. 520 participantes FBG (I2=66%; P=0.003).	De la bibliografía revisada, no se han dedicado al estudio de la microbiota intestinal de niños y adolescentes con obesidad y su tratamiento con probióticos.
Vajihe Akbari y Fatemeh Hendijani (60) Irán, 2016.	445 pacientes (267/257) ECAs con DM2, Adultos >18 años. Cualquier efecto benéfico en la glucosa.	Probióticos	Consumo de probióticos en cápsula, yogurt u otros alimentos con probióticos componentes. En esta revisión, el efecto benéfico del consumo de probióticos se asoció con una reducción significativa en HOMA-IR. (n=4 estudios; DE= -1.267; IC95% -2.070 -0.464; P=0.002)	Existen diferencias metodológicas en cuanto al uso de probióticos ya que existen diferencias en los tipo y dosis utilizadas por lo que no se pueden dar resultados concluyentes.
Tal Dror, et al. (65) Israel/Francia, 2017.	Infantes, niños y adultos. ECA's Cambios en el peso, IMC, glucosa, TG, HDL y LDL. N= niños= 328, infantes= 700, adultos=380.	Antibióticos, probióticos, prebióticos o simbióticos	Lo efectos vistos en los niños solo fueron para subir de peso. Su principal limitación es la diversidad de probióticos usados en los estudios. Los probióticos con Lactobacillus se asociaron con la pérdida de peso y el cambio	Los resultados observados resultan poco significativos en

			<p>en la composición de la microbiota intestinal (DE -0.54 [95%IC -0.83 a -0.25) con 2.7×10^{10} cfu/ al día de Lactobacilos administrados por 2 a 3 meses.</p> <p>La pérdida de peso vista en adultos que toman probióticos pudo asociada con cambios en la microbiota intestinal.</p>	cuanto a relevancia clínica.
<p>Erica A. Suzumura, et al. (66) Brasil, 2019.</p>	<p>Adultos >18 años. ECA o cuasiexperimentales. PX con OB o SOB. Evalúa peso, IMC y CC.</p>	<p>Probióticos o simbióticos.</p>	<p>Los resultados sugieren que la suplementación con probióticos o sinbióticos tiene un efecto benéfico en la reducción de la CC de los adultos con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, el tamaño del efecto es pequeño y puede ser clínicamente insignificante DE -0.57 cm (95%IC, -1.00 a -0.15; $I^2=0\%$; 11 ensayos con 782 participantes).</p>	

Análisis del contenido y calidad metodológica de la tabla de evidencias

No se encontró ninguna revisión sistemática de la literatura que cumpliera en la totalidad con los términos de búsqueda ya que, hasta el momento, no existe ninguna que se enfoque en la intervención con probióticos como coadyuvante del tratamiento de la resistencia a la insulina en edades pediátricas. Sin embargo, se tomó en cuenta la bibliografía encontrada en población adulta para incluir estos antecedentes dentro de los términos de búsqueda, así como, los resultados y conclusiones que se han tenido hasta el momento sobre el uso de probióticos en esta patología. Se encontraron 6 revisiones sistemáticas, la primera se publicó en 2015.

Se realizó un análisis de contenido y calidad metodológica a cada una de las revisiones, en donde se utilizó una lista de cotejo editorial (PRISMA, por sus siglas en inglés), la cual es una escala en donde se califica el contenido de los componentes de la revisión sistemática, adicionalmente, se realizó un análisis crítico de la metodología empleada en cada una. En el contexto de una revisión con metodología Cochrane, se propuso una metodología tipo GRADE para evaluar el riesgo de sesgo, "bajo riesgo de sesgo", "riesgo poco claro de sesgo" y "alto riesgo de sesgo" (67) en cada revisión analizada. En este sentido se encontró que ninguna de las revisiones sistemáticas encontradas cumplía con la totalidad de los requerimientos metodológicos requeridos en una revisión sistemática de la literatura.

En cuanto al contenido del resumen, solo 4 reportaron el tipo de estudios que evaluaron y al tipo de población que se enfocaba la revisión sistemática. De las estrategias de búsqueda, se catalogó en "riesgo no claro de sesgo" a aquellos que no reportaran metodología de búsqueda necesaria para contactar a los autores o no aclarar si buscaron artículos no publicados; en "alto riesgo de sesgo" se catalogó a aquellos que además de los anteriormente mencionado, reportaran no haber buscado artículos en otros idiomas adicionales al inglés.

Con referente a la metodología de la revisión sistemática, se encontraron 4 revisiones con “alto riesgo de sesgo” ya que no reportaron el cómo se documentaron los datos o cómo se clasificaron. También se consideró que 4 revisiones se encontraban en alto riesgo de sesgo ya que no reportaron la metodología estadística o esta se reportaba de manera incompleta.

Para el reporte de resultados se verificó que existieran los gráficos necesarios para resumir las estimaciones de cada estudio o tablas que dieran una descripción detallada de cada estudio incluido en esa revisión, en este punto solo 1 revisión no cumplió con dichos estándares.

En la sección de discusión se evaluó que se tuvieran las justificaciones de exclusión de artículos, así como el análisis cuantitativo de los sesgos realizados, por lo que dos estudios de los seis incluidos se clasificaron como “alto riesgo de sesgo” por no reportar dicha información. Finalmente, al evaluar las conclusiones de cada estudio se encontró que dos autores no divulgaron la fuente de financiación de sus estudios.

Planteamiento del problema

De acuerdo con la OMS, a nivel mundial cada año mueren 2.6 millones de personas como consecuencia de tener sobrepeso u obesidad. En el ámbito nacional, la prevalencia de sobrepeso es de 17.9% y de obesidad de 14.6% en la población en edad escolar, mientras que la prevalencia de sobrepeso es de 22.4% y de obesidad de 13.9% en la población adolescente en 2016, esto ubica a México a nivel mundial como el primer lugar en obesidad infantil, por lo que en la actualidad esto se considera un problema de salud pública.

Es importante mencionar también, que la obesidad y sus consecuencias, es decir todas aquellas enfermedades metabólicas asociadas a este padecimiento, tienen un impacto importante sobre la economía y recursos sanitarios del país, ya que para 2017, se estimó que el costo total de la obesidad fue de 249 mil millones de pesos y esta cifra sigue en aumento.

Como se ha mencionado anteriormente, una de las consecuencias de la obesidad en la edad pediátrica es la resistencia a la insulina, el cual es un problema metabólico que necesita ser tratado idealmente en sus primeras apariciones, para así poder prevenir el desencadenamiento de complicaciones metabólicas, como la diabetes tipo 2, hígado graso no alcohólico e hipertensión.

De las diversas estrategias propuestas en el tratamiento de la resistencia a la insulina, en la actualidad se ha propuesto el uso de probióticos debido a la observada interacción con el intestino, en especial con la microbiota intestinal, y el metabolismo de la glucosa. De acuerdo con la literatura revisada, hasta el momento no se tiene respuesta al uso de probióticos para el tratamiento de la resistencia a la insulina, por lo que es necesario conocer esta perspectiva antes de emitir recomendaciones de uso.

De acuerdo con lo reportado en estudios de revisiones sistemáticas, existe evidencia del uso de probióticos en población adulta como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes tipo 2. En este sentido, se observaron beneficios directos en el control de los niveles altos de glucosa.

Un aspecto importante es que, en las revisiones encontradas, en los resultados se discute como limitante el error al no evaluar la capacidad de acción de los probióticos, ya que no se hizo una diferenciación con aquellos que tomaban medicamentos para la diabetes, por lo que es difícil inferir resultados en beneficio de los probióticos. Este tipo de errores orillan a no conocer satisfactoriamente el efecto de los probióticos sobre el metabolismo de la glucosa.

Otro aspecto que debe ser tomado en cuenta es que hasta el momento no existe un consenso sobre el uso de probióticos como tratamiento de la resistencia a la insulina, por lo que no se saben la dosis necesaria y el tiempo requerido para encontrar un efecto benéfico.

Finalmente, hasta el momento existen reportes de estudios de observacionales que datan de la asociación entre los parámetros de microbiota intestinal y población pediátrica con obesidad y síndrome metabólico, así como alteraciones en los parámetros de glucosa, como la resistencia a la insulina. A pesar de esto, aún no existen estudios de revisiones sistemáticas sobre intervenciones con probióticos como parte del tratamiento para la resistencia a la insulina en edades pediátricas, por lo que se considera como un área de oportunidad para explorar nuevos horizontes hacia el tratamiento de resistencia a la insulina, ya que, como se menciona anteriormente, este es un problema metabólico de gran importancia debido a sus consecuencias en la edad adulta.

Justificación

La obesidad infantil es un problema de salud pública, en donde se ha visto que, el no realizar intervenciones pertinentes que modifiquen los factores de riesgo, puede encaminar a los niños hacia complicaciones metabólicas derivadas de esta enfermedad.

Actualmente, se han implementado intervenciones nutricionales, con fármacos y suplementos en esta población para el tratamiento de una de estas consecuencias: la resistencia a la insulina. Se proponen nuevas intervenciones como es el uso de probióticos, pero, hasta el momento la evidencia no es clara.

Con lo que se conoce hasta el momento, se sabe que existen estudios de primera línea enfocados a niños y el uso de probióticos como tratamiento de resistencia a la insulina. Sin embargo, ninguna revisión se ha enfocado en la población pediátrica; por lo que, una revisión sistemática de la literatura es pertinente y necesaria para poder contestar esta interrogante clínica.

Metodología

Pregunta de revisión sistemática (Pregunta de intervención)

PICOST

Para determinar los criterios de la investigación se utilizó el acrónimo PICOST (Población, Intervención, Comparador, Outcome que significa desenlace, Study o estudio y Tiempo) con la finalidad de describir de forma concreta los principales objetivos de la presente revisión sistemática:

Tabla 4. Tabla PICOST

PICOST	
Población	Niños (5 a 13 años) y adolescentes (13 a 18 años) con sobrepeso u obesidad (percentil >85 o z-score >1) con y sin comorbilidades asociadas a la obesidad
Intervención	Probióticos (cápsulas)
Comparador	Placebo (productos sin ningún microorganismo) o sin tratamiento
Outcome (desenlace)	Efecto en parámetros metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina.
Study (estudio)	Ensayos clínicos
Tiempo	Igual o mayor a 8 semanas

Por lo tanto, se determinó que la pregunta de revisión sistemática es:

¿Cuál es el efecto del uso de probióticos en la resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad?

Objetivo general

Esta revisión sistemática de intervención tiene el objetivo principal de evaluar el efecto de la suplementación con probióticos para el tratamiento de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.

Desenlace principal

1. Disminución de la resistencia a la insulina medido por HOMA-IR

Desenlaces intermedios

1. Perfil metabólico de la glucosa (Glucosa, insulina)
2. Efecto en parámetros de la composición corporal (Peso, IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa)
3. Efectos en otros desenlaces clínicos (Colesterol, triglicéridos, hígado graso)
4. Efectos adversos de la suplementación con probióticos
5. Causas de retiros del estudio

Diseño de estudio

Revisión sistemática de la literatura (Revisión de intervención)

Población de estudio

Ensayos clínicos aleatorizados que se enfoquen en la población pediátrica con una intervención de probióticos vs placebo.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- ECA sin restricción de idioma ni fecha de publicación
- Pacientes de edad escolar (5 a 11.11 años) y adolescentes (12 a 18 años)
- Ambos sexos
- Niños y adolescentes ($p > 85$ o $z\text{-score} > 1$)
- Uso de suplementación con probióticos de forma única o conjunta para el tratamiento de la resistencia a la insulina.
- Presentación de desenlaces relacionados con el metabolismo de la glucosa.

Criterios de exclusión

- Pacientes con comorbilidades cuya fisiopatología se asocie a modificaciones en los desenlaces de interés.
- Estudios que incluyan intervenciones que modifiquen la estructura de la diversidad de la microbiota intestinal (antibióticos, desparasitantes).

Procedimientos

- a) Protocolo de factibilidad: Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en bibliotecas digitales (Cochrane, Ovid, Trip database, Epistemonikos, Lilacs y Pubmed) con la finalidad de encontrar todas aquellas revisiones sistemáticas de intervención que se hayan realizado hasta Enero de 2020 que hayan tenido como objetivo cualquier intervención con probióticos en población pediátrica y adolescente; esto con la finalidad de conocer la evidencia que se tenía al respecto así como la calidad dicha evidencia, por lo que se realizó como parte del protocolo, un análisis metodológico y de calidad de cada estudio encontrado para así disponer de evidencias sustentadas sobre la actual revisión sistemática propuesta.
- b) Una vez iniciada la revisión sistemática, dos autores de manera independiente (DMO y DLG) realizaron una selección de estudios de intervención con probióticos vs placebo o ninguna intervención en el grupo control (Ensayos Clínicos Aleatorizados, ECA) sin restricción de idioma, ni fecha de publicación, en donde se hayan incluido pacientes en edad escolar y adolescentes (5 a 17.11 años) de ambos sexos y con un IMC que sea mayor o igual al percentil 85 o con un z-score mayor a 1. En dichos estudios debía haber por lo menos uno de los desenlaces del metabolismo de la glucosa establecidos en los criterios de selección.
Se identificaron y excluyeron aquellos estudios que estaban por duplicado. Esta selección y exclusión de los estudios pertinentes, así como sus motivos de exclusión, se plasmaron en un diagrama de flujo establecido por PRISMA (68).
- c) Para la extracción de los datos se utilizaron tablas de llenado de datos, en donde se vaciaron las principales características de cada estudio; siendo estas el tipo de estudio, la duración total del estudio, el tiempo de intervención, país de realización y fecha de publicación.
En cuanto a las características de los participantes, se recolectaron los datos sociodemográficos de cada tipo de participante de los estudios, el número total de participantes, la edad promedio, el rango de edad, sexo, y los valores

basales de HOMA, glucosa, insulina, peso, índice de masa corporal y circunferencia de cintura, además de otros desenlaces clínicos de interés; en todos los casos si la información estaba disponible.

Por último, se incluyeron los datos sobre la(s) dosis, tipo de probiótico utilizado y duración de la intervención con el probiótico. Esto se realizó por cada estudio incluido después de haber hecho una selección cuidadosa y detallada en un diagrama de flujo. Para el reporte de desenlaces, en todos los casos se extrajeron los niveles finales y de cambio para todas las mediciones realizadas.

- d) Una vez realizada la extracción de los datos de cada estudio se realizó una evaluación de cada uno para establecer la calidad de la evidencia, así como los sesgos que pudieron haberse cometido en cada ECA. Para realizar la evaluación de la calidad se utilizó una lista de cotejo editorial llamada CONSORT (69) la cual provee la información mínima indispensable de contenido para cada ECA.
- e) Posteriormente se realizó el análisis de los resultados correspondiente a cada uno de los resultados extraídos, de manera que se mostrarán resultados sobre las características de los estudios incluidos, así como de la calidad de cada uno.
- f) Adicionalmente, se hizo un análisis sobre los posibles efectos adversos en los ECA, así como las razones por las cuales hubo pérdidas. Todas estas evaluaciones se basarán en el Manual Cochrane para Revisiones sistemáticas de Intervenciones (67).
- g) Se evaluó el riesgo de sesgo de acuerdo con los siguientes dominios:
 - 1. Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección).
 - 2. Ocultación de asignación (sesgo de selección).
 - 3. Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de rendimiento).
 - 4. Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección).
 - 5. Datos de resultados incompletos (Sesgo de información)
 - 6. Informes selectivos de resultados (sesgo de notificación).

De acuerdo con la terminología de evaluación GRADE (70), se evaluó cada sesgo potencial como riesgo alto, bajo o no claro. Cada una de las evaluaciones formaran parte de un reporte de la calidad metodológica de cada estudio, para notificar estos resultados se elaborará una figura de riesgo de sesgos. En los casos en donde faltaron resultados o información necesaria, se contactó a los autores para obtener dicha información.

- h) Finalmente, al interpretar los resultados se establecieron las recomendaciones pertinentes dependiendo de los resultados obtenidos al finalizar la revisión sistemática. Dichas recomendaciones se basaron tanto en la evaluación de riesgo de sesgos como en la tabla de resumen de hallazgos y el metanálisis realizado a los estudios que tuvieran la información suficiente y fueran metodológicamente comparables.
- i) Una vez obtenido todos los resultados de la revisión, se realizó una última revisión de la bibliografía con la finalidad de encontrar algún nuevo estudio que hayan sido publicados durante la realización de la revisión sistemática. Si se llegará a encontrar nueva literatura que cumpla con los criterios de inclusión, esta se anexaría a la revisión realizada, realizando los mismos pasos ya establecidos por esta revisión de la literatura.

Plan de análisis

Los datos dicotómicos se analizaron con relaciones de riesgo cuando el resultado fue un evento raro (aproximadamente menos del 10%), y utilizamos intervalos de confianza (IC del 95%). Los datos continuos se analizaron por diferencia de medias (DM) o diferencia de media estandarizada (SMD), dependiendo de si se utiliza la misma escala para medir un resultado e IC al 95%. Introdujimos los datos presentados como una escala con una dirección de efecto consistente en todos los estudios. En la sección de resultados "Efectos de las intervenciones" y en la columna "Comentarios" de la tabla "Resumen de hallazgos", proporcionamos la diferencia absoluta por ciento y el cambio relativo por ciento con respecto a la medición.

Para el meta-análisis se siguieron las recomendaciones del Handbook Cochrane para revisiones sistemáticas (67) . Para resultados continuos, el beneficio absoluto se calculó como la mejora en el grupo de intervención menos la mejora en el grupo de control, en las unidades originales expresadas como porcentaje.

Para la valoración de la heterogeneidad se tomó como referencia la interpretación de la I^2 menor a 40% como baja, de 30 a 60% como moderada, 50 a 90% sustancial y mayor a 90% como considerables. Dichas pautas se establecen en el manual GRADE (71), en donde además se consideraron criterios para evaluar la inconsistencia como: 1) la variabilidad en la amplitud de los efectos, 2) la posible superposición de los IC y 3) la fuerza de la evidencia de la heterogeneidad de los estudios. La prueba de χ^2 y la prueba Tau^2 se interpretaron con un valor de $p < 0.05$ indicando evidencia estadística de la heterogeneidad. Cuando se obtuvo una heterogeneidad sustancial (I^2 mayor a 50% o $p < 0.05$) se usó un modelo de efectos aleatorios, en un caso contrario, se usó el modelo de efectos fijos.

Definición de variables

Tabla 5. Tabla de variables

Variable	Definición	Medición
Obesidad infantil	Un estado del peso corporal que está muy por encima del peso aceptable o deseable, por lo general debido a la acumulación de exceso de grasa en el cuerpo.	IMC por arriba del percentil 90 o z-score ≥ 2 (72).
Sobrepeso infantil	Un estado peso corporal que está por encima de cierto estándar de peso aceptable o deseable.	IMC por arriba del percentil 85 y por debajo del 90, o z-score >1 y <2 (72).
Microbiota intestinal	Todos los organismos microbianos que existen naturalmente dentro del tracto gastrointestinal.	UFC (continuo) o AR (%)
Probiótico	Suplementos dietéticos microbianos vivos que afectan beneficiosamente al huésped al mejorar su equilibrio microbiano intestinal.	UFC (continuo)
Glucosa	Fuente primaria de energía para los organismos vivos. La concentración normal en los niños oscila entre 90 a 130 mg/dl.	70 a 105 mg/dl (continuo)
Insulina	Hormona anabólica que promueve la absorción de glucosa, la glucogénesis, la lipogénesis y la síntesis de proteínas del músculo esquelético y el tejido adiposo.	< 25 mIU/L (continuo)
Resistencia a la insulina	Disminución en la eficacia de la insulina en sangre a los tejidos.	HOMA >3 (continuo)

Resultados

Descripción de los estudios

Selección de estudios

Se realizó una búsqueda en diferentes bibliotecas electrónicas en donde se buscaron títulos y resúmenes de estudios de ensayos clínicos aleatorizados hasta Enero del 2020. Dicha búsqueda se realizó de forma independiente por dos revisores (DMO y DLG).

Se encontraron 370 títulos a través de la búsqueda intencionada en bibliotecas electrónicas. De los 370 títulos revisados, 105 fueron de PubMed (NLM), 41 de CENTRAL, 19 en Trip Medical Database, 135 en Epistemonikos, 64 en Clinical Trials y 6 en Lilacs.

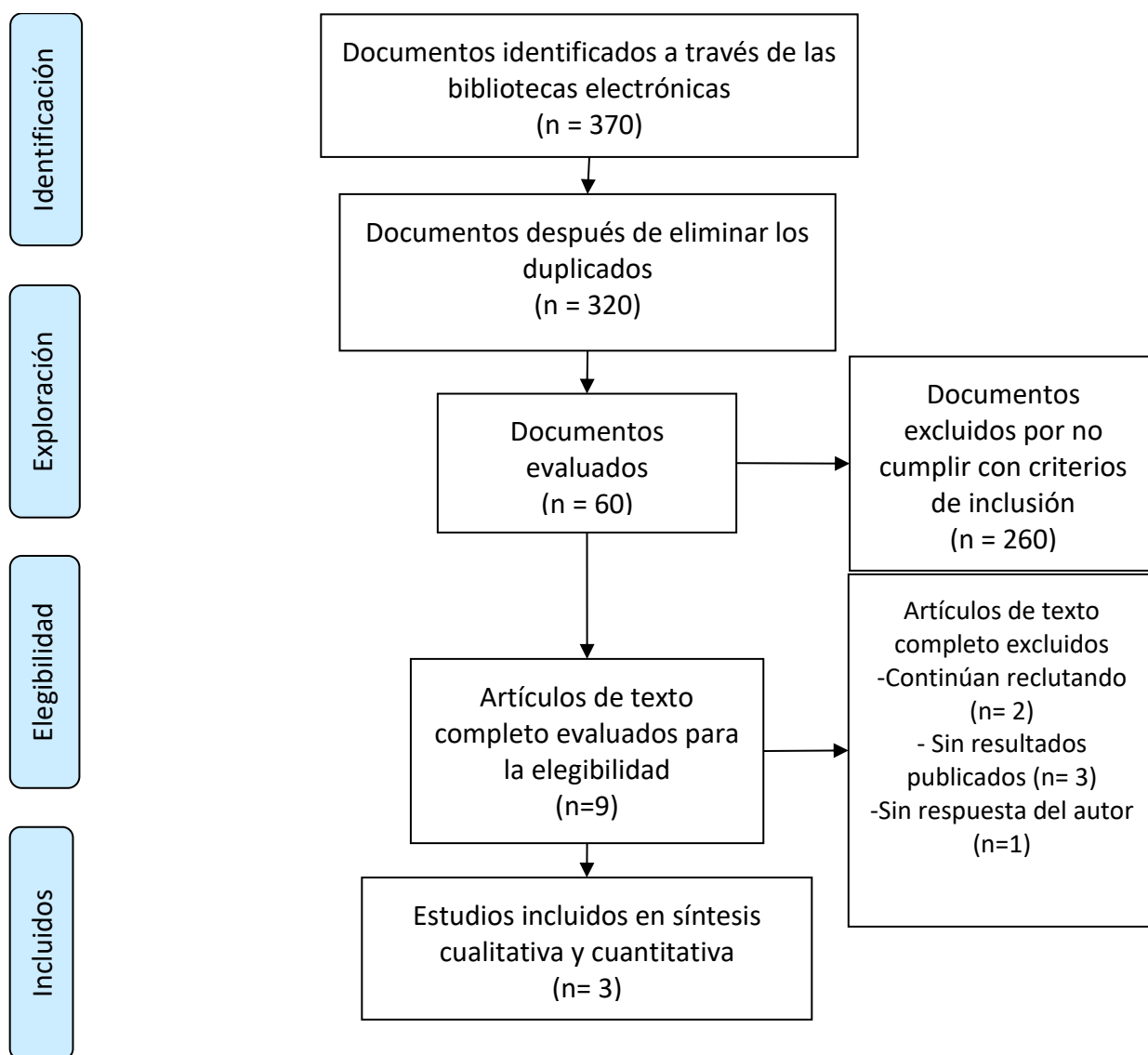
Una vez obtenido los títulos de cada base de datos se realizó la selección de los títulos por ambas investigadoras ya antes mencionadas, en donde, como estrategia de búsqueda y selección se realizó el Coeficiente de Kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre la selección de ambas. Considerando todos los títulos se obtuvo un valor de 0.452 con una significancia ≥ 0.0001 , los cual, de acuerdo con Landis y Koch (73), esto se considera como concordancia moderada.

Al hacer el análisis por cada base de datos se encontró que en PubMed (NLM) se obtuvo un valor de 0.350 $p \geq 0.0001$ (aceptable), en CENTRAL se obtuvo un valor de 0.486 $p \geq 0.0001$ (moderada), en Trip Medical Database se tuvo el valor de 0.475 $p \geq 0.0001$ (moderada), en Epistemonikos se tuvo la concordancia con valor de 0.360 $p \geq 0.0001$ (aceptable), en Clinical Trials se obtuvo el valor de 1 $p \geq 0.0001$ (perfecta), al igual que en Lilacs en donde se obtuvo el valor de 1 $p \geq 0.0001$ (perfecta).

Las inconsistencias y discordancias se mediaron por un tercer investigador especialista en metodología de la investigación, para así, determinar el número de artículos final, los cuales se sometieron a revisión en extenso.

Se evaluaron 9 artículos en extenso, de los cuales se excluyeron 2 ya que reportaban seguir con el reclutamiento, 3 de los títulos y protocolos evaluados no tenían resultados publicados, y, finalmente, uno de los artículos aparentemente publicados no contaba con material disponible, y al contactarse con el autor no hubo respuesta. En total se revisaron y se incluyeron en la síntesis cualitativa y cuantitativa un total de 3 ensayos clínicos (Gobel, Alsi, Jones) (Figura 4).

Figura 4. Diagrama de flujo de selección de estudios incluidos en la revisión sistemática



Características de los estudios incluidos

Diseño de los ensayos clínicos, contexto y características

De los 3 artículos encontrados, uno fue hecho en Estados Unidos (Jones) (74), el cual incluyó población hispana; el segundo fue realizado en Dinamarca (Gobel) (75), y el tercero fue realizado en Italia (Alsi) (76). La duración de los estudios fue similar en los tres, en dos (Jones, Alsi) la duración fue de 12 semanas, en el tercero fue de 16 semanas con la probabilidad de extenderse a 18 semanas por motivos inherentes de los participantes para realizar su traslado al sitio de evaluación de su estudio (Gobel).

Los participantes en su totalidad eran niños y adolescentes con obesidad (Jones, Gobel), y solo en un estudio, además presentaban enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) (Alsi).

Población

En total, los tres estudios evaluaron 113 niños y adolescentes con obesidad. El tamaño de muestra varió entre 19 a 50 participantes y la edad de los participantes abarcó un rango entre los 9 a los 18 años.

Los tres estudios incluyeron niños y adolescentes con obesidad provenientes de población general. Dos estudios, Gobel y Jones, reportaron utilizar la clasificación la OMS y CDC, respectivamente, para determinar el diagnóstico de obesidad en los niños, mientras que Alsi, reportó utilizar las tablas de crecimiento, peso e IMC de un estudio Italiano (77), utilizando el percentil >85 como punto de corte para obesidad.

De los tres estudios, dos (Gobel y Alsi) reportaron datos basales del perfil metabólico de la glucosa, insulina y el parámetro HOMA, de este último, no reportan el punto de corte utilizado para identificar a aquellos participantes que tuvieran resistencia a la insulina; en el tercero (Jones), únicamente se reportó glucosa e insulina.

Los desenlaces principales reportados en los estudios fueron disminución en los marcadores de hígado graso (Jones, Alsi), glucosa (Jones, Gobel, Alsi), insulina (Jones, Gobel, Alsi), HOMA (Jones, Alsi), hormonas intestinales (Jones, Alsi) y biomarcadores proinflamatorios, así como parámetros determinantes de síndrome metabólico (Gobel).

Intervenciones

En los tres ensayos clínicos se administraron probióticos, aunque de distintas cepas y dosis: Gobel administró el probiótico *L salivarius* LS-33 ATCC SD5208 (10^{10}) UFC, en una cápsula, en una única dosis diaria.

Tanto Jones como Alsi, administraron el mismo probiótico, VSL #3. Jones administró 3 sobres al día de probiótico VSL #3, para consumirlos, se le proporcionó a cada uno de los participantes, bebidas sin calorías y sin azúcar Vitamin Water Zero (Coca-Cola Company, Atlanta, GA.). Por otro lado, Alsi administró una cápsula al día de VSL #3 a aquellos que fueran menores de 10 años. Para los mayores de 10 años, se les administraron dos cápsulas al día.

Tanto en el ensayo clínico de Jones como en el de Gobel, no reportan haber emitido alguna otra recomendación nutricional o de actividad física, adicional a su intervención con probióticos. En el ensayo clínico de Alsi, además de la administración del probiótico, prescribieron una dieta baja en calorías (25-30 kcal/kg/día) con una distribución de hidratos de carbono del 50-60%, grasa del 23-30% y proteína del 15-20%; además se emitieron recomendaciones de ejercicio aeróbico moderado de 30 a 45 minutos por al menos 3 veces a la semana.

Comparadores

Los tres ensayos clínicos usaron placebo. Alsi además mandó las mismas indicaciones de dieta baja en calorías y recomendaciones de ejercicio aeróbico a todos sus participantes sin importar el tratamiento o placebo recibido.

Desenlaces

Todos los ensayos clínicos reportaron glucosa e insulina, así como indicadores de la composición corporal como peso, talla e IMC; Alsi y Gobel reportaron HOMA.

En dos estudios (Alsi y Gobel) reportaron perfil lipídico (Colesterol total, Colesterol LDL, Colesterol HDL y Triglicéridos). Gobel reportó parámetros de inflamación (Proteína C-reactiva, IL-6, TNF- α y Calprotectina fecal). El estado del hígado se reportó en dos ensayos clínicos (Jones y Alsi), Alsi reportó enzimas hepáticas (AST y ALT), así como estados de inflamación, grasa, esteatosis y fibrosis del hígado de los participantes. Jones solo reportó el estado de adiposidad y de fibrosis del hígado. Dos estudios (Jones y Alsi) reportaron hormonas intestinales (Leptina, GLP, Grelina y PYY), Alsi solo reportó GLP. Los tres estudios (Jones, Gobel) reportaron porcentaje de cambio, uno con media y desviación estándar (DE), el estudio de Alsi, también reporta los resultados con media y DE después del modelo de Wald test.

Estudios excluidos

Se excluyeron 6 artículos. En dos de ellos, de acuerdo con su protocolo, aún continúan reclutando pacientes, tres estudios no presentaron resultados publicados y en uno no hubo respuesta por parte del autor para obtener los resultados.

Tabla 6 Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Variables	Autor, año (País)		
	Gobel, 2012 (Dinamarca) ⁽⁷⁵⁾	Alsi, 2014 (USA) ⁽⁷⁶⁾	Jones, 2017 (USA) ⁽⁷⁴⁾
Diseño de estudio	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado vs placebo	Ensayo clínico doble ciego de brazo paralelo vs placebo controlado	Ensayo clínico doble ciego de brazo paralelo vs placebo controlado
Población (no. Intervención/ no. Placebo)	50 adolescentes con obesidad (27/23)	44 niños con obesidad y EHGNA (22/22)	19 adolescentes con obesidad (8/11)
Intervención: probiótico (semanas)	Ls-33, 1 vez/día 1 cápsula con 10 ¹⁰ UFC (12 s)	VSL # 3, 1 vez/día 1 sobre con 8 cepas (12 s)	VSL # 3, 3 veces/día 3 sobres con 8 cepas (16 a 18 s)
Intervención adicional	No	Dieta (CHO 50-60%, G 23-30%, P 15-20%; kcal/d 25-30 kg/d) Ejercicio aeróbico (30-40 min/3 v/semana)	No
Parámetros clínicos	Glucosa, insulina, HOMA-IR	Glucosa, insulina, HOMA-IR	Insulina, glucosa
Descripción de población	Edad: 12 a 15 años Sexo: Niñas 56%	Edad: 9 a 12 años Sexo: Niños 54.5%	Edad: 12 a 18 años Sexo: Niñas 60%
HOMA basal/final (% de cambio^a)	4.02±2.39 / 3.63±2.12 (-0.39, NS ^a)	4.3±0.3 / 3.3±0.3 ^a (NR)	NR
Desenlaces	Peso 79.9±15.4 / 81.5±15.9 (1.6 p <0.001 ^a) IMC 2.6±0.5 / 2.6±0.5 (0.002, NS ^a) CC 100.8±9.1 / 101.4±10.5 (0.6, NS ^a)	IMC 1.94±0.01 / 1.58±0.04 (NR, p <0.0001 ^a)	IMC 31.3±1.1 / 31.8±1.1 (0.6±0.2, p 0.6 ^a) CC 96.9±13/100.4±12.4 (3.6±1.7, p 0.65 ^a)
No. de registro de protocolo en clinicaltrials.gov	NCT01020617	NCT01650025	NCT03115385

NS=no significativo IMC= Índice de masa corporal CC= Circunferencia de cintura (cm) DE= Desviación estándar NR= No reportado

^a Reportado por el autor ** La versión extendida con desenlaces adicionales se encuentra en el anexo 2

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los tres ensayos fueron considerados como de riesgo bajo en al menos tres de sus componentes evaluados (Gobel, Alsi, Jones). Los tres estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo en aleatorización y asignación (sesgo de selección), Alsi y Jones además tuvieron bajo riesgo de sesgo en cegamiento (sesgo de rendimiento y sesgo de detección), Gobel fue considerado como de riesgo incierto en el sesgo de rendimiento, pero, al igual que los otros dos estudios, en el sesgo de detección, fue considerado como de bajo riesgo.

El sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos), Gobel y Alsi fueron considerados como de riesgo incierto, Jones fue considerado como de riesgo alto de sesgo. En cuanto al sesgo de reporte (datos de desenlaces incompletos), los tres estudios fueron considerados como de riesgo incierto. Finalmente, al valorar otro tipo de sesgos, Gobel y Alsi fueron considerados como de riesgo incierto, mientras que Jones se consideró como de riesgo bajo (Figura 5 y 6).

No se obtuvieron suficientes estudios para evaluar el sesgo de publicación con un gráfico de funnel plot.

Aleatorización y asignación (Sesgo de selección)

Los tres ensayos clínicos describieron que fueron realizados con aleatorización. Gobel realizó la aleatorización por bloques de ocho y se usó un modelo computacional. En los otros dos estudios se siguió una relación de aleatorización 1:1 (Alsi y Jones), Jones mencionó haber utilizado bloques de 24 para crear la secuencia de aleatorización.

Se consideró que los tres estudios tenían una ocultación adecuada de la asignación debido a la asignación externa y al método de reclutamiento (Gobel, Alsi, Jones).

Cegamiento (Sesgo de rendimiento y Sesgo de detección)

De los tres ensayos, dos (Jones, Alsi) se evaluaron con bajo riesgo de *sesgo de rendimiento* ya que cegaron al personal y a los participantes. Para el *sesgo de detección* se evaluaron los tres estudios como de bajo riesgo (Gobel, Alsi, Jones).

Alsi fue evaluado como con riesgo bajo de *sesgo de rendimiento* porque debido a que los participantes en ambos brazos estaban cegados”. En cuanto al *sesgo de detección*, se consideró con riesgo bajo ya que “los implicados en ambos brazos, los médicos tratantes y los coordinadores del estudio estaban cegados al tratamiento y a las bolsas provistas, las cuales tenían un aspecto visual y un sabor idéntico tanto en las que tenían el agente de estudio como en las de placebo. Las envolturas estaban numeradas y todos los investigadores estaban cegados durante toda la duración del estudio”.

Jones se calificó con bajo riesgo de sesgo a el *sesgo de rendimiento* y a el *sesgo de detección* ya que “El investigador principal y el staff estaban cegados al grupo de intervención en el que estaban los participantes hasta que concluyó el estudio”. En cuanto a los participantes, no se menciona que estuvieran cegados.

Gobel fue valorado como de riesgo incierto en cuanto al *sesgo de rendimiento* ya que no se menciona alguna acción para cegar a los participantes. Para asegurar la calidad de la intervención y del placebo reporta que este se evaluaba constantemente por la empresa que los elaboró. En cuanto al *sesgo de detección* se evaluó como de riesgo bajo ya que mencionan que “los datos de la aleatorización no fueron conocidos hasta el final del estudio”.

Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)

Se evaluaron dos estudios como de riesgo incierto (Gobel, Alsi), el tercer estudio se valoró como de riesgo alto (Jones). Alsi reportó haber realizado el análisis por “intención a tratar”, mientras Gobel y Jones no estudios especifican si sus análisis se trataron como “análisis por protocolo” o como por “intención a tratar”.

En el caso del estudio de Gobel, durante el seguimiento del grupo placebo, hubo un participante al que refieren que “decidió no continuar con la intervención”, sin certificarse su estado de salud, por lo que se consideró como de riesgo incierto.

Así, de igual forma, se consideró de riesgo incierto, en este caso, no se presenta ningún diagrama de seguimiento y análisis, en su lugar, se redacta en resultados que se inició con 59 sujetos que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales “justo antes de aleatorizarse” como lo menciona el autor, 11 padres decidieron retirar el consentimiento de sus hijos para su participación en el estudio, dejando 48 participantes, de los cuales se retiraron cuatro (dos del grupo placebo y dos del grupo de intervención), por lo que el análisis se realizó con 44 participantes. No se mencionan razones por las cuales abandonaron el estudio.

Finalmente, Jones fue evaluado como de alto riesgo de sesgo en este rubro, ya que reportó, que, de los 10 participantes aleatorizados en el grupo de intervención, en el seguimiento un participante dejó el estudio (no se reportan explicaciones de su abandono) dejándolos con nueve participantes. Uno de ellos tuvo valores alterados en la prueba de glucosa que se le realizó en la toma basal (>126 mg/dL), por lo que los autores decidieron excluirlo del análisis; aun así, a este sujeto lo presentan en la tabla uno mencionando nueve participantes en las características basales de la población, para después, a partir de la tabla dos, solo presentan ocho sujetos en el grupo de intervención.

Notificación selectiva de resultados (Sesgo de notificación)

Los tres estudios evaluados (Gobel, Así, Jones) fueron calificados como de riesgo incierto por las siguientes razones:

Así, se calificó como de riesgo incierto ya que, a pesar de haber publicado el protocolo de su estudio, no publican en esa plataforma sus resultados. Por otro lado, de acuerdo con el protocolo se pretendía, como desenlace principal se publicó que iban a “evaluar los efectos de VSL # 3 sobre marcadores metabólicos, endocrinos, lipídicos, metabólicos e inflamatorios y la variación de microbiota de pacientes

pediátricos con IMC >90, pero en el estudio publicado únicamente reportaron parámetros considerados como metabólicos, endocrinos e inflamatorios, englobándolos como síndrome metabólico. Otro aspecto de interés fue que ellos establecían incluir a pacientes por arriba del percentil 90 de IMC, pero ellos en el estudio publicado mencionan haber incluido a niños con un IMC por arriba de 85 (de acuerdo con sus propios parámetros nacionales).

Finalmente, Gobel y Jones, de igual forma fueron considerados como de riesgo incierto, debido a que, a pesar de si haber registrado y publicado un protocolo, los resultados de estos no se publicaron en dichos protocolos. Sin embargo, los desenlaces propuestos coinciden con los publicados en los estudios evaluados.

Otras fuentes potenciales de sesgo

Al valorar el riesgo de sesgo debido a otras fuentes, los tres estudios fueron valorados como de riesgo incierto por las siguientes razones:

Gobel, no reporta cual fue el tipo de financiamiento para su estudio. Otro aspecto valorado es que, para valorar el consumo de los probióticos únicamente se podía contar con auto reportes ya que era necesario mantenerlos a 5°C por lo que transportarlos para evaluar su consumo no era posible.

Así, reportó una intervención dietética y de actividad física adicional al uso del probiótico, la cual es parte de la metodología, pero evalúa en los resultados finales el apego, eficacia ni eventos adversos de estas intervenciones sumadas.

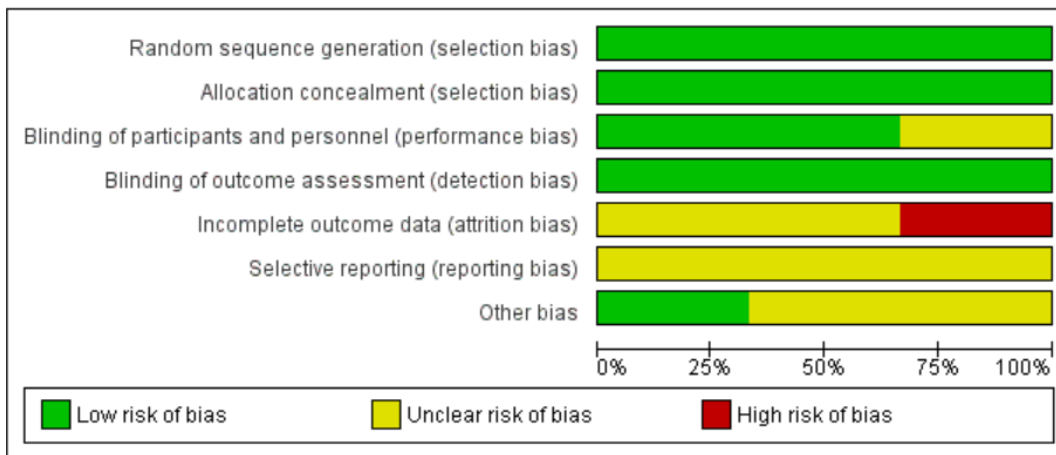
Jones, no menciona el porcentaje de consumo de probióticos o alguna estrategia para evaluarlo, únicamente, al final mencionan que encontraron en solo un participante del grupo de intervención (en una muestra de heces) las bacterias del probiótico utilizado.

Figura 5. Resumen de riesgo de sesgo. Juicio de la autora sobre cada ítem en los estudios incluidos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
1 Probióticos. Gobel.	+	+	?	+	?	?	?
2 Probióticos. Alsi.	+	+	+	+	?	?	?
3 Probióticos. Jones.	+	+	+	+	-	?	+

Figura 6. Gráfico de riesgo de sesgo.

Juicio de la autora sobre esta revisión en cada ítem de riesgo de sesgo presentado con porcentajes en todos los estudios incluidos.



Efecto de las intervenciones

Probiótico vs placebo

Se encontraron dos estudios con un total de 69 adolescentes con obesidad (35 recibiendo el probiótico y 34 recibiendo el placebo) evaluando el uso de probióticos en comparación con placebo.

Las dosis empleadas en fueron: una cápsula al día de probiótico LS-33 10^{10} UFC (*L salivarius*) (Gobel), en el segundo estudio se administraron 3 sobres VSL-3, los cuales se describió que contenían ocho cepas de bacterias ácido lácticas (*streptococcus thermophilus*, *bifidobacterium breve*, *bifidobacterium longum*, *bifidobacterium infantis*, *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus plantarum*, *lactobacillus paracasei*, and *lactobacillus delbrueckii* subsp *Bulgaricus*) (Sigma-Tau Pharmaceuticals, Product: VMS003DL), en este último estudio, reportan que cada sobre fue diluido en una botella de bebida saborizada sin azúcar y sin calorías (Vitamin Water Zero) proporcionado por los autores de este estudio (Jones).

Ninguno de los dos estudios menciona en qué momento del día debían consumir los probióticos, o en su caso, los placebos.

Probiótico, dieta y programa de ejercicio vs placebo, dieta y programa de ejercicio

Se encontró un estudio que incluyó un total de 44 adolescentes con obesidad (22 en el grupo de intervención y 22 en el grupo placebo) evaluando el uso de probióticos en comparación con placebo con una intervención adicional de dieta y ejercicio.

En el estudio de Alsi se administró un sobre de VSL-3 al día si era menor de 10 años y dos sobres de VSL-3 si era mayor a 10 años. Adicionalmente, se prescribió una dieta a cada participante, la cual se describe que se distribuyó de la siguiente manera: “carbohidratos 50-60%, grasa 23-30%; ácidos grasos, dos terceras partes de saturadas y un tercio de insaturadas, proteína 15-20%; para un total de 25-30 Kcal/kg de peso/día. Adicionalmente de la prescripción de la dieta, se recomendó

un programa de ejercicio aeróbico moderado (30-45 min al menos 3 veces a la semana) y se adaptó a las preferencias individuales”.

Este estudio tampoco reporta el momento del día en que se consumían las cápsulas de probiótico o placebo, o si se hicieron recomendaciones para la bebida con la que se consumirían los sobres.

Desenlace principal: Resistencia a la insulina (evaluado por índice HOMA-IR)

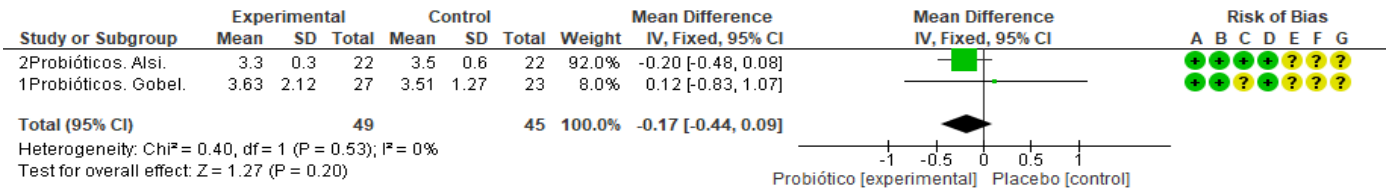
A pesar de solo encontrar tres estudios, fue posible realizar un meta-análisis de algunos de los resultados que fueron metodológicamente comparables, esto, con el fin de conocer el efecto de los probióticos en el la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR y en el comportamiento de la glucosa.

En este sentido, solo dos estudios (Gobel y Alsi) reportaron disminución en la glucosa, insulina y HOMA-IR, este último, fue el único indicador del metabolismo de la glucosa que se reportó en el estudio de Alsi. Es importante mencionar que los desenlaces de la intervención, al no poderse analizar y sin una significancia clínica no es pertinente determinar su efecto en el tratamiento de la resistencia a la insulina.

En el caso del estudio de Gobel, se presentó una diferencia de cambio en el grupo de probiótico LS-33 (basal vs final) de -0.39, el cual no fue estadísticamente significativo; sin embargo, en el grupo placebo se observó una diferencia de -0.74, $p < 0.05$. En el estudio de Alsi, se presenta un cambio basal de HOMA-IR de 4.3 ± 0.3 a 3.3 ± 0.3 en el grupo de probiótico VSL #3, mientras que en el grupo placebo fue de 4.7 ± 0.4 a 3.5 ± 0.6 (Wald test $p = 0.693$). El estudio de Jones no presenta el HOMA-IR como desenlace en sus resultados.

Como resultado del meta-análisis se muestra una diferencia de medias de HOMA-IR de -0.17 (IC95% -0.44 – 0.09), I^2 0%; con baja certeza de la evidencia (Figura 7).

A) HOMA-IR



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 7. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados analizando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en el HOMA-IR. Estimados calculados con efecto fijo. Las líneas horizontales representan el intervalos de confianza (IC95%). Los diamantes indican el efecto conjunto.

Desenlaces intermedios

Metabolismo de la glucosa

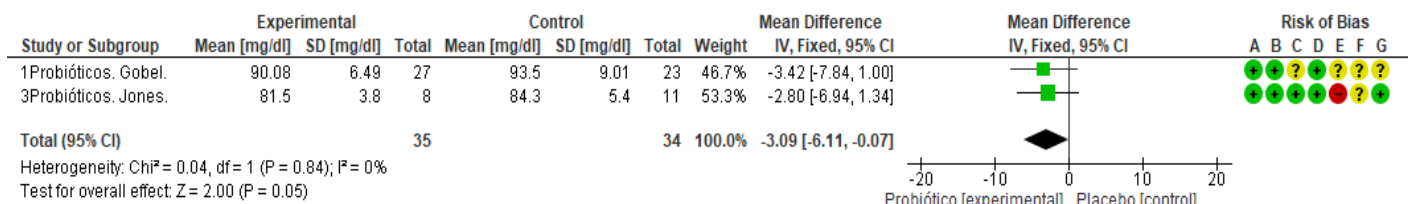
Gobel, con 50 participantes de 12 a 15 años, mostró que después de la intervención hubo una diferencia de cambio con el probiótico LS-33 en los siguientes parámetros: glucosa -0.18, p= 0.052 e insulina -6.45, p= 0.25. En el grupo placebo los cambios presentados fueron: glucosa -0.05, estadísticamente no significativo (como lo reportan los autores) e insulina -18.00, p <0.001.

Jones por su parte, con 19 adolescentes de 12 a 18 años, presentó que, después de la intervención con el probiótico VSL #3, hubo una diferencia de cambio en la glucosa de 2.8±1.9 en el grupo con probiótico, mientras que en el grupo placebo fue de -0.8±1.6 (Welch t-test p= 0.13); en la insulina se mostró un cambio de 2-3±1.3 en el grupo de intervención, mientras que el grupo con placebo fue de 0.2±1.3 (Welch t-test p=0.36). El estudio de Alsi no mostró resultados relacionados con el metabolismo de la glucosa.

Como resultado del meta-análisis se muestra una diferencia de medias de glucosa de -3.09 (IC95% -6.11 – 0.07), I² 0%; con muy baja certeza de la evidencia (Figura

8, B) y diferencia de medias de insulina de 0.76 (IC95% -2.10 – 3.62), I² 0%; con muy baja certeza de la evidencia (Figura 8, C).

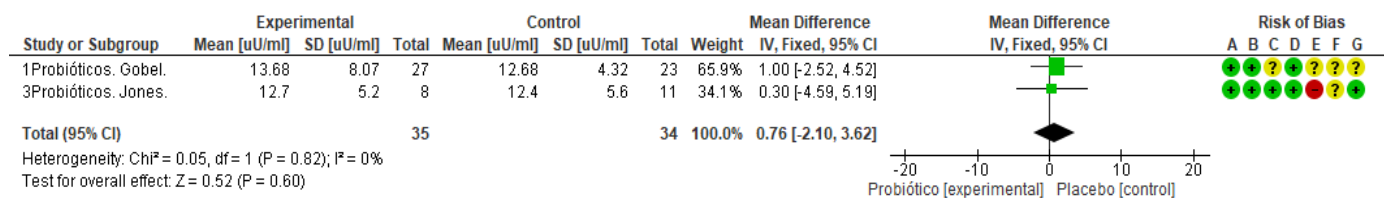
B) Glucosa



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

C) Insulina



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 8. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en glucosa (B) e insulina (C). Estimados calculados con efecto fijo. Las líneas horizontales representan el intervalos de confianza (IC95%). Los diamantes indican el efecto conjunto.

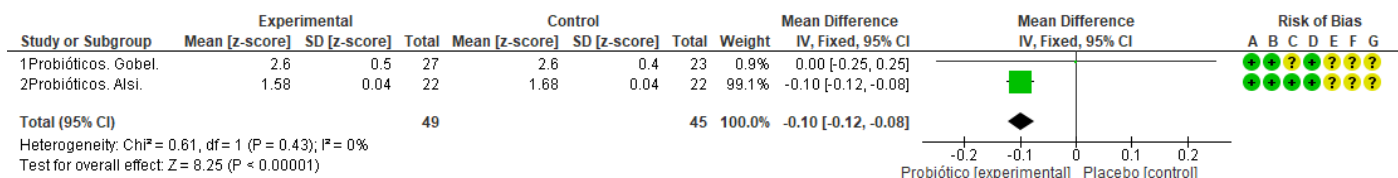
Composición corporal

El estudio de Gobel reportó porcentajes de cambio. En el grupo de intervención con probiótico LS-33: peso 1.6 ($p < 0.001$); IMC 0.002, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); circunferencia de cintura 0.6, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); circunferencia de cadera -0.9, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); índice cintura/cadera 0.05, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo) y porcentaje de masa grasa 0.02, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo).

En el grupo con placebo se presentaron los siguientes resultados: peso 2.0 ($p < 0.001$); IMC 0.009, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); circunferencia de cintura -0.3, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); circunferencia de cadera 1.6, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); índice cintura/cadera -0.02, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo) y porcentaje de masa grasa -0.1, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo).

El estudio de Jones se reportó un cambio en el grupo con probiótico VSL #3 de los siguientes parámetros de la composición corporal: IMC 0.6 ± 0.2 ($p = 0.6$); circunferencia de cintura 3.6 ± 1.7 ($p = 0.65$) y porcentaje de masa grasa 1.7 ± 0.6 ($p < 0.01$). Mientras que el grupo control se reportaron los siguientes resultados: IMC -0.07 ± 0.3 ($p = 0.6$); circunferencia de cintura -0.3 ± 1.7 ($p = 0.65$) y porcentaje de masa grasa -1.3 ± 0.5 ($p < 0.01$).

D) IMC z-score



Risk of bias legend

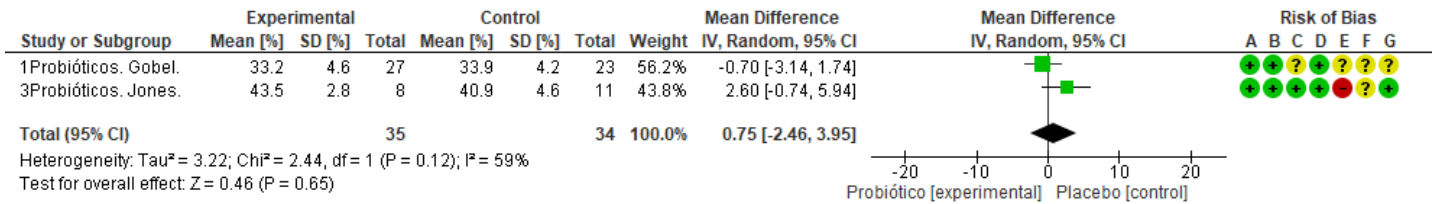
- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 9. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en IMC z-score (D). Estimados calculados con efecto fijo. Las líneas horizontales representan el intervalos de confianza (IC95%). Los diamantes indican el efecto conjunto.

Finalmente, en el estudio de Alsi, se mostró una diferencia en el IMC en el grupo con probiótico y dieta con ejercicio de IMC 1.94 ± 0.01 a 1.58 ± 0.04 , mientras que en el grupo con placebo fue de 1.68 ± 0.01 a 1.68 ± 0.04 ($p < 0.001$).

Como resultado del meta-análisis se muestra una diferencia de medias de IMC de -0.10 (IC95% -0.12 – -0.08), I² 0%; con baja certeza de la evidencia (Figura 9) y porcentaje de grasa con una diferencia de medias de 0.75 (IC95% -2.46 – 3.95), I² 59%, con muy baja certeza de la evidencia (Figura 10).

F) Porcentaje de grasa



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 10. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en porcentaje de grasa (F). Estimados calculados con efecto aleatorio. Las líneas horizontales representan el intervalos de confianza (IC95%). Los diamantes indican el efecto conjunto.

Efectos en otros desenlaces clínicos

El estudio de Gobel presentó valores de perfil de lípidos. En el grupo de intervención con el probiótico LS-33 se presentó: colesterol -0.21, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); colesterol HDL -0.028, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); colesterol LDL -0.26, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); triglicéridos -0.061, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo).

En el grupo placebo se presentaron los siguientes resultados: colesterol -0.088, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); colesterol HDL -0.032, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); colesterol LDL -0.050, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo); triglicéridos -0.068, (reportado por los autores como estadísticamente no significativo).

El estudio de Alsi mostró una diferencia en triglicéridos en el grupo con probiótico y dieta con ejercicio de 99 ± 4 a 110 ± 9 , mientras que el grupo control fue de 98 ± 3 a 102 ± 10 ($p = 0.575$).

Finalmente, Jones mostró resultados de hígado graso, los cuales se presentaron como porcentaje de grasa del hígado y fibrosis en el hígado. En el grupo de intervención, en el porcentaje de grasa del hígado se vio una diferencia de 0.004 ± 0.4 , mientras que el grupo placebo fue de 0.8 ± 1.3 ($p = 1.0$). En cuanto a la fibrosis del hígado se vio en el grupo con probiótico una diferencia de 0.3 ± 0.4 , mientras que el grupo control fue de 0.4 ± 1.2 ($p = 0.46$).

Debido a la heterogeneidad de los resultados, el único resultado comparable fueron los triglicéridos. Como resultado del meta-análisis se muestra una diferencia de medias de triglicéridos de -1.34 (IC95% $-19.58 - 16.90$), $I^2 = 98\%$; con baja certeza de la evidencia (Figura 11).

Los desenlaces y otros efectos clínicos (diferentes a los relacionados con el metabolismo de la glucosa se muestran en el anexo 2.)

D) Triglicéridos

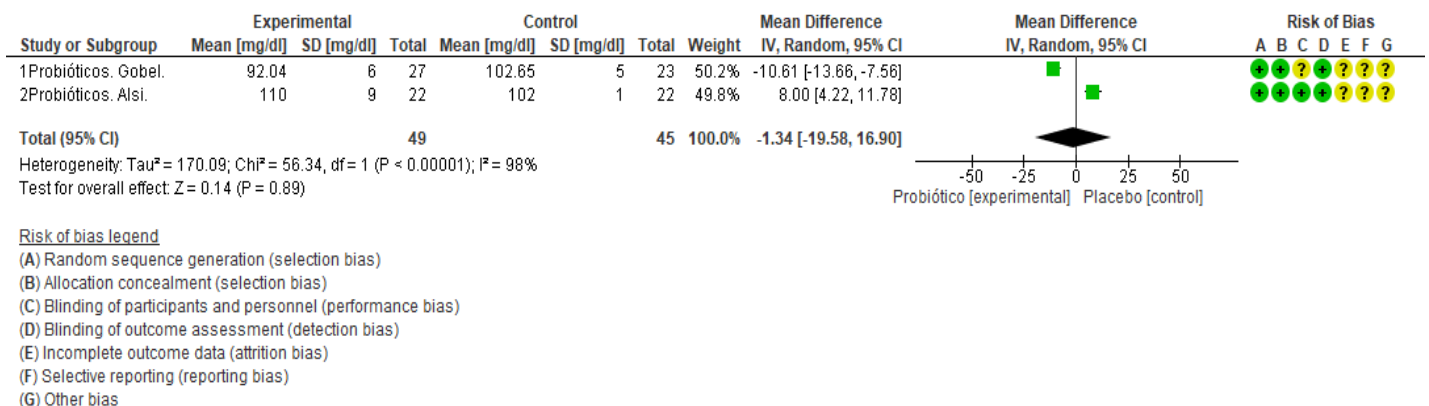


Figura 11. Forest-plot de ensayos clínicos aleatorizados comparando el efecto de los probióticos en comparación con placebo en Triglicéridos (D). Estimados calculados con efecto fijo. Las líneas horizontales representan el intervalos de confianza (IC95%). Los diamantes indican el efecto conjunto.

Efectos adversos

Ninguno de los tres estudios incluidos en esta revisión sistemática reporta de manera intencionada algún efecto adverso específico por el uso de probióticos en población pediátrica. El estudio de Alsi hace mención acerca de la recolección de esta información, pero no hace alguna descripción de estos efectos en su artículo. Por su parte, Jones, en sus resultados reportó “efectos adversos no severos” aunque ninguno de estos efectos adversos se describe en el estudio. Gobel no menciona algún efecto adverso ni la búsqueda del alguno en su estudio publicado.

Calidad de la evidencia

Al evaluar la evidencia encontrada con la herramienta GRADE, se encontró que la certeza de la evidencia se degradó debido a la baja o muy baja calidad de los estudios en todos los desenlaces evaluados en esta revisión sistemática, esta valoración se basó en tres factores principales: riesgo de sesgo, inconsistencia generada por la heterogeneidad de los resultados, imprecisión de los desenlaces y sospecha de sesgo de publicación debido a la presentación de los resultados, así como la ausencia de ellos, como fue el caso de los efectos adversos (Tabla 6).

Tabla 7. Resumen de hallazgos elaborado con la metodología y programa GRADEpro GDT.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto del uso de probióticos en el tratamiento de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad?											
Población: Niños y adolescentes Intervención: Probióticos Comparador: Placebo											
Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Índice HOMA-IR (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: HOMA-IR)											
2	ensayos clínicos aleatorizados	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	49	45	-	MD -0.17 mg/dl menos (-0.44 menos a 0.09 más)	⊕⊕○○ BAJA
Perfil metabólico de la glucosa (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Glucosa (mg/dl))											
2	ensayos clínicos aleatorizados	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba de reporte selectivo de datos ^c	35	34	-	MD -3.09 mg/dl menos (-6.11 menos a -0.07 menos)	⊕○○○ MUY BAJA

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto del uso de probióticos en el tratamiento de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad?

Población: Niños y adolescentes
Intervención: Probióticos
Comparador: Placebo

Evaluación de la certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Perfil metabólico de la glucosa (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Insulina (uU/ml))

2	ensayos clínicos aleatorizados	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospechaba de reporte selectivo de datos ^c	35	34	-	MD 0.79 mg/dl más (-2.1 menos a 3.62 más)	⊕○○○ MUY BAJA
---	--------------------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	--	----	----	---	---	------------------

Composición corporal (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Peso (kg))

1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ^a	^d	no es serio	^e	ninguno	27	23	-	0 ^k (0 a 0)	-
---	--------------------------------	--------------------	--------------	-------------	--------------	---------	----	----	---	------------------------	---

Composición corporal (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: IMC (z-score))

2	ensayos clínicos aleatorizados	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^{b,f}	ninguno	49	45	-	MD -0.1 puntos menos (-0.12 menos a -0.08 menos)	⊕○○○ MUY BAJA
---	--------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	------------------

Composición corporal (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Circunferencia de cintura (cm))

1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ^a	^d	no es serio	^e	ninguno	27	23	-	0 ^k (0 a 0)	-
---	--------------------------------	--------------------	--------------	-------------	--------------	---------	----	----	---	------------------------	---

Composición corporal (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Grasa (%))

2	ensayos clínicos aleatorizados	muy serio ^a	muy serio ^g	no es serio	muy serio ^b	se sospechaba de reporte selectivo de datos ^c	35	34	-	MD 0.75 % más (-2.46 menos a 3.95 más)	⊕○○○ MUY BAJA
---	--------------------------------	------------------------	------------------------	-------------	------------------------	--	----	----	---	--	------------------

Efectos en otros desenlaces clínicos (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Colesterol total (mg/dl))

1	ensayos clínicos aleatorizados	serio ^a	^d	no es serio	^e	ninguno	27	23	-	0 ^k (0 a 0)	-
---	--------------------------------	--------------------	--------------	-------------	--------------	---------	----	----	---	------------------------	---

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto del uso de probióticos en el tratamiento de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad?

Población: Niños y adolescentes
Intervención: Probióticos
Comparador: Placebo

Evaluación de la certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Efectos en otros desenlaces clínicos (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Triglicéridos (mg/dl))

2	ensayos clínicos aleatorizados	serio ^a	muy serio ^g	no es serio	muy serio ^h	ninguno	49	45	-	MD -1.34 mg/dl menos (-19.58 menos a 16.9 más)	⊕○○○ MUY BAJA
---	--------------------------------	--------------------	------------------------	-------------	------------------------	---------	----	----	---	--	------------------

Efectos en otros desenlaces clínicos (seguimiento: >8 semanas; evaluado con: Porcentaje de grasa de hígado (%))

1	ensayos clínicos aleatorizados	muy serio ^a	^d	no es serio	^e	ninguno	8	11	-	0 ^k (0 a 0)	-
---	--------------------------------	------------------------	--------------	-------------	--------------	---------	---	----	---	------------------------	---

Efectos adversos de la suplementación con probióticos - no reportado

0	ensayos clínicos aleatorizados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	--------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Causas de retiro de los estudios (seguimiento: >8 semanas)

3	ensayos clínicos aleatorizados	serio ^a	serio ⁱ	no es serio	serio ^j	ninguno	113	113	no estimable	no estimable	⊕○○○ MUY BAJA
---	--------------------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	-----	-----	--------------	--------------	------------------

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media

Explicaciones

- Degradado un nivel por riesgo de sesgo (al menos un ensayo clínico tiene riesgo incierto o riesgo alto de sesgo).
- Degradado un nivel en imprecisión debido a que los intervalos de confianza cruzan la línea de no efecto.
- Por lo menos uno de los estudios tiene un nivel de riesgo alto en el sesgo de reporte sesgo de desgaste (datos incompletos en el desenlace).
- Datos insuficientes para poder asegurar inconsistencia.
- Datos insuficientes para poder asegurar imprecisión.
- Degradado un nivel en imprecisión debido a que el efecto global es basado en los resultados de uno de los dos estudios.

- g. Degradado un nivel en inconsistencia por una I^2 mayor a 70% (sustancial).
- h. Degradado dos niveles por valor serio de imprecisión: los intervalos de confianza son muy amplios.
- i. Degradado un nivel en inconsistencia debido a que los estudios proporcionan información insuficiente para ser valorados.
- j. Degradado un nivel en imprecisión debido a que los estudios proporcionan información insuficiente para ser valorados.
- k. Sin información suficiente para valorar el cambio absoluto.

Discusión

En esta revisión sistemática se evaluó el efecto de la suplementación con probióticos en pacientes en edad escolar y adolescente con resistencia a la insulina. Se revisaron sistemáticamente tres ensayos clínicos aleatorizados (74-76), los cuales, cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión. En total se evaluaron 113 participantes. Dos de estos estudios evaluaron el uso de probióticos en comparación con placebo, y el tercero, además de valorar el probiótico, también incluyó en su intervención un plan de alimentación y ejercicio para cada uno de sus participantes.

Los resultados encontrados develan puede existir un efecto mínimo en el metabolismo de la glucosa, aunque, hasta el momento, y de acuerdo con los resultados de la presente revisión sistemática y el meta-análisis realizado, no se cuenta con la evidencia suficiente que determine que el uso de probióticos sea efectivo, y así, estos sean integrados dentro del esquema de tratamiento de la RI en niños y adolescentes, ya que el efecto no es claro, y por tanto, la necesidad de su uso en esta población aún es cuestionada.

El uso de probióticos en diversas patologías intestinales ya se ha evaluado y estandarizado, y a la luz de nuevas investigaciones, se han empezado a utilizar como parte del tratamiento en patologías metabólicas como la diabetes tipo 2 o como coadyuvantes en la mejoría del metabolismo de la glucosa, en donde se ha hipotetizado, que al restablecer las condiciones estructurales de la microbiota intestinal, y por ende, del intestino, se podría observar una mejoría en los parámetro bioquímicos metabólicos de estos individuos, aunque, actualmente, estas mejorías solo se han podido comprobar en poblaciones adultas (60, 62).

En población escolar y adolescente aún no se ha contestado esta interrogante clínica debido a la falta de evidencia y la calidad de ésta, como lo demuestra la presente revisión sistemática, en donde, además, aún es cuestionable el

uso de los probióticos, ya que no existen dosis recomendadas, ni se sabe con precisión el tipo de cepas de probióticos que resulten eficaces en el tratamiento del metabolismo de la glucosa.

En la presente revisión sistemática, se demostró que con la evidencia que se tiene hasta el momento, que el uso de probióticos no tiene efecto directo en el HOMA-IR. Sin embargo, sería necesario analizar más evidencia, cuando la haya, ya que se observaron cambios favorables en las respuestas del metabolismo de la glucosa, ya que, en dos de los tres estudios incluidos, se muestra una tendencia a la baja de los parámetros bioquímicos del metabolismo de la glucosa.

Un punto que es cuestionable, es el tipo de probióticos que se utilizaron en los tres estudios, ya que, de acuerdo con la evidencia encontrada (4, 52, 60, 61), estos probióticos (LS-33 y VSL #3) no son la primera elección recomendada para el tratamiento del metabolismo de la glucosa, por lo que se tendría que evaluar más a fondo su comportamiento dentro del intestino humano y sus funciones metabólicas.

En este sentido, dos de los tres estudios reportaron en su metodología de manera intencionada las razones del uso del probiótico compuesto llamado VSL#3, el tercer estudio, que fue el que reportó el uso del probiótico LS-33, en su metodología no se mencionan las razones de su uso específico, únicamente se habla de su origen, ya que es una bacteria de la familia de los *Lactobacillus*.

Otro aspecto de importancia es el reporte de financiamiento de los estudios integrados en esta revisión sistemática, porque, aunque aparentemente ninguno haya sido financiado por la industria alimentaria o farmacéutica, solo dos reportan el origen de su financiamiento (74, 76), pero el tercer ensayo clínico (75) no hace mención de dicho aspecto, por lo que sus conclusiones resultan ser menos fiables debido a este hecho.

En otro punto, al hablar de la eficacia de los probióticos, se ha visto que en pacientes con diabetes tipo 2, los probióticos se han utilizado para la mejoría de desenlaces del metabolismo de la glucosa como es el HOMA-IR. Yutin R, *et al.* (62) realizó una revisión sistemática para evaluar los efectos de los probióticos en el control glicémico en ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales, se encontró que al analizar el HOMA-IR, existe una diferencia media de HOMA-IR oscilada entre -0,41 y -1,60, con una diferencia media agrupada de -0,48 (IC95% -0.83 a -0.13; $p= 0.07$), ambos resultados después del uso de los probióticos, lo cual no concuerda con nuestros resultados, ya que la diferencia media del HOMA-IR fue de -0.17 mg/dl (IC95% -0.44 a 0.09; $p= 0.20$).

Es importante mencionar que, en estudio de Yutin R, *et al.* (62), los ensayos clínicos seleccionados para la evaluación del HOMA-IR eran muy heterogéneos en su composición, ya que incluía a mujeres embarazadas, pacientes con DT2, pacientes con obesidad y pacientes sanos, además, el tiempo y las dosis utilizadas, así como el tipo de cepas bacterianas fue muy variable en cada uno de estos estudios, por lo que aún es prematuro decir que los probióticos son funcionales en todos estos escenarios metabólicos.

Otro estudio similar fue elaborado por Vajihe A., *et al.* (60), en donde se evaluó el uso de probióticos en el control glicémico en pacientes con DT2. En este estudio se encontró que el uso de probióticos podía ayudar a disminuir el HOMA-IR (diferencia media de -1.267; IC95% -2.070 a -0.464; $p=0.002$). Al igual que en el estudio anterior, las dosis y las cepas fue muy variado en cada uno de los ensayos clínicos, además, la duración de los probióticos fue diversa, aunque por lo general osciló en un periodo de entre 8 y 12 semanas. Un aspecto importante para tomar en cuenta en estos resultados es que al ser pacientes con DT2, el posible uso de hipoglucemiantes pudo generar confusión en los resultados, y, por tanto, no podría atribuirse la totalidad del efecto a la suplementación con probióticos.

Un tercer estudio, que al igual que los dos anteriores, evaluó sistemáticamente ensayos clínicos para conocer el efecto de los probióticos en el perfil metabólico de pacientes con DT2 (61) encontró resultados diferentes a los dos anteriores, ya que no se observó un efecto significativo sobre los niveles de HOMA-IR, ya que presentó una diferencia media de -0.82 (IC95% -1.82 a 0.16) lo cual contradeciría los resultados de Vajihe A., *et al.* (60), pero se asemejan a los resultados encontrados en la presente revisión.

En cuanto a la valoración de la composición corporal se observó que en los tres ensayos clínicos evaluados no hubo disminución en alguno de los parámetros contemplados en los desenlaces intermedios de esta revisión, por el contrario, en dos de los estudios, en el grupo de intervención con probiótico, se vio un incremento en el peso, como fue en el caso del estudio de Gobel (75), donde hubo una diferencia de cambio del 1.6 ($p < 0.001$) después de la intervención con el probiótico Ls-33.

Del mismo modo, el estudio de Alsi (76) mostró un incremento del porcentaje de grasa en los participantes que recibieron la intervención con el probiótico VSL #3 (1.7 ± 0.6 , $p < 0.01$). En ambos estudios tanto en el IMC como en la circunferencia de cintura no se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo control. Sin embargo, al analizarlos de manera conjunta, se observó una diferencia de medias de -0.10 (IC95% -0.12 a -0.08; $p = < 0.0001$), sin embargo, estos resultados no son los suficientemente relevantes en la clínica, ya que estos el IMC puede mejorarse con otro tipo de intervenciones, como nutricionales o de estilo de vida, sin necesidad de la inclusión de los probióticos (78).

Al comparar estas intervenciones con otra revisión previamente realizada es posible observar que no hay concordancias con lo ya planteado por Suzumura E. (66), en donde se menciona que fue posible observar una disminución media en la circunferencia de cintura de -0.57 cm (IC95% -1.00 a -0.15), lo cual no es posible

comparar ya que la evidencia mostrada hasta el momento en población pediátrica es mínima para poder hacer conclusiones al respecto.

Al igual que en revisiones sistemáticas anteriormente mencionadas (60, 61), esta revisión sistemática (66), no incluyó a niños, pero podrían ser un reflejo de otro escenario de los resultados y los posibles efectos de los probióticos en la población pediátrica y su composición corporal, pero hasta el momento esto no ha sido comprobado.

Una de las posibles explicaciones de estos resultados es que en los probióticos usados en ambos ensayos clínicos, incluidos en esta revisión (75, 76), no fueron los más apropiados para observar un efecto en la disminución de peso, por el contrario, pudieron influenciar en la ganancia de peso, como se demostró en la revisión de Dror T., *et al.* (65), en donde evaluaron el uso de probióticos en niños para incrementar peso, en este estudio observaron que los probióticos aumentaron una diferencia media de peso de 0.20 (IC95% 0.04 a 0.36). Dentro de los probióticos utilizados en los estudios revisados por Dror T., *et al.* (65) se encuentran cepas microbianas incluidas en el probiótico VSL #3, el cual, fue utilizado por Jones, *et al.*(74), quien reportó observar un incremento el porcentaje de grasa de los participantes que estaban en el grupo de intervención.

Por el contrario, en lo que respecta al HOMA-RI, la explicación no es similar, ya que los componentes de los probióticos utilizados en los tres ensayos clínicos evaluados en esta revisión sistemática, son similares, o en algunos casos, iguales, a los utilizados en otros estudios que evaluaron el uso de probióticos para el control glicémico en adultos (79-86), encontrando en estos estudios resultados favorables.

Ciertamente, se debe tomar en cuenta que no es posible esperar un efecto similar, ya que son grupos etarios completamente diferentes, y, por tanto, presentan un metabolismo que no se comporta igual que el de los adultos. Además, los tres ensayos clínicos evaluados en esta revisión sistemática muestran poblaciones que

se acercan a edades prepuberales o están en edad puberal, en este sentido, se ha visto que el comportamiento de la glucosa tiende a variar debido a cambios fisiológicos, mismos propiciados por el desarrollo sexual, ocasionando que la sensibilidad a la insulina disminuya (87), y por tanto, se presente una resistencia a la insulina fisiológica, la cual es muy variable, y además, esta se incrementa dependiendo del estado de Tanner en el que se encuentre el adolescente, el cual, al terminar su maduración sexual, podría regresar a tener una sensibilidad a la insulina considerada como normal (88, 89).

Estos cambios metabólicos fisiológicos pudieron estar presentes en algunos de los participantes de los estudios, y, por tanto, en los resultados, los cuales presentaron cambios mínimos o ningún cambio, y esto pudo ser en parte por las condiciones propias de la edad en la que se encontraban los participantes.

Otro punto de interés en esta revisión sistemática es el medio por el cual fueron ingeridos los probióticos en los tres ensayos clínicos, en especial el estudio de Jones, *et al.* (74), el cual menciona haber distribuido junto con los probióticos, una bebida sin calorías y sin azúcar pero endulzada con edulcorantes, dicha bebida fue el medio con el cual se disolvían los probióticos para su consumo. Se ha visto en diversos estudios como el de Ruiz-Ojeda, F., *et al.* (90), que el consumo de estas bebidas endulzadas con edulcorantes artificiales pueden generar modificaciones en la microbiota intestinal, por tanto, el efecto de los probióticos podría verse comprometido debido a su consumo, y por tanto, no mostrar un efecto real en el intestino y en la microbiota intestinal.

Adicionalmente, con relación a la alimentación, en dos de los tres ensayos clínicos revisados, no se dio ninguna otra pauta de alimentación o modificación del estilo de vida, pero en el estudio de Alsí A., *et al.* (76), se hicieron recomendaciones específicas a cada uno de los participantes de su estudio, aparentemente, en este estudio, parece haber una mayor diferencia después del uso del probiótico VSL #3, lo cual pudo haberse debido a los posibles cambios en la alimentación y actividad

de los participantes, sin embargo, no se hace mención alguna de estos cambios de alimentación y estilo de vida después de la intervención, ni se otorga algún análisis, de la dieta o de la actividad física después de las 12 semanas de intervención, por lo que no es posible determinar si los probióticos tuvieron un efecto mayor cuando se realizan cambios en la alimentación, o si los efectos posteriores a la intervención se debieron a los cambios en la alimentación más el ejercicio y no directamente del probiótico administrado.

Se ha demostrado que el contenido y la calidad de la dieta puede influenciar en el comportamiento y en la cantidad de bacterias intestinales, así como el perfil funcional de estas (39), por lo que el análisis de la dieta y el estilo de vida son necesarios para inferir el funcionamiento de los probióticos, ya que necesitan un ambiente idóneo para cumplir sus funciones, y además, se mantenga una simbiosis intestinal.

Finalmente, un aspecto importante que debe ser discutido, es el reporte de la presencia o ausencia de efectos adversos, ya que ninguno de los tres estudios de esta revisión sistemática detalló la búsqueda intencionada de algún posible efecto adverso generado por el uso de los probióticos.

Se sabe hasta el momento que este tipo de intervenciones puede generar malestares intestinales como dolor estomacal, náuseas, disgeusia, heces blandas y meteorismo (91), por este motivo, el conocer los posibles efectos adversos del uso de probióticos en población pediátrica y adolescente debió ser un desenlace reportado, ya que esto podría haber demostrado su seguridad de uso o, por el contrario, los posibles problemas que pudieron afectar el apego al tratamiento, lo cual estaría directamente relacionado con los desenlaces obtenidos.

Hasta el momento y a conocimiento de la autora de la presente revisión sistemática, no existe otra revisión sistemática similar que se enfoque en la población pediátrica y adolescente, y que además evalúe el efecto de los probióticos en el metabolismo

de la glucosa, por lo que solo es posible comparar los resultados de la presente revisión con otros, que, aunque sean conformados por población adulta, son los resultados con los que se cuentan hasta el momento con una metodología similar a la presentada en esta revisión sistemática.

Calidad de la evidencia

En cuanto a la calidad de la evidencia encontrada, los tres estudios que conforman esta revisión sistemática (74-76), carecen de calidad metodológica, ya que en los tres estudios incurren en diferentes sesgos metodológicos.

Con lo que respecta a los sesgos, los tres estudios en general en aleatorización y cegamiento del personal y de los participantes no tuvo fallas metodológicas, pero, en cuanto al análisis y reporte de los datos, hubo deficiencias metodológicas considerables.

Se pudo observar que en el seguimiento de dos de los tres estudios incluidos (75, 76) tienen carencias de información, ya que no se reportan con detalle las razones por las cuales algunos de los participantes se retiraron a los largo de los estudios, aunque esta fuera antes o durante la intervención, por lo que no es posible saber si alguna de las razones por las cuales se abandonaron los estudios fue debido al uso de los probióticos, pudiendo presentar efectos adversos o dificultad en su utilización, así como poco o nulo efecto observado.

En el caso del tercer estudio, se consideró como de alto riesgo debido a la omisión de uno de los participantes después de la intervención, ya que se menciona que en las pruebas basales obtuvo valores alterados de la glucosa, a este participante lo caracterizan en la tabla uno, pero posteriormente se excluye, debido a estas acciones, los resultados expuestos carecen de fiabilidad porque se podría pensar que los datos fueron omitidos por los autores debido a razones de conveniencia personal.

En cuanto al sesgo de reporte selectivo, los tres estudios se consideraron como de riesgo incierto. Los tres protocolos (74, 76) (75) estaban registrados en la plataforma de *clinicaltrials.gov*, sin embargo, los resultados no fueron reportados en dicha plataforma, además, en el caso de uno de ellos (76), los resultados presentados fueron diferentes a los publicados en su protocolo (siendo menos de los planteados).

Finalmente, hubo un estudio que además del uso de probióticos, incluyó una dieta y plan de ejercicio para cada uno de los participantes, pero de esto no hubo ningún reporte posterior el cual mostrara la efectividad de la intervención adicional, así como la calidad de la dieta que se siguió a lo largo del estudio, o si el ejercicio se cumplió como fue estipulado, todos estos datos pudieron ser importantes en el análisis de los resultados, ya que podrían haber proporcionado más información acerca de la efectividad de los probióticos.

Al valorar la calidad de la evidencia por medio de la metodología GRADE el programa GRADEpro GDT, el cual permite emitir recomendaciones, valoración y evaluación de los estudios incluidos, así como de la evidencia necesaria para futuras investigaciones por medio de la tabla de resumen de hallazgos, se consideró que la evidencia hasta el momento es poca y con calidad insuficiente como para sugerir el uso de probióticos como parte del esquema de tratamiento en resistencia a la insulina en niños y adolescentes, sin embargo, de acuerdo con la valoración de dos desenlaces, glucosa e IMC, es permitente recomendar la elaboración de más estudios que valoren estos componentes de la resistencia a la insulina y el posible impacto de los probióticos sobre estos, subsanando las fallas metodológicas de los estudios que se presentan hasta el momento.

Fortalezas del presente estudio

El presente estudio es el primero en mostrar la efectividad del uso de probióticos con relación a la resistencia a la insulina en población pediátrica. Esta revisión

sistemática, tiene como fortaleza, la evaluación de la efectividad de los probióticos con medios de consumo medibles o estandarizados, ya que, a diferencia con otros estudios hechos en adultos, en donde se analizaron alimentos adicionados con probióticos como el yogurt, bebidas fermentadas o cereales, en este estudio se incluyeron probióticos que se presentaban en como cápsulas o polvos, esto permite conocer las dosis y su relación con la efectividad para poder observar un efecto clínico, lo que disminuye la confusión al momento de evaluar los efectos.

Otra fortaleza de esta revisión sistemática es su metodología, ya que se apegó a los estándares más altos en cuanto a este tipo de estudios se refiere, tratando en todo momento de seguir cada pauta establecida por la Colaboración Cochrane. Esto asegura que haya un mínimo de sesgos al momento de su elaboración y en el reporte de resultados en esta revisión sistemática.

Potenciales sesgos y limitaciones en el proceso de la revisión

Si bien la búsqueda de estudios fue exhaustiva, es posible que no se hayan podido identificar algunos ensayos clínicos, en especial, aquellos que se encontraran como resúmenes o que hayan sido publicados en otros idiomas diferentes al inglés o el español. Sin embargo, es posible decir que la estrategia de búsqueda utilizada identificó los ensayos clínicos sustanciales que pueden proporcionar la evidencia necesaria en este aspecto. Se llevaron a cabo procesos sistemáticos a lo largo de toda la revisión y se interpretó la evidencia de forma minuciosa y cautelosa.

Recomendaciones para investigaciones futuras

Se requieren más estudios con un mayor rigor metodológico para realmente conocer el efecto de los probióticos en el tratamiento de la resistencia a la insulina en población pediátrica y adolescente. Adicionalmente, sería prudente considerar otras variables y desenlaces para conocer el panorama completo que puede mostrar el uso de probióticos, así como los efectos adversos derivados de su administración.

Por lo que se sugiere:

- Enfocar los potenciales probióticos que se planteen usar en futuras investigaciones hacia patologías específicas, es decir, utilizar los probióticos que han mostrado efecto en el metabolismo de la glucosa.
- Analizar otras variables necesarias como: la composición de la dieta, el consumo de macronutrientes, el consumo de fibra, de prebióticos y de alimentos con edulcorantes, además del estilo de vida de los participantes.
- Conocer la dosis exacta para niños y adolescentes, que, además, no incluya el consumo masivo de píldoras o polvos, ya que esto puede afectar el apego al tratamiento.
- Estudiar la inclusión de prebióticos y comparar la eficacia de los probióticos cuando los prebióticos están presentes o ausentes.
- En el caso de los adolescentes, es necesario analizar también el estadio puberal en el que se encuentran, ya que esto modifica las condiciones metabólicas del adolescente.

Conclusión

Los resultados presentados por los tres artículos incluidos en esta revisión indican que el uso de probióticos para el tratamiento de resistencia a la insulina en población pediátrica no genera cambios en el HOMA-IR, ni en parámetros del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, la evidencia con la que se cuenta hasta el momento es limitada y con un poder metodológico deficiente, por lo que no es posible llegar a conclusiones definitivas.

Hasta el momento, se ha demostrado que el uso de probióticos puede generar un restablecimiento de la microbiota intestinal, adicionalmente, se estudiado que las bacterias intestinales pueden participar en diversas rutas metabólicas, como es el caso del metabolismo de la glucosa. Del mismo modo, se ha demostrado que en adultos es posible utilizar probióticos como parte de las estrategias en el tratamiento

de la resistencia a la insulina, sin embargo, en población pediátrica y adolescente esto no fue demostrado, por lo que debe continuar la investigación del uso de probióticos en esta población, con estudios que tengan un mayor apego metodológico y con amplitud en el análisis de variables que contengan a la dieta y el estilo de vida, permitiendo obtener una calidad de la evidencia superior.

Consideraciones éticas

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud del artículo 7, este tipo de estudio se clasifica como menor al mínimo debido a que su realización no requiere ninguna intervención con pacientes.

Conflicto de interés

La autora de esta tesis no reporta ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Esta revisión sistemática no tuvo ningún financiamiento.

Referencias

1. Perea-Martínez A, López-Navarrete GE, Padrón-Martínez M, Lara-Campos AG, Santamaría-Arza C, Ynga-Durand MA, et al. Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad %J Acta pediátrica de México. 2014;35:316-37.
2. Thaker VV. Genetic and Epigenetic Causes of Obesity. *Adolesc Med State Art Rev.* 2017;28(2):379-405. Epub 2018/11/13. PubMed PMID: 30416642; PubMed Central PMCID: PMC6226269.
3. Gungor NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(3):129-43. Epub 2014/09/23. doi: 10.4274/Jcrpe.1471. PubMed PMID: 25241606; PubMed Central PMCID: PMC64293641.
4. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol.* 2008;159 Suppl 1:S67-74. Epub 2008/09/23. doi: 10.1530/EJE-08-0245. PubMed PMID: 18805916.
5. Pihl AF, Fonvig CE, Stjernholm T, Hansen T, Pedersen O, Holm JC. The Role of the Gut Microbiota in Childhood Obesity. *Child Obes.* 2016;12(4):292-9. Epub 2016/04/09. doi: 10.1089/chi.2015.0220. PubMed PMID: 27058515.
6. Gonzalez Jimenez E. Obesity: etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(1):17-24. Epub 2012/05/25. doi: 10.1016/j.endonu.2012.03.006. PubMed PMID: 22622157.
7. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-65. Epub 2017/01/10. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017. PubMed PMID: 28065514.
8. Medina C, Jáuregui A, Campos-Nonato I, Barquera S. Prevalencia y tendencias de actividad física en niños y adolescentes: resultados de Ensanut 2012 y Ensanut MC 2016. 2018. 2018;60(3, may-jun):9 %J Salud Pública de México. Epub 2018-05-04. doi: 10.21149/8819.
9. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Gomez-Acosta LM, Morales-Ruan MDC, Hernandez-Avila M, et al. [Overweight and obesity in children and adolescents, 2016 Halfway National Health and Nutrition Survey update]. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3):244-53. Epub 2018/05/11. doi: 10.21149/8815. PubMed PMID: 29746741.
10. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19-39. Epub 2005/11/10. PubMed PMID: 16278749; PubMed Central PMCID: PMC61204764.
11. Hall KD. A review of the carbohydrate-insulin model of obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(3):323-6. Epub 2017/01/12. doi: 10.1038/ejcn.2016.260. PubMed PMID: 28074888.
12. Martínez Basila A, Maldonado Hernández J, López Alarcón M. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica %J Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2011;68:397-404.
13. Baumgard LH, Hausman GJ, Sanz Fernandez MV. Insulin: pancreatic secretion and adipocyte regulation. *Domest Anim Endocrinol.* 2016;54:76-84. Epub 2015/11/02. doi: 10.1016/j.domaniend.2015.07.001. PubMed PMID: 26521203.
14. Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:342. Epub 2019/06/20. doi: 10.3389/fendo.2019.00342. PubMed PMID: 31214120; PubMed Central PMCID: PMC6558106.
15. Maffei C, Morandi A. Body composition and insulin resistance in children. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(9):1239-45. Epub 2018/09/07. doi: 10.1038/s41430-018-0239-2. PubMed PMID: 30185840.

16. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20. Epub 2017/12/16. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004. PubMed PMID: 29241747.
17. Marcovecchio ML, Mohn A, Chiarelli F. Obesity and insulin resistance in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51 Suppl 3:S149-50. Epub 2010/12/01. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181f853f9. PubMed PMID: 21088543.
18. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2017;26(23-24):3869-80. Epub 2017/03/16. doi: 10.1111/jocn.13802. PubMed PMID: 28295797.
19. van der Aa MP, Knibbe CA, Boer A, van der Vorst MM. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(2):123-31. Epub 2016/12/17. doi: 10.1515/jpem-2016-0242. PubMed PMID: 27984205.
20. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2016;37(5):193-202. Epub 2016/05/04. doi: 10.1542/pir.2014-0095. PubMed PMID: 27139327.
21. Temneanu OR, Trandafir LM, Purcarea MR. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. *J Med Life*. 2016;9(3):235-9. Epub 2016/12/16. PubMed PMID: 27974926; PubMed Central PMCID: PMC5154306.
22. Aradillas-Garcia C, Rodriguez-Moran M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):301-6. Epub 2011/11/09. doi: 10.1530/EJE-11-0844. PubMed PMID: 22065856.
23. Arellano-Ruiz P, Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martinez-Vizcaino V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019;178(12):1813-22. Epub 2019/09/16. doi: 10.1007/s00431-019-03464-y. PubMed PMID: 31522316.
24. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10. Epub 2000/07/21. doi: 10.1210/jcem.85.7.6661. PubMed PMID: 10902785.
25. Cuartero B, Lacalle C, Lobo C, Vergaz A, Calvo C, Villar M, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2007;66:481-90.
26. Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, et al. Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno-Sobetsu study. *Journal of Human Hypertension*. 2012;26(5):325-33. doi: 10.1038/jhh.2011.23.
27. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36. Epub 2017/05/18. doi: 10.1042/BCJ20160510. PubMed PMID: 28512250; PubMed Central PMCID: PMC5433529.
28. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227-38. Epub 2013/02/26. doi: 10.1038/nrmicro2974. PubMed PMID: 23435359.
29. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(1):13-25. Epub 2019/04/16. doi: 10.1016/j.gpb.2018.10.002. PubMed PMID: 30986482; PubMed Central PMCID: PMC6522475.

30. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):S150-7. Epub 2016/02/27. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.024. PubMed PMID: 26916014.
31. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):51. Epub 2016/04/29. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y. PubMed PMID: 27122046; PubMed Central PMCID: PMC4848870.
32. Albenberg L, Kelsen J. Advances in Gut Microbiome Research and Relevance to Pediatric Diseases. *J Pediatr.* 2016;178:16-23. Epub 2016/10/30. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.044. PubMed PMID: 27622700.
33. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24. Epub 2017/04/11. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8. PubMed PMID: 28393285; PubMed Central PMCID: PMC5847071.
34. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2126-32. Epub 2011/06/03. doi: 10.1172/JCI58109. PubMed PMID: 21633181; PubMed Central PMCID: PMC3104783.
35. Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients.* 2016;8(4):202. Epub 2016/04/09. doi: 10.3390/nu8040202. PubMed PMID: 27058556; PubMed Central PMCID: PMC4848671.
36. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, et al. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine.* 2018;61(3):357-71. Epub 2018/05/04. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5. PubMed PMID: 29721802.
37. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):95-105. Epub 2016/07/28. doi: 10.1111/1462-2920.13463. PubMed PMID: 27450202; PubMed Central PMCID: PMC5516186.
38. Sanchez M, Panahi S, Tremblay A. Childhood obesity: a role for gut microbiota? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;12(1):162-75. Epub 2014/12/30. doi: 10.3390/ijerph120100162. PubMed PMID: 25546278; PubMed Central PMCID: PMC4306855.
39. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73. Epub 2017/04/09. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y. PubMed PMID: 28388917; PubMed Central PMCID: PMC5385025.
40. Wu WK, Chen CC, Panyod S, Chen RA, Wu MS, Sheen LY, et al. Optimization of fecal sample processing for microbiome study - The journey from bathroom to bench. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(2):545-55. Epub 2018/03/02. doi: 10.1016/j.jfma.2018.02.005. PubMed PMID: 29490879.
41. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(33):14691-6. Epub 2010/08/04. doi: 10.1073/pnas.1005963107. PubMed PMID: 20679230; PubMed Central PMCID: PMC2930426.
42. Telle-Hansen VH, Holven KB, Ulven SM. Impact of a Healthy Dietary Pattern on Gut Microbiota and Systemic Inflammation in Humans. *Nutrients.* 2018;10(11). Epub 2018/11/21. doi: 10.3390/nu10111783. PubMed PMID: 30453534; PubMed Central PMCID: PMC6267105.
43. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(3):979-84. Epub 2007/01/11. doi: 10.1073/pnas.0605374104. PubMed PMID: 17210919; PubMed Central PMCID: PMC1764762.

44. Orbe-Orihuela YC, Lagunas-Martinez A, Bahena-Roman M, Madrid-Marina V, Torres-Poveda K, Flores-Alfaro E, et al. High relative abundance of firmicutes and increased TNF-alpha levels correlate with obesity in children. *Salud Publica Mex.* 2018;60(1):5-11. Epub 2018/04/25. doi: 10.21149/8133. PubMed PMID: 29689651.
45. Murugesan S, Ulloa-Martinez M, Martinez-Rojano H, Galvan-Rodriguez FM, Miranda-Brito C, Romano MC, et al. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(7):1337-46. Epub 2015/03/13. doi: 10.1007/s10096-015-2355-4. PubMed PMID: 25761741.
46. Mejia-Leon ME, Lopez-Dominguez L, Aguayo-Patron SV, Caire-Juvera G, Calderon de la Barca AM. Dietary Changes and Gut Dysbiosis in Children With Type 1 Diabetes. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(6):501-7. Epub 2018/04/11. doi: 10.1080/07315724.2018.1444519. PubMed PMID: 29634398.
47. Estrada-Velasco BI, Cruz M, Garcia-Mena J, Valladares Salgado A, Peralta Romero J, Guna Serrano Mde L, et al. [Childhood obesity is associated to the interaction between firmicutes and high energy food consumption]. *Nutr Hosp.* 2014;31(3):1074-81. Epub 2014/01/01. doi: 10.3305/nh.2015.31.3.8302. PubMed PMID: 25726195.
48. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 1987;28(10):1221-7. Epub 1987/10/01. doi: 10.1136/gut.28.10.1221. PubMed PMID: 3678950; PubMed Central PMCID: PMC1433442.
49. Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol.* 2007;102(5):1197-208. Epub 2007/04/24. doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03322.x. PubMed PMID: 17448155.
50. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda).* 2016;31(4):283-93. Epub 2016/06/03. doi: 10.1152/physiol.00041.2015. PubMed PMID: 27252163.
51. Farías N MM, Silva B C, Rozowski N J. MICROBIOTA INTESTINAL: ROL EN OBESIDAD %J *Revista chilena de nutrición.* 2011;38:228-33.
52. Moreno-Indias I, Sanchez-Alcoholado L, Garcia-Fuentes E, Cardona F, Queipo-Ortuno MI, Tinahones FJ. Insulin resistance is associated with specific gut microbiota in appendix samples from morbidly obese patients. *Am J Transl Res.* 2016;8(12):5672-84. Epub 2017/01/13. PubMed PMID: 28078038; PubMed Central PMCID: PMC5209518.
53. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019;25(5):716-29. Epub 2019/05/08. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x. PubMed PMID: 31061539.
54. Health NCFCal. Probiotics: What You Need To Know 2019 [cited 2019 December, 13]. Available from: <https://nccih.nih.gov/health/probiotics/introduction.htm>.
55. Guarner F, Sanders M., Eliakim R., Fedorak R., Gangl A., Garisch J., Kaufmann P., Karakan T., Khan A., Kim N., De Paula J., Ramakrishna B., Shanahan F., Szajewska H., Thomson A., Le Mair A. . Probióticos y prebióticos. *Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología.* 2017.
56. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160-74. Epub 2012/10/06. doi: 10.1159/000342079. PubMed PMID: 23037511.
57. Chikindas ML, Weeks R, Drider D, Chistyakov VA, Dicks LM. Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr Opin Biotechnol.* 2018;49:23-8. Epub 2017/08/09. doi:

- 10.1016/j.copbio.2017.07.011. PubMed PMID: 28787641; PubMed Central PMCID: PMC5799035.
58. Cerdo T, Garcia-Santos JA, M GB, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*. 2019;11(3). Epub 2019/03/17. doi: 10.3390/nu11030635. PubMed PMID: 30875987; PubMed Central PMCID: PMC6470608.
59. Guo S, Gillingham T, Guo Y, Meng D, Zhu W, Walker WA, et al. Secretions of *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus acidophilus* Protect Intestinal Epithelial Barrier Function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):404-12. Epub 2017/02/24. doi: 10.1097/MPG.0000000000001310. PubMed PMID: 28230606.
60. Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2016;74(12):774-84. Epub 2016/11/20. doi: 10.1093/nutrit/nuw039. PubMed PMID: 27864537.
61. Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):e4088. Epub 2016/07/02. doi: 10.1097/MD.0000000000004088. PubMed PMID: 27368052; PubMed Central PMCID: PMC4937966.
62. Ruan Y, Sun J, He J, Chen F, Chen R, Chen H. Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132121. Epub 2015/07/15. doi: 10.1371/journal.pone.0132121. PubMed PMID: 26161741; PubMed Central PMCID: PMC4498615.
63. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2016;8(3):173. Epub 2016/03/22. doi: 10.3390/nu8030173. PubMed PMID: 26999199; PubMed Central PMCID: PMC4808900.
64. Saez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6). Epub 2016/06/16. doi: 10.3390/ijms17060928. PubMed PMID: 27304953; PubMed Central PMCID: PMC4926461.
65. Dror T, Dickstein Y, Dubourg G, Paul M. Microbiota manipulation for weight change. *Microb Pathog*. 2017;106:146-61. Epub 2016/01/23. doi: 10.1016/j.micpath.2016.01.002. PubMed PMID: 26792677.
66. Suzumura EA, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, da Silva JT, Coqueiro AY, Kuntz MGF, et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. *Nutr Rev*. 2019;77(6):430-50. Epub 2019/03/30. doi: 10.1093/nutrit/nuz001. PubMed PMID: 30924853.
67. Centro Cochrane Iberoamericano t. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.02011.
68. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. Epub 2009/07/22. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. PubMed PMID: 19621072; PubMed Central PMCID: PMC2707599.
69. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c869. Epub 2010/03/25. doi: 10.1136/bmj.c869. PubMed PMID: 20332511; PubMed Central PMCID: PMC2844943.
70. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94. Epub 2011/01/05. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026. PubMed PMID: 21195583.

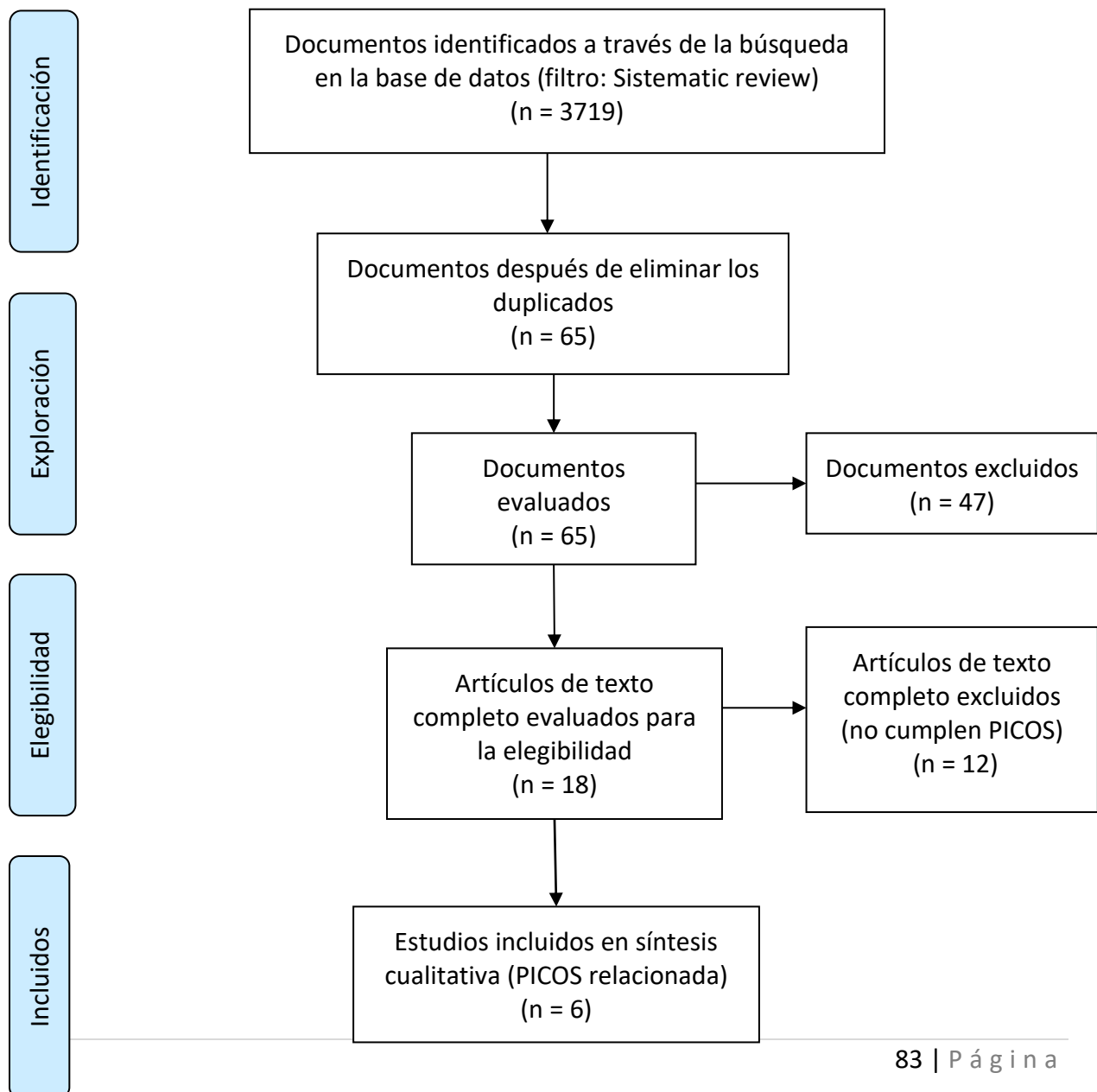
71. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302. Epub 2011/08/02. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017. PubMed PMID: 21803546.
72. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660-7. Epub 2007/11/21. doi: 10.2471/blt.07.043497. PubMed PMID: 18026621; PubMed Central PMCID: PMCPMC2636412.
73. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. doi: 10.2307/2529310.
74. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, Palmer SL, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Obes.* 2018;13(11):705-14. Epub 2018/03/02. doi: 10.1111/ijpo.12273. PubMed PMID: 29493105; PubMed Central PMCID: PMCPMC6113106.
75. Gobel RJ, Larsen N, Jakobsen M, Molgaard C, Michaelsen KF. Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):673-8. Epub 2012/06/15. doi: 10.1097/MPG.0b013e318263066c. PubMed PMID: 22695039.
76. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(11):1276-85. Epub 2014/04/18. doi: 10.1111/apt.12758. PubMed PMID: 24738701; PubMed Central PMCID: PMCPMC4046270.
77. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006;29(7):581-93. Epub 2006/09/08. doi: 10.1007/BF03344156. PubMed PMID: 16957405.
78. Mameli C, Krakauer JC, Krakauer NY, Bosetti A, Ferrari CM, Schneider L, et al. Effects of a multidisciplinary weight loss intervention in overweight and obese children and adolescents: 11 years of experience. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181095. Epub 2017/07/14. doi: 10.1371/journal.pone.0181095. PubMed PMID: 28704494; PubMed Central PMCID: PMCPMC5509286.
79. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:348959. Epub 2014/05/06. doi: 10.1155/2014/348959. PubMed PMID: 24795503; PubMed Central PMCID: PMCPMC3984795.
80. Rajkumar H, Kumar M, Das N, Kumar SN, Challa HR, Nagpal R. Effect of Probiotic *Lactobacillus salivarius* UBL S22 and Prebiotic Fructo-oligosaccharide on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2015;20(3):289-98. Epub 2014/10/22. doi: 10.1177/1074248414555004. PubMed PMID: 25331262.
81. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Lewis JR, Thompson PL, Prince RL. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):447-52. Epub 2014/02/27. doi: 10.1038/ejcn.2013.294. PubMed PMID: 24569536.
82. Hove KD, Brons C, Faerch K, Lund SS, Rossing P, Vaag A. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J*

- Endocrinol. 2015;172(1):11-20. Epub 2014/10/11. doi: 10.1530/EJE-14-0554. PubMed PMID: 25300285.
83. Hosseinzadeh P, Javanbakht MH, Mostafavi SA, Djalali M, Derakhshanian H, Hajianfar H, et al. Brewer's Yeast Improves Glycemic Indices in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Prev Med*. 2013;4(10):1131-8. Epub 2013/12/10. PubMed PMID: 24319552; PubMed Central PMCID: PMC3843299.
84. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):1-9. Epub 2013/08/01. doi: 10.1159/000349922. PubMed PMID: 23899653.
85. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Naghibi Rad M, Rahimi Froushani A, Khorammian H, et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):71-4. Epub 2012/11/29. doi: 10.1038/ejcn.2012.189. PubMed PMID: 23187955.
86. Ejtahed H, Nia J, Homayouni A, Niafar M, Asghari M, Mofid V. The effects of probiotic and conventional yogurt on diabetes markers and insulin resistance in type 2 diabetes patients: A randomised controlled clinical trial. *Iranian J Endocrinol Metabol*. 2011;13:1-8.
87. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-50. Epub 2001/10/27. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2444. PubMed PMID: 11679420.
88. Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response, and beta-cell function in overweight Latino youth. *J Pediatr*. 2011;158(3):442-6. Epub 2010/10/05. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.08.046. PubMed PMID: 20888012; PubMed Central PMCID: PMC3039101.
89. Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res*. 2006;60(6):759-63. Epub 2006/10/27. doi: 10.1203/01.pdr.0000246097.73031.27. PubMed PMID: 17065576.
90. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Saez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S31-S48. Epub 2019/02/06. doi: 10.1093/advances/nmy037. PubMed PMID: 30721958; PubMed Central PMCID: PMC6363527.
91. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2:S129-34. Epub 2015/04/30. doi: 10.1093/cid/civ085. PubMed PMID: 25922398; PubMed Central PMCID: PMC4490230.

Anexos

Anexo 1. Protocolo de factibilidad de revisión sistemática Protocolo de factibilidad

Para determinar que la pregunta de investigación tenga un sustento crítico de la relevancia clínica se realizó un protocolo de factibilidad en donde se evaluó todas las revisiones sistemáticas de la literatura disponibles en las bibliotecas electrónicas Cochrane, Trip database, Epistemonikos y Pubmed acotando la búsqueda hasta Septiembre del 2019 en donde se utilizaron los términos “*microbiota insulin resistance*”, “*gut microbiota child*”, “*gut microbiota probiotic obesity*” y “*gut microbiota obesity child*” y el filtro “*systematic review*”, adaptados a cada plataforma.



Como resultado de esta búsqueda se evaluaron tanto en contenido como en calidad metodológica los siguientes estudios:

Tabla 8. Características principales de las revisiones sistemáticas relacionadas Enero de 2020 (Tabla de evidencias).

Referencia	Población	Intervención	Resultados	Limitaciones
Yuting Ruan, Jia Sun, Jie He, Fangyao Chen, Rongping Chen, Hong Chen. China, 2015	1,105 participantes (551 probióticos, 554 control). Adultos >18 años, ECA humanos, con o sin hiperglucemia, se informó glucosa en ayunas para la intervención y grupos de control, sujetos no habían recibido cirugía intestinal	Probióticos	Todos los estudios informaron un buen cumplimiento sin efectos secundarios por el consumo de probióticos, excepto 2 estudios que informaron flatulencia, diarrea o estreñimiento. Deficiencias en la metodología (heterogeneidad en los probióticos). Se observan solo beneficios en pacientes con DM y niveles altos de glucosa. Se discute la capacidad de acción de los probióticos con aquellos que tenía medicamentos para DM.	Desde el 2015 de han hecho revisiones sistemáticas que estudiaran el efecto de la suplementación con probióticos como parte del tratamiento de la obesidad.
Caifeng Li, Xin Li, Hongqiu Han, Hailong Cui, Min Peng, Guolin Wang, Zhiqiang Wang. China, 2016.	714 participantes. ECAs con DM2. Intervención de probiótico vs placebo. Se analizó FBG, HDL-C, LDL-C, TC, TG, HbA1c y HOMA-IR.	Probióticos	En conclusión, este metaanálisis de ECA disponibles sugiere que los probióticos tiene efecto beneficioso sobre FBG y HDL-C en T2DM. Se recomiendan ensayos controlados aleatorizados multicéntricos. Los diferentes hallazgos entre este estudio y otros se pueden explicar por la diferencia en cepas de probióticos, dosis y duración. 520 participantes FBG (I2=66%; P=0.003).	De la bibliografía revisada, no se han dedicado al estudio de la microbiota intestinal de niños y adolescentes con obesidad y su tratamiento con probióticos.
Vajihe Akbari and Fatemeh Hendijani. Irán, 2016.	Adultos >18 años. 445 pacientes, ECAs con DM2 (267 probióticos, 257 control). Cualquier efecto benéfico en la glucosa.	Probióticos	Consumo de probióticos en cápsula, yogurt u otros alimentos con probióticos componentes. Análisis estratificado por outcomes de interés en DM. En esta revisión, el efecto benéfico del consumo de probióticos se asoció con una reducción	Existen diferencias metodológicas

			significativa en HOMA-IR. (n=4 estudios; DE= -1.267; IC95% -2.070 -0.464; P=0.002)	en cuanto al uso de
Tal Dror , Yaakov Dickstein, Gr_egory Dubourg, Mical Paul. Israel/Francia, 2017.	Infantes, niños y adultos. Cambios en el peso, IMC, glucosa, TG, HDL y LDL. ECA. N= niños= 328, infantes= 700, adultos=380.	Antibióticos, probióticos, prebióticos o simbióticos	Lo efectos vistos en los niños solo fueron para subir de peso. Ellos consideran que su principal limitación es la diversidad de probióticos usados en los estudios. Los probióticos con Lactobacillus se asociaron con la pérdida de peso y el cambio en la composición de la microbiota intestinal (DE -0.54 [95%IC -0.83 a -0.25) con 2.7×10^{10} cfu/ al día de Lactobacilos administrados por 2 a 3 meses. La pérdida de peso vista en adultos que toman probióticos pudo ser debida a efectos antiinflamatorios, mejora de la integridad de la barrera intestinal, y aumento de la actividad metabólica asociada con cambios en la microbiota intestinal.	probióticos ya que existen diferencias en los tipo y dosis utilizadas por lo que no se pueden dar resultados concluyentes. Los resultados observados resultan poco significativos en cuanto a relevancia clínica.
Cláudia María dos Santos Pereira Indiani, Karina Ferreira Rizzardi, Paula Midori Castelo, Lúcio Fábio Caldas Ferraz, Michelle Darrieux, y	Niños <13 años. Objetivo era evaluar la relación entre la obesidad infantil y microbiota intestinal.	Sin intervención con probióticos	No habla del uso de probióticos. En conclusión, los cambios en los niveles de Firmicutes y Bacteroidetes podrían ser indicadores de la obesidad infantil. Sin embargo, dado el número crítico de artículos que evalúan toda esta phyla entera y la heterogeneidad entre las especies involucradas en las investigaciones evaluadas, se requiere precaución en la extrapolación de esta suposición.	

Thaís Manzano Parisotto. Brasil, 2018.			
Erica A. Suzumura, Angela C. Bersch-Ferreira, Camila R. Torreglosa, Jacqueline T. da Silva, Audrey Y. Coqueiro, Marilyn G.F. Kuntz, Pedro P. Chispim, Bernardete Weber, and Alexandre B. Cavalcanti. Brasil, 2019.	Adultos >18 años. Peso, IMC y CC. ECA o cuasiexperimentales. PX con OB o SOB.	Probióticos o simbióticos.	Los resultados sugieren que la suplementación con probióticos o sinbióticos tiene un efecto benéfico en la reducción de la CC de los adultos con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, el tamaño del efecto es pequeño y puede ser clínicamente insignificante DE -0.57 cm (95%IC, -1.00 a -0.15; I ² =0%; 11 ensayos con 782 participantes). Por lo tanto, sugieren más estudios a gran escala y a largo plazo para determinar los efectos, sus magnitudes, y la importancia clínica de la suplementación probiótica o sinbiótica en adultos con sobrepeso u obesidad.

Análisis del contenido y calidad metodológica

Se realizó un análisis de contenido y calidad metodológica en donde se utilizó una lista de cotejo editorial (PRISMA, por sus siglas en inglés), la cual es una escala en donde los componentes se califican por grado de evidencia. En el contexto de una revisión con metodología Cochrane se propone un enfoque para evaluar el riesgo de sesgo para un resultado en todos los estudios como "bajo riesgo de sesgo", "riesgo poco claro de sesgo" y "alto riesgo de sesgo" con el enfoque GRADE (67).

Estas evaluaciones se retroalimentan directamente en la evaluación de las limitaciones del estudio. En particular, el “bajo riesgo de sesgo” que se cataloga con color verde, indica “ninguna limitación”; un “riesgo no claro de sesgo” indicaría “ninguna limitación” o “limitación grave” el cual se indica con color amarillo; y el "alto riesgo de sesgo" que indica "limitación grave" o "limitación muy grave" que se indica con color rojo. En este sentido y para este protocolo de factibilidad se extrajo la información para hacer un análisis crítico del contenido y metodología al cual se le otorgó un color dependiendo del riesgo de sesgo.

Evaluación de contenido y calidad metodológica (ROBs adaptado a MOSE).

Green	Green	Green	Green	Green	Green
Red	Red	Red	Red	Red	Red
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Red	Green	Green	Green	Green	Green
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Green	Red	Red	Red	Green	Green
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Red	Red	Red	Red	Yellow	Yellow
Red	Yellow	Red	Red	Yellow	Yellow
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Green	Yellow	Green	Green	Green	Green
Red	Green	Green	Green	Green	Green
Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Green
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Green	Red	Green	Green	Green	Green
Green	Red	Green	Green	Green	Green
Red	Red	Green	Green	Green	Green
Red	Yellow	Green	Red	Green	Yellow
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Green	Green	Green	Green	Green	Green
Red	Green	Red	Green	Green	Green

En este sentido se encontró que ninguna de las revisiones sistemáticas encontradas cumplía con la mayoría de los requerimientos metodológicos requeridos en una revisión sistemática de la literatura.

En cuanto al contenido del resumen, solo 4 reportaban el tipo de estudios que evaluaron y al tipo de población que se enfocaba la revisión sistemática.

De las estrategias de búsqueda, se catalogó en “riesgo no claro de sesgo” a aquellos que no reportaran metodología de búsqueda necesaria para contactar a los autores o no aclarar si buscaron artículos no publicados; en “alto riesgo de sesgo” se catalogó a aquellos que además de los anteriormente mencionado, reportaran no haber buscado artículos en otros idiomas adicionales al inglés.

Con referente a la metodología de la revisión sistemática, se encontraron “alto riesgo de sesgo” cuando no reportaron el cómo se documentaron los datos o cómo se clasificaron, también cuando la evolución de la calidad de los estudios no se hacía por medio de cegamiento por parte de los autores y finalmente se consideró el alto riesgo de sesgo a los que no reportaran la metodología estadística en caso de haberla relacionado como es el caso de las revisiones sistemáticas que incluían metaanálisis.

Para el reporte de resultados se verificó que existieran los gráficos necesarios para resumir las estimaciones de cada estudio o tablas que dieran una descripción

detallada de cada estudio incluido en esa revisión. En la sección de discusión se evaluó que se tuvieran las justificaciones de exclusión de artículos, así como el análisis cuantitativo de los sesgos realizados, por lo que dos estudios de los seis incluidos se clasificaron como “alto riesgo de sesgo” por no reportar dicha información. Finalmente, al evaluar las conclusiones de cada estudio se encontró que solo dos estudios no divulgaron la fuente de financiación de sus estudios. Es pertinente mencionar que ninguna de las seis revisiones sistemáticas encontradas responde la pregunta de revisión sistemática de este protocolo ya que solo una enfoca su estudio a niños, pero no evalúa el efecto de los probióticos dentro del tratamiento de la obesidad infantil y sus comorbilidades.

Tabla 9. Tipos de probióticos revisados en otras revisiones sistemáticas y su efecto en el cuerpo.

Referencia	Probiótico	Dosis	Semanas	Población	Año	Desenlace HOMA
Yuting Ruan, 2015	<i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i> (3.92×10^{10})	Cápsulas	8 semanas	54 px DT2 (27/27)	2013	Cuatro estudios que reportaron de una reducción significativa de HOMA-IR después de consumir probióticos. La diferencia media osciló entre -0,41 y -1,60. La diferencia media agrupada fue de -0,48 (IC95% -0.83 - -0.13; p= 0.07) para HOMA-IR. Heterogeneidad ($I^2= 93\%$, p <0,01).
	<i>S. thermophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. animalis</i> (1×10^7)	Yogurt	9 semanas	70 embarazadas (37/33)	2013	
	<i>L. acidophilus</i> <i>B. animalis subsp lactis</i> (6×10^9)	Cápsulas y yogurt	6 semanas	77 px Ob (40/37)	2014	
	<i>L. acidophilus</i> <i>B. animalis subsp lactis</i> (3×10^9)	Cápsulas	6 semanas	79 px Ob (40/39)	2014	
	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. lactis</i> (1×10^{10})	Cápsulas	20 semanas	136 embarazadas (66/70)	2009	
	<i>L. salivarius</i> (1×10^9)	Cápsulas	4 semanas	138 embarazadas Ob (63/75)	2014	
	<i>L. acidophilus</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. delbrueckii</i> <i>L. plantarum</i> <i>B. longum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. breve</i> (1.13×10^{11})	Cápsulas	6 semanas	30 px Ob (15/15)	2014	

	<i>L. salivarius</i> (4x10 ⁹)	Cápsulas	6 semanas	30 px sanos (15/15)	2014	
Caifeng Li, 2016	<i>Bewers yeast</i>	1800 mg/d	12 semanas	84 px DT2 (42/42)	2013	No hubo diferencia significativa en HOMA-IR entre el grupo de tratamiento y el grupo control, heterogeneidad 1.33, chi2= 67.86 df=5 p=<0.0001, I ² =93%. Test en efecto total Z= 1.61 p=0.11.
	<i>L. acidophilus</i> (2x10 ⁹) <i>L. casei</i> (7x10 ⁹) <i>L.</i> <i>rhamnosus</i> (1.5x10 ⁹) <i>L.</i> <i>bulgaricus</i> (2x10 ⁸) <i>B.</i> <i>breve</i> (2x10 ¹⁰) <i>B. logum</i> (7x10 ⁹) <i>S.</i> <i>thermophilus</i> (1.5 x10 ⁹)	Cápsulas	8 semanas	54 px DT2 (27/27)	2013	
	<i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L.</i> <i>bifidum</i> <i>L. casei</i>	Cápsulas	6 semanas	24 px DT2 (21/21)	2013	
	<i>L. sporogenes</i> (1x10 ⁸)	Pan	8 semanas	24 px DT2 (21/21)	2014	
	<i>Lactobacillus L.</i> <i>helveticus</i>	Yogurt	12 semanas	41 px DT2 (23/18)	2015	
	Genus <i>Lactobacillus</i> <i>firmicutes</i> phyla; genus <i>Bifidobacterium</i> y <i>Actinobacteria</i> phyla (3x10 ¹⁰)	Polvo	12 semanas	101 px DT2 (48/53)	2016	
Vajihe Akbari, 2016	<i>Lactobacillus</i> <i>helveticus</i> (Cardi04 yogurt)	300 ml/d	12 semanas	41 px DT2 (23/18)	2015	La suplementación con probióticos disminuye la RI (n=4 estudios, SMD= -1.267; IC95% -2.070 a -0.464; p=0.002), heterogeneidad (n=3 I ² =87%, p=<0.001).
	<i>Lactobacillus</i> <i>sporogenes</i> 1x10 ⁸	120 g/d	8 semanas	81 px DT2 (26/26)	2014	
	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i>	1800 mg/d (6 tabletas)	12 semanas	84 px DT2 (42/42)	2013	
	<i>B. lactis</i> Bb12 y <i>L. acidophilus</i> La5	150 g/d	8 semanas	60 px DT2 (30/30)	2011	
Tal Dror, 2017	<i>Lactobacillus</i> <i>reuteri</i> DSM 17938 (5x10 ⁸)	180 ml de leche baja en lactosa adicionada con 440mg de calcio)	26 semanas	250 niños sanos (124/126)	2012	No evalúan efectos en HOMA-IR, efecto de probióticos para

	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG (12 billones)	NR	8 semanas	20 niños Ob y EHG (10/10)	2013	subir de peso en niños.
	<i>Lactobacillus reuteri</i> (L. reuteri DSM 17938)	Fórmula infantil	26 semanas	187 niños (92/95)	2014	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (10 ⁸ /ml)	Leche fermentada y fortificada con hierro (3mg por cada 80 ml)	14 semanas	190 niños preescolares (109/81)	2008	
	<i>E. faecium</i> IS-27526 (2.31x10 ⁸)	125 ml de leche baja en grasa	113 semanas	79 niños escolares (39/40)	2011	
Erica A. Suzumura, 2019	Kefir comercial (Fars Pegah Dairy; Shiraz, Iran)	250 ml/4 veces al día	8 semanas	50 participantes (25/25)	2017	No evalúan efectos en HOMA-IR, efecto en circunferencia de cintura. Suplementación con probióticos demostró disminución de CC (MD -0.57 cm; 95%CI, -1.00 ta -0.15; I2¼0%; 11 ensayos; 782 participantes).
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-14 <i>Lactobacillus casei</i> LC-11, <i>Lactococcus lactis</i> LL-23 <i>Bifidobacterium bifidum</i> BB-06 and <i>Bifidobacterium lactis</i> BL-4 (10 ⁹)	4 sobres al día	8 semanas	60 participantes (30/30)	2017	
	<i>Pediococcus pentosaceus</i> LP28 (1x10 ¹¹)	10 ml/día	12 semanas	42 participantes (21/21)	2016	
	<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp <i>bulgaricus</i> <i>Lactobacillus gasserii</i> SBT2055 (5x10 ¹⁰)	200 g/d de leche fermentada	12 semanas	87 participantes (43/44)	2010	

<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium breve</i> (5 billones)	1 cápsula al día	8 semanas	50 participantes (25/25)	2014
<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 (1×10^7)	400 g de yogurt bajo en grasa	8 semanas	89 participantes (44/45)	2016
<i>Bifidobacterium breve</i> B-3 (5×10^{10})	3 cápsulas al día	12 semanas	44 participantes (29/15)	2017
<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 (6.46×10^6) y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb 12 (4.97×10^6)	300 gr al día	8 semanas	72 participantes (36/36)	2014
<i>Bifidobacterium animalis</i> ssp <i>lactis</i> 420 B420 (10^{10}) + 12 g de microcrystalline cellulose	1 sobre diario	24 semanas	68 participantes (111/57)	2016

<i>Lactobacillus acidophilus La5</i> <i>Bifidobacterium Bb12</i> <i>Lactobacillus casei DN001 (10⁸)</i> + dieta baja en grasa o <i>Lactobacillus acidophilus La5</i> <i>Bifidobacterium Bb12</i> <i>Lactobacillus casei DN001 (10⁸)</i>	200 gr de yogurt al día	8 semanas	75 participantes (50/25)	2014	
--	-------------------------	-----------	--------------------------	------	--

Anexo 2. Descripción de estudios incluidos en revisión sistemática. Continuación

Abel, 2014 (USA)	44 niños con obesidad y ERGNA (22/22)	VSL # 3, 1 vez/día	12 semanas	Dieta (CHO 50-60%, G 23-30%, P 15-20%, kcal/d 25-30 kg/d)	4.340.3 / 3.340.3	4.740.4 a 3.540.6	84 (Ri 79-91)	85 (Ri 78-89)	18 (Ri 14-27)	16 (Ri 12-21)	60.5 (Ri 1.43-1.55)	53.9 (47.8-65)	IMC 1.94±0.01 / 1.68±0.01 / 1.68±0.04	NR	NR	NR	NR	NR	TG 95±4 / 110±9 (NR, p 0.575) ALT 42±1 / 31±1 (NR, p 0.170)	TG 98±3 / 102±10 (NR, p 0.575) ALT 42±1 / 50±5 (NR, p 0.170)	Se menciona que se preguntó, pero o está descrito en el artículo.
Ensayo clínico doble ciego de brazo paralelo vs placebo controlado	Edad: 9 a 12 años Sexo: Niños 54.5%	1 sobre con 8 cepas	Ejercicio aeróbico (30-40 min/3 v/semana)	NR, p=0.693	NR, p=0.693	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	(NR, p <0.001)	NR	NR	NR	NR				
Jones, 2017 (USA)	19 adolescentes con obesidad (8/11)	VSL # 3, 3 veces/día	16 a 18 semanas	NO	NR	NR	81±33.8 / 84±35.4	83,4±7.6 / 82,6±7.2	10,39±2.9 / 12,7±5.2	12,2±5.7 / 12,4±5.6	83,40±2±1.3 / 16	90,80±2±1.3 / 153	31,3±1.1 / 31,8±1.1	34,5±4.4 / 34,4±4.8	41,0±3,43±5±2 / 8	42,2±5.1 / 40,9±4.6	96,9±13 / 100,4±12.4	NR±13.7 / NR±14.5	Porc. grasa del hígado 4.50±1.0 / 4.2±1.1 (0.004±0.4, p 1.0) Fibrosis del hígado (I-Pa) 2.15±0.2 / 2.2±0.1 (0.3±0.4, p 0.46)	Porc. grasa del hígado 4.50±1.0 / 4.2±1.1 (-0.3±1.3, p 1.0) Fibrosis del hígado (I-Pa) 2.15±0.2 / 2.2±0.1 (0.3±0.4, p 0.46)	Reportan efectos adversos no severos, aunque no se describen cuáles.
Ensayo clínico doble ciego de brazo paralelo vs placebo controlado	Edad: 12 a 18 años Sexo: Niñas 60%	3 sobres con 8 cepas			NR	NR	(2,8±1.9, p 0.13)	(-0,8±1.6, p 0.13)	(2,3±1.3, p 0.36)	(0,2±1.3, p 0.36)	NR	NR	(0,6±0.2, p 0.6)	(-0,070±1.3 / 0.3, p 0.06)	(-1,7±0.6, p <0.01)	(-1,30±1.3 / 0.5, p <0.01)	(3,6±1.7, p 0.65)	(-0,30±2±1.3 / 1.7, p 0.65)			

NS=no significativo NR= No reportado IMC= Índice de masa corporal CC= Circunferencia de cintura (cm) DE= Desviación estándar C. HDL= Colesterol de alta densidad C. LDL= Colesterol de baja densidad TG= Triglicéridos C/C= índice circunferencia/cintura Ri=Rango intercuartil
 ✗ Reportado por el autor ✗ El autor solo reportó valores basales