



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**Facultad de Medicina**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"  
MEDICINA INTERNA**

**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS EN  
PESO CORPORAL Y MASA GRASA EN PACIENTES CON  
OBESIDAD GRADO II Y III**

**TESIS DE INVESTIGACIÓN  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICA ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
LAURA OLIVIA PECH RUEDA**

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. GUADALUPE NAYELY GARIBAY NIETO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**



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.

---

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>MARCO TEORICO .....</b>	<b>3</b>
1.1.	MICROBIOTA INTESTINAL .....	4
1.2.	MICROBIOTA INTESTINAL EN LA OBESIDAD Y METABOLISMO CORPORAL .....	5
1.3.	USO DE PROBIÓTICOS EN LA OBESIDAD Y METABOLISMO CORPORAL .....	6
1.4.	EFFECTOS ADVERSOS ATRIBUIDOS AL USO DE PROBIÓTICOS.....	8
<b>2.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>10</b>
<b>6.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
6.1.	OBJETIVO GENERAL .....	10
6.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>7.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
7.1.	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:.....	11
7.2.	LUGAR DE ESTUDIO:.....	11
7.3.	POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA: .....	11
7.4.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	12
7.5.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: .....	12
7.6.	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	13
7.7.	DISEÑO DEL ESTUDIO:.....	13
7.8.	DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	17
<b>8.</b>	<b>ASPECTOS ETICOS Y DE SEGURIDAD .....</b>	<b>19</b>
<b>9.</b>	<b>RESULTADOS:.....</b>	<b>20</b>
<b>10.</b>	<b>DISCUSION .....</b>	<b>26</b>
<b>11.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>28</b>
<b>12.</b>	<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>28</b>
<b>13.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>28</b>

---

# EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS EN PESO CORPORAL Y MASA GRASA EN PACIENTES CON OBESIDAD GRADO II Y III

## 1. MARCO TEORICO

La obesidad, es un estado que resulta de un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y utilizadas. Su prevalencia ha ido incrementando de manera exponencial en las últimas décadas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que desde 1980 a nivel mundial se ha duplicado el número de casos. En el 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (11% hombres y 15% mujeres) era obesa [1]. En México es considerado un problema de salud pública, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016 reporta en adultos de 20 ó más años de edad una prevalencia de 33.3%, perteneciendo el 11.1 % a obesidad grado II y III [2]. A su vez la obesidad está asociada con otras alteraciones metabólicas tales como el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus 2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer [3].

La obesidad está claramente asociada con el desarrollo de resistencia a la insulina. En el 2008, Posadas y colaboradores demostraron que en adolescentes de la Ciudad de México hay una correlación positiva entre el exceso de peso, la presión arterial y el perímetro de la cintura con las concentraciones elevadas de glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol total, e inversa con las concentraciones colesterol HDL [4]. Por otra parte, un estudio realizado en población obesa mexicana señaló una correlación positiva entre los niveles séricos de leptina y la presencia de obesidad y síndrome metabólico [5].

La etiopatogenia de la obesidad y sus secuelas a nivel metabólico es multifactorial, en la que están involucrados factores genéticos y ambientales, siendo la dieta uno de los factores implicados en su desarrollo. Se ha descrito hasta el momento, que variaciones en los patrones de consumo de carbohidratos, proteínas y grasas afectan el peso corporal y a su vez, la composición de la microbiota intestinal. Diversos estudios involucran a la microbiota intestinal a través de múltiples

mecanismos que conllevan a una mayor absorción y almacenaje de energía de la dieta [6].

### **1.1. Microbiota intestinal**

La microbiota intestinal (MI) es un microecosistema dinámico que contiene a una diversa población de microorganismos (se han descrito aproximadamente 500 - 1000 especies diferentes), la cual al mantenerse en equilibrio, brinda soporte al huésped, contribuyendo al balance bioquímico, metabólico e inmunológico. El análisis del genoma colectivo de esta microbiota (microbioma) a través de muestras fecales ha identificado más de 5 millones de genes. Los filotipos bacterianos más comunes son los Firmicutes y los Bacteroidetes que representan aproximadamente el 90% de las bacterias totales [7]. La MI media la expresión de genes implicados en la regulación de la función intestinal de barrera, la vascularización de la mucosa, los procesos de digestión/absorción de nutrientes y la glucosilación de las proteínas y lípidos constituyentes de las membranas celulares de los enterocitos [8].

Algunos estudios han demostrado que la composición de la MI se encuentra en relación con los hábitos dietéticos. En 2010 De Filippo y colaboradores compararon la microbiota intestinal de niños residentes en una zona desarrollada en Europa con niños residentes en una zona rural de África en donde el consumo de fibra en la dieta es alto. Los resultados mostraron cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal, con un aumento en la población de Bacteroidetes y disminución de Firmicutes en los niños con residencia en África, así mismo aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en comparación con los niños residentes de Europa [9]. Los principales cambios en la MI se presentan durante el periodo del desarrollo y con relación a diversos factores como la vía de nacimiento, la presencia/ausencia de lactancia materna, el periodo de ablactación entre otros, sin embargo, durante la vida adulta esta se mantiene relativamente constante [10].

En el 2004 Bäckhed *et al.* Demostraron que la microbiota intestinal tiene lugar en la regulación del metabolismo corporal y que esta se encuentra alterada en personas que padecen sobrepeso y obesidad [11]. Le Chatelier en el 2013 estudió la composición microbiana intestinal en 123 sujetos no obesos y 169 individuos obesos, encontrando que estos grupos se diferencian por el número de genes microbianos intestinales. Los individuos con una baja riqueza bacteriana se caracterizaron por una mayor adiposidad, resistencia a la insulina y dislipidemia, en comparación con individuos de alta riqueza bacteriana [12]. Por otra parte, distintos autores han descrito que la microbiota intestinal asociada con obesidad cuenta con una mayor proporción de Firmicutes y menor en Bacteroidetes. Sin embargo, lo contrario también ha sido reportado. Así mismo se han definido otras poblaciones relacionadas con obesidad, como lo son *Prevotellaceae*, *Blautiacoccoides*, *Eubacteria rectale*, entre otros [13].

## 1.2. Microbiota intestinal en la obesidad y metabolismo corporal

Una de las principales funciones de la MI es la capacidad de metabolizar polisacáridos complejos de la dieta, liberando en el proceso ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato. Estos AGCC son moléculas importantes en el control energético principalmente al funcionar como ligandos de un grupo de receptores acoplados a proteínas G localizados en las células enteroendocrinas, el receptor de ácidos grasos libres 2 y 3 (FFAR2 y FFAR3 respectivamente). Estos receptores funcionan como moduladores del balance energético de la dieta dependiente de la microbiota intestinal a través de vías de señalización que incluyen al péptido YY (PYY) y al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). El propionato estimula tanto el FFAR2 como el FFAR3, el acetato activa en forma preferencial el FFAR2, mientras que el butirato actúa principalmente a través del FFAR3. La estimulación de FFAR2 promueve el almacenamiento de energía mediante el aumento de la adipogénesis, la inhibición de la lipólisis en los adipocitos y la disminución del gasto energético. En cambio, la activación del FFAR 3 disminuye la motilidad intestinal y promueve el almacenamiento de energía de la dieta [14].

Estudios realizados en ratones knockout para FFAR2 Y FFAR3 tienen menor ganancia de peso, mayor sensibilidad a la insulina, menor cantidad de triglicéridos hepáticos y colesterol plasmático cuando son alimentados con una dieta hipergrasa, comparado con los grupos control [15]. Es por estos hallazgos que se le ha señalado como modulares del balance energético de la dieta. Otros estudios en donde se utilizan ratones libres de gérmenes han demostrado otros mecanismos involucrados. Uno de ellos incluye al factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF) el cual actúa como inhibidor de la lipoprotein lipasa (LpL). Por otro lado, existe evidencia que los ratones libres de gérmenes (GF) han demostrado un incremento en la actividad de la AMPK, la cual es una enzima involucrada en la oxidación de ácidos grasos [16]. Aunque se han descritos varios mecanismos, estos son al momento insuficientes para explicar cómo la microbiota intestinal de los sujetos obesos extraen mayor energía de la dieta que los sujetos no obesos y así mismo explicar la ganancia de peso observada en los ratones libres de gérmenes colonizados con la microbiota intestinal de sujetos obesos en comparación con los delgados. En un estudio en niños mexicanos entre 5 a 11 años de edad que padecen sobrepeso y obesidad, se encontró un desbalance en la abundancia de al menos nueve bacterias diferentes, así como una alteración en la concentración de ácidos grasos de cadena corta en heces con significancia estadística [17].

### **1.3. Uso de probióticos en la obesidad y metabolismo corporal**

La microbiota intestinal afecta el metabolismo del hospedero a través de la modulación de la absorción de energía, metabolismo de la glucosa y lipídico, motilidad intestinal, apetito y el almacenaje hepático de grasa. Por lo tanto, la manipulación de la microbiota intestinal a través de la administración de probióticos puede mejorar la integridad de la barrera intestinal y con ello promover la pérdida de peso y el balance en los parámetros de resistencia a la insulina.

En los años recientes se han realizado algunas investigaciones encaminadas a identificar si la modulación de la microbiota intestinal mantiene

un potencial terapéutico para tratar la epidemia de la obesidad. Una de las principales intervenciones es a través del uso de probióticos, los cuales son bien tolerados y con pocos o nulos efectos adversos. Sin embargo los estudios clínicos realizados han mostrado resultados contradictorios. Collins et al, en el 2002, encontraron un aumento significativo de Enterococos y lactobacilos después del consumo de leche fermentada en adultos sanos; mientras que el número de bifidobacterias, coliformes y bacteroides no fueron alterados [18]. Un estudio posterior, Sierra y colaboradores informaron un aumento Bifidobacterias y estabilidad de bacteroidetes, clostridios y enterobacterias en adultos sanos tratados con *L. salivarius* CECT5713 [19].

En el 2013 Larsen y colaboradores evaluaron el efecto de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 en la microbiota intestinal de adolescentes obesos, sus resultados mostraron que *L. salivarius* Ls-33 modifica significativamente la microbiota fecal en adolescentes obesos, sin embargo estos cambios no se relacionaron con cambios en la concentración de AGCC o parámetros del síndrome metabólico [20]. En cambio Barreto et al. demostraron que la administración de probióticos por 90 días en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico es capaz de mejorar las cifras de glucosa en ayuno y los niveles de homocisteína sérica en comparación con el grupo control [21]. Otros estudios han mostrado efectos con diversas cepas en distintos parámetros de la composición corporal. En el 2010, Kadooka et al. lograron demostrar que tras la administración de *Lactobacillus gasei* STB 2055 durante 12 semanas se logra obtener una disminución significativa en grasa visceral, subcutánea, grasa total y porcentaje de masa grasa, valorada esta última por tomografía [22]. Mientras que Sánchez et al en el 2014 demostraron que la administración de *Lactobacillus rhamnosus* durante 24 semanas es capaz de lograr cambios en los niveles de leptina en comparación con el grupo placebo, con un efecto dependiente del género en el peso corporal y masa grasa con respecto a la basal en el grupo de las mujeres [23]. Hasta el momento son pocos los ensayos clínicos que han evaluado los efectos de un compuesto de probióticos sobre parámetros corporales. En 2017 Gomés et al demostró sus efectos en circunferencia de cintura e índice cintura cadera [24].

El uso de probióticos no es actualmente regulado por la FDA y se consideran como suplementos alimenticios. Sin embargo, existen presentaciones producidas por laboratorios farmacéuticos que contienen diferentes tipos de probióticos, como Lactipan (Italmex) con 2.5 billones de unidades formadoras de colonias (UFC), que tiene 6 diferentes bacterias y Ultimate flora (RenewLife) que tiene 15 billones UFC con 12 diferentes cepas de Bifidobacterium y Lactobacillus. La revista Harvard Women's Health Watch ha recomendado una dosis en el rango de 1-10 billones por día para disminuir el número de infecciones gastrointestinales. También, varios ensayos clínicos han evaluado la utilidad y seguridad de los probióticos en la colitis colagenosa con una dosis de 4 billones al día, siendo bien tolerados [25]. Para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en un estudio se administraron entre 45 y 75 billones de UFC de probióticos a los pacientes por día durante 4.5 meses, habiendo mejoría en el 60% de pacientes y no se reportaron efectos adversos [26]. El uso de probióticos se ha estudiado no solo al tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, alteraciones neurológicas, también sus efectos se han comenzado a evaluar en el paciente obeso [27]. Habiendo revisado la literatura y contando con experiencia clínica en el uso de probióticos por parte del equipo que realizará el estudio, se considera que la administración de 10 billones de bacterias al día es una dosis segura para administrar a los pacientes de este estudio y que al mismo tiempo nos permitirá tener un tamaño de efecto que sea clínicamente significativo. Es debido a estos resultados contradictorios que aún se plantean si el uso de probióticos con cepas No-Obesogénicas, podrían jugar un papel importante en el tratamiento para control del peso corporal y las alteraciones metabólicas secundarias a la obesidad.

#### **1.4. Efectos adversos atribuidos al uso de probióticos**

Con relación a los efectos adversos atribuidos al uso de probióticos algunas series han reportado efectos adversos menores, tales como rash, distensión abdominal y flatulencia [28]. Hasta el momento se han descrito como raros los efectos adversos mayores que pongan en riesgo la salud de las personas que lo consumen. Estudios epidemiológicos han reportado infección

sistémica en 0.05 – 0.40%, causando principalmente sepsis y meningitis [29]. La presencia de bacteriemia se ha reportado principalmente en neonatos hospitalizados (en su mayoría portadores de enterocolitis necrozante) y con uso de catéter venoso central. Se ha estimado un riesgo menor a 1 por 1 millón de usuarios y de fungemia de 1 por 5.6 millones de usuarios [30]. Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que exista translocación hacia la circulación sistémica.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La obesidad es una patología de alta prevalencia y de origen multifactorial. Diversos estudios en modelos animales han demostrado que la diversidad de la microbiota intestinal puede alterar la absorción, metabolismo y almacenaje de energía corporal, así como la respuesta inflamatoria y de esta manera contribuir al desarrollo de obesidad y comorbilidades asociadas.

Los estudios realizados en humanos que existen hasta el momento presentan diferencias metodológicas significativas y con resultados contradictorios. Sin embargo, el uso de probióticos podría ser benéfico al mejorar la disbiosis que presentan los pacientes con obesidad. Este estudio permitirá conocer si la suplementación con probióticos con un perfil No-Obesogénico influye en el peso corporal y masa grasa, y con esto permitir el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota intestinal.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

La obesidad es altamente prevalente y está asociada a diversos trastornos metabólicos. El estándar de cuidado se basa en lograr cambios a un estilo de vida saludable. Sin embargo, lograr los cambios positivos al largo plazo suele ser limitado y desalentador. Se requiere por lo tanto buscar alternativas coadyuvantes eficaces. Estudios experimentales han demostrado que la modificación de la composición de la microbiota intestinal a través de la administración de probióticos, tiene efectos benéficos en el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

Hasta el momento no existe evidencia científica suficiente que evidencie los efectos de la administración de probióticos con un perfil “NO-Obesogénico” integrado por diferentes cepas con efectos sinérgicos y que puedan influir de manera más relevante en la composición corporal, en comparación con las cepas que se han utilizado como monoterapia (una sola cepa).

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Podrá la administración de un compuesto de probióticos con un perfil “No-Obesogénico” conformada por cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis* y *Streptococcus thermophilus* a una dosis de  $1 \times 10^{11}$  UFC por 16 semanas lograr una disminución mayor en el peso corporal y masa grasa en comparación con placebo en pacientes con obesidad grado II y III incluidos en el programa de intervención de cambios en el estilo de vida de la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad?

#### **5. HIPÓTESIS**

Si el tratamiento con probióticos es capaz de generar un cambio hacia una flora intestinal No-obesogénica y con esto modificar la composición corporal y el metabolismo corporal en pacientes con obesidad grado II y III, entonces el tratamiento con un compuesto de probióticos a una dosis de  $1 \times 10^{11}$  UFC al día, por 16 semanas inducirá una diferencia del tamaño del efecto de 1.2 en peso corporal y masa grasa en comparación con el grupo placebo.

#### **6. OBJETIVOS**

##### **6.1. Objetivo General**

Evaluar el cambio en los parámetros de composición corporal en pacientes con obesidad grado II y III incluidos en el programa de intervención de cambios en

el estilo de vida y tratados de manera adyuvante con un compuesto de probióticos a una dosis de  $1 \times 10^{11}$  UFC por 16 semanas en comparación con un grupo placebo.

## **6.2. Objetivos Específicos**

1. Evaluar los cambios en el peso corporal en pacientes con obesidad grado II y III tratados con un compuesto de probióticos a una dosis de  $1 \times 10^{11}$  UFC por 16 semanas en comparación con el grupo placebo.
2. Evaluar los cambios en masa grasa medida por bioimpedancia eléctrica de 8 electrodos en pacientes con obesidad grado II y III tratados con un compuesto de probióticos a una dosis de  $1 \times 10^{11}$  UFC por 16 semanas en comparación con el grupo placebo
3. Evaluar los cambios en parámetros de composición corporal (masa magra, masa muscular) medida por bioimpedancia eléctrica de 8 electrodos en pacientes con obesidad grado II y III tratados con un compuesto de probióticos a una dosis de  $1 \times 10^{11}$  UFC por 16 semanas en comparación con el grupo placebo.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1. Tipo y Diseño de estudio:**

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

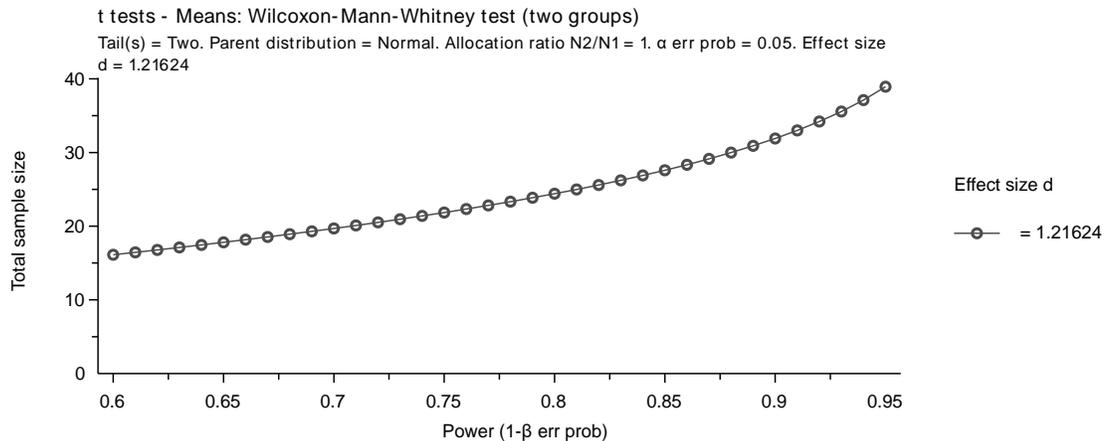
### **7.2. Lugar de estudio:**

Consulta externa de la Clínica de Atención Integral al Paciente con Diabetes y Obesidad (CAIDO) del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

### **7.3. Población y tamaño de la muestra:**

Pacientes adultos con obesidad grado II y III atendidos en la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

El cálculo del tamaño de la muestra se elaboró por diferencia de medias a través del programa G\*Power. Determinando al peso corporal como variable principal y con base en el estudio realizado por Kaddoka en 2010 [22] se definió que con un error alfa del 5%, poder del 95%, más 30 % de pérdidas, una muestra de 52 participantes (26 por grupo) es capaz de mostrar diferencias entre los grupos.



#### 7.4. Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos de 18 a 64 años de edad, con obesidad grado II y III (IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>), que ingresan por primera vez a la Clínica de Atención Integral al paciente con Diabetes y Obesidad del Hospital General de México “Dr Eduardo Liceaga” y que no hayan recibido tratamiento previo.
- Ambos sexos.
- Firma de consentimiento informado

#### 7.5. Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de causas secundarias de obesidad (hipotiroidismo, síndrome de Cushing).
- Recibir tratamiento farmacológico que afecte el peso y metabolismo corporal (metformina, antiinflamatorios esteroideos).
- Uso de antibióticos de amplio espectro 4 semanas previas.
- Cambio en el patrón de dieta 4 semanas previas.

- Alteraciones intestinales que cursen con diarrea o malabsorción (enfermedad inflamatoria intestinal, infección por *C. difficile*, diarrea crónica).

#### 7.6. Criterios de eliminación

- Inasistencia a 2 o más de las sesiones programadas.
- Apego de < del 80% de ingesta del probiótico.
- Declinación verbal o escrita de la continuación en el estudio.

#### 7.7. Diseño del estudio:

A los participantes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión se les realizó historia clínica y exploración física completa. Posteriormente se registraron los siguientes datos:

7.7.1. Parámetros antropométricos: Se realizó medición de peso corporal, talla, IMC, porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa magra, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera y relación cintura/cadera. Para realizar este análisis se utilizó un analizador de composición corporal SECA mBCA 515 con impedanciómetro bioeléctrico de 8 Puntos.

7.7.2. Valoración del patrón dietético y actividad física: Personal especializado en nutrición realizó una evaluación de los hábitos dietéticos utilizando métodos de recordatorio dietético de 24 horas, de entre semana y fines de semana. Se caracterizó el tipo de alimentación en macronutrientes y el número de calorías ingeridas a través de software SNUT 3.0, el apego al régimen dietético se realizó con el software Food Processor Nutrition Analysis en las citas de seguimiento.

En cuanto a la actividad física se aplicó el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) el cuál mide el nivel de actividad en 5 dominios (trabajo, transporte, trabajo de la casa, actividades de recreación y tiempo a estar sentado) a través de 27 preguntas. Este instrumento nos permitió

calcular los equivalentes metabólicos METs-minutos-semana y clasificar el nivel de actividad física en baja, media o alta de acuerdo a lo siguiente:

- Baja: No registra actividad física o la registra pero no alcanza las categorías media o alta.
- Media: Se consideró cuando se cumplieron los siguientes criterios:
  - $\geq 3$  días de actividad física vigorosa por lo menos 20 min por día.
  - $\geq 5$  días de actividad física moderada o caminar por lo menos 30 min.
  - $\geq 5$  días de cualquier combinación de actividad física leve, moderada o vigorosa que alcance un registro de 600 METs-min-semana.
- Alta: Se consideró si se cumplieron los siguientes criterios:
  - $\geq 3$  días o más de actividad física vigorosa o que acumulen 1 500 METs-min-semana.
  - $\geq 7$  días de cualquier combinación de actividad física leve, moderada o vigorosa que alcance un registro de 3 000 METs-min-semana.

7.7.3. Programa de intervención de cambios a un estilo de vida saludable: A cada sujeto se le asignó un plan de alimentación equilibrado de acuerdo a requerimientos y grado de actividad física; limitando la ingesta calórica de 20 a 25 kcal/kg, según el peso del sujeto, también fueron instruidos para mantener su programa de ejercicio habitual durante todo el estudio.

7.7.3.1. Aleatorización: Posterior a la realización del protocolo basal de estudios antropométricos y clínicos, los pacientes serán asignados en forma aleatoria a recibir cualquiera de los dos tratamientos. Para esto, se utilizó una tabla de números aleatorios con el programa Excel versión 2016 para Mac. Se refieren ambos tipos de tratamiento como A y B, de los cuales uno corresponde a placebo y el otro a probióticos. El cegado del estudio será conservado por el fabricante (Italmex), quienes lo abrirán una vez que se haya concluido el tratamiento del último paciente reclutado.

NÚMERO DE PACIENTE	GRUPO
1	B
2	B
3	B
4	A
5	A
6	B
7	B
8	B
9	A
10	B
11	B
12	A
13	B
14	A
15	B
16	A
17	A
18	B
19	A
20	B
21	A
22	B
23	A
24	A

25	B
26	A
27	A
28	B
29	A
30	B
31	B
32	B
33	B
34	A
35	A
36	A
37	B
38	A
39	B
40	A
41	A
42	B
43	B
44	A
45	A
46	A
47	B
48	A
49	B

50	A
51	A

52	B
----	---

Los sujetos fueron asignados al azar a recibir una dosis diaria y nocturna (4 cápsulas) de probióticos o placebo durante 16 semanas. La formulación con probióticos (LACTIPAN®, Italmex) contiene 2.5 billones de unidades formadoras de colonias (UFC) de 6 diferentes cepas de microorganismos vivos, tales como *Lactobacillus acidophilus* ( $1.0 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus casei* ( $1.0 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus rhamnosus* ( $4.4 \times 10^8$  UFC), *Lactobacillus plantarum* ( $1.76 \times 10^8$  UFC), *Bifidobacterium infantis* ( $2.76 \times 10^7$  UFC), *Streptococcus thermophilus* ( $6.66 \times 10^5$  UFC) e inulina enriquecida con oligofruktosa 50 mg. La formulación del placebo cuenta con las mismas características en apariencia y contenido a excepción de las cepas bacterianas.

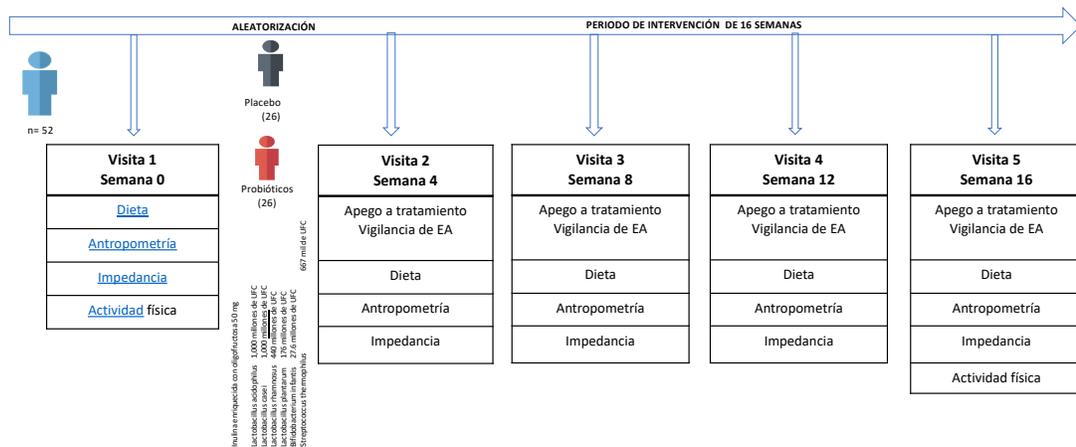
Los participantes fueron valorados cada 4 semanas durante la intervención (5 visitas en total) en donde se monitorizó el apego a tratamiento tanto dietético como farmacológico. Se valoraron los parámetros antropométricos referidos y se brindaron recomendaciones para mantener apego al tratamiento. En la figura 1 se muestra el diseño general del estudio.

7.7.3.2. Efectos adversos atribuidos al uso de probióticos: Durante el transcurso del periodo de intervención se vigiló la presencia de efectos adversos al tratamiento. En cada una de las visitas se realizó un registro en caso de presentarse.

7.7.4. Análisis estadístico: Los resultados se expresan en frecuencia y porcentaje de presentación para las variables cualitativas, para las variables cuantitativas los resultados se exponen en medias con desviación estándar y medianas con rango intercuartil. Las operaciones estadísticas se realizarán utilizando el programa SPSS (versión 25.0). En el análisis de los

resultados se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para valorar la distribución de las variables. Se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup> para el análisis de las variables nominales, con respecto a las variables cualitativas ordinales y cuantitativas de distribución no normal se aplicó la prueba U de Mann-Whitney en la comparación entre grupos de tratamiento y la prueba de Wicolxon para las comparaciones intragrupo. La prueba t-student para muestras relacionadas y no relacionadas se aplicó para las variables de distribución normal intra y entre grupos, respectivamente. Los valores de p≤ 0.05 se considerarán significativos.

## DISEÑO DEL ESTUDIO



### 7.8. Definición de variables

Variable	Tipo	Unidad de medición	Definición operacional
Tratamiento con probióticos o placebo	Cualitativa Independiente	A o B	Asignación aleatoria a recibir cualquiera de las 2 intervenciones
Edad	Cuantitativa discreta	Años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del sujeto hasta el día de su inclusión en el estudio
Sexo	Cualitativa dicotómica	Mujer	Conjunto de características fenotípicas distintivos de mujer u

		Hombre	hombre
Tipo de nacimiento	Cualitativa dicotómica	Parto Cesárea	Vía a través de la cual termina el proceso de gestación, y emerge un nuevo ser vivo a la tierra
Lactancia	Cualitativa nominal	Si, no, desconoce	Proceso por el cual un bebé se alimenta con la leche de su madre
Actividad física	Cualitativa ordinal	Baja, media, alta	Todos aquellos movimientos corporales que implican gasto de energía a la semana calculados a través de la aplicación del cuestionario IPAQ
Peso	Cuantitativa Continua Dependiente	Kg	Medición de peso con báscula de impedanciometría bioeléctrica
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa Continua Dependiente	Kg/m <sup>2</sup>	Medición de peso con báscula de impedanciometría bioeléctrica, y medición de talla con estadiómetro
Circunferencia de Cintura	Cuantitativa Continua Dependiente	cm	Perímetro del abdomen en su punto más estrecho entre el borde lateral inferior de la 10ª costilla y la parte superior de la cresta ileca.
Circunferencia de Cadera	Cuantitativa Continua Dependiente	cm	Perímetro de los glúteos a nivel de la prominencia posterior máxima, perpendicular al eje longitudinal del tronco
Masa grasa	Cuantitativa Continua Dependiente	Kg	Designa la grasa total presente en el cuerpo por impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos
Masa magra	Cuantitativa Continua Dependiente	Kg	Resulta de la diferencia entre el peso y la masa grasa, por impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos

Masa muscular	Cuantitativa Continua Dependiente	Kg	Medición de la musculatura corporal, por impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos
Angulo de fase	Cuantitativa Continua Dependiente	Grados °	Arco tangente entre la resistencia y la reactancia en un circuito en serie o paralelo
Agua corporal total	Cuantitativa Continua Dependiente	Lts	Contenido total de agua en cuerpo, por impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos
Agua extracelular	Cuantitativa Continua Dependiente	Lts	Cantidad de líquido corporal fuera de las células de cualquier organismo, por impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos
Grasa visceral	Cuantitativa Continua Dependiente	Lts	Grasa corporal ubicada en la cavidad abdominal. Impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos
Tensión arterial sistólica	Cuantitativa Continua Dependiente	mmHg	Presión ejercida por la onda de sangre expulsada por la sístole ventricular contra la pared arterial
Tensión arterial diastólica	Cuantitativa Continua Dependiente	mmHg	Presión ejercida ventricular contra la pared arterial que se mide durante el descanso entre dos latidos
Tensión arterial media	Cuantitativa Continua Dependiente	mmHg	Resulta de la suma de 2 veces la presión diastólica, más la presión sistólica, entre 3

## 8. ASPECTOS ETICOS Y DE SEGURIDAD

El presente estudio fue valorado y aprobado por el comité de ética en investigación y comité de investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

## 9. RESULTADOS:

Un total de 47 pacientes incluidos han culminado la fase de intervención. Todos han recibido el estándar de tratamiento al incluirse en un programa educativo de cambios en el estilo de vida durante 16 semanas. Del total de pacientes reclutados, 25 fueron asignados al grupo de tratamiento A y 22 al grupo de tratamiento B.

En las características basales de la población, se observa, que a pesar de la aleatorización, hay diferencias significativas en la edad de ambos grupos, con una media de 44.1 ( $\pm$  11.4) años para el grupo A y 37.7 ( $\pm$  9.0) años para el grupo B. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexo, entre los grupos, ni en el resto de las características demográficas, como se muestra en la tabla 1.

<b>Tabla 1. Características demográficas basales de la población</b>			
<b>Característica</b>	<b>A (n= 25)</b>	<b>B (n=22)</b>	<b>p</b>
Edad – años <sup>a</sup>	44.1 ( $\pm$ 11.4)	37.7 ( $\pm$ 9.0)	<b>*0.04</b>
Sexo <sup>b</sup>			
Femenino – # (%)	17 (68.0)	14 (63.3)	0.75
Masculino – # (%)	8 (32.0)	8 (36.4)	
Tipo de Nacimiento <sup>b</sup>			
Parto – # (%)	21 (84.0)	20 (90.9)	0.47
Cesárea – # (%)	4 (16.0)	2 (9.1)	
Lactancia <sup>b</sup>			
Si – # (%)	23 (92.0)	18 (81.8)	0.15
No – # (%)	0 (0)	3 (13.6)	
Desconoce – # (%)	2 (8.0)	1 (4.5)	
Grado de obesidad <sup>b</sup>			
2 – # (%)	8 (32)	10 (45.5)	0.34
3 – # (%)	17 (68)	12 (54.5)	
Actividad física <sup>b</sup>			
Baja – # (%)	11 (44.0)	6 (27.3)	0.31
Media – # (%)	13 (52.0)	13 (59.1)	
Alta – # (%)	1 (4.0)	3 (13.6)	

<sup>a</sup> Los resultados están expresados en media con desviación estándar.

<sup>b</sup> Los resultados están expresados en frecuencia y porcentaje.

La valoración para las diferencias entre los grupos se realizó a través de la prueba T-student para muestras independientes para variables cuantitativas continuas de distribución normal y Chi<sup>2</sup> para evaluar la diferencias en porcentajes. \* significancia estadística con p  $\leq$  0.05

En lo correspondiente a las medidas basales en parámetros de composición corporal ambos grupos muestran valores similares (tabla 2).

<b>Tabla 2. Características basales en parámetros de composición corporal de la población</b>			
<b>Característica</b>	<b>A (n= 25)</b>	<b>B (n=22)</b>	<b>P</b>
Peso – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	109.5 ( $\pm$ 20.6) 102.9 ( $\pm$ 34.6)	118.1 ( $\pm$ 29.7) 112.4 ( $\pm$ 33.3)	0.34
IMC – Kg/mts <sup>2</sup> $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	42.4 ( $\pm$ 5.8) 42.3 ( $\pm$ 8.3)	42.5 ( $\pm$ 6.9) 41.1 ( $\pm$ 6.6)	0.81
Circunferencia de cuello – cm $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	41.6 ( $\pm$ 4.7) 39.0 ( $\pm$ 7.5)	43.8 ( $\pm$ 4.8) 43.7 ( $\pm$ 7.3)	0.08
Circunferencia de cintura – cm $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	118.9 ( $\pm$ 13.1) 117.0 ( $\pm$ 23.0)	123.8 ( $\pm$ 15.3) 120.0 ( $\pm$ 16.2)	0.30
Circunferencia de cadera – cm $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	132.5 ( $\pm$ 11.4) 130.0 ( $\pm$ 16.5)	129.2 ( $\pm$ 14.3) 126.7 ( $\pm$ 14.2)	0.22
Masa grasa – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	54.5 ( $\pm$ 10.6) 53.5 ( $\pm$ 14.8)	54.3 ( $\pm$ 13.9) 53.6 ( $\pm$ 15.1)	0.74
Masa magra – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	55.0 ( $\pm$ 11.9) 51.7 ( $\pm$ 21.4)	63.8 ( $\pm$ 17.8) 59.1 ( $\pm$ 25.3)	0.06
Masa muscular – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	25.9 ( $\pm$ 6.4) 24.3 ( $\pm$ 11.2)	30.3 ( $\pm$ 9.4) 28.2 ( $\pm$ 13.4)	0.11
Angulo de fase – ° $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	5.3 ( $\pm$ 0.43) 5.3 ( $\pm$ 0.5)	5.4 ( $\pm$ 0.37) 5.5 ( $\pm$ 0.5)	0.52
Agua corporal total – Lts $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	41.0 ( $\pm$ 8.5) 38.7 ( $\pm$ 14.2)	47.4 ( $\pm$ 12.9) 43.9 ( $\pm$ 17.8)	0.07
Agua extracelular – Lts $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	18.5 ( $\pm$ 3.4) 17.5 ( $\pm$ 5.5)	21.2 ( $\pm$ 5.7) 19.4 ( $\pm$ 7.1)	0.08
Grasa visceral – Lts $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	6.2 ( $\pm$ 3.2) 4.6 ( $\pm$ 6.3)	7.0 ( $\pm$ 4.2) 5.4 ( $\pm$ 4.8)	0.34
TAS – mmHg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	121.5 ( $\pm$ 13.2) 120.0 ( $\pm$ 20.0)	122.1 ( $\pm$ 14.8) 120.0 ( $\pm$ 20.0)	0.45
TAD – mmHg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	79.9 ( $\pm$ 8.9) 80.0 ( $\pm$ 17.5)	79.5 ( $\pm$ 13.3) 80.0 ( $\pm$ 20.0)	0.49
TAM – mmHg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	93.7 ( $\pm$ 9.7) 93.3 ( $\pm$ 13.7)	93.7 ( $\pm$ 13.2) 91.6 ( $\pm$ 16.7)	0.56

Los resultados están expresados en media con desviación estándar  $\bar{x}$  ( $\pm$  DE) y mediana con rango intercuartil  $\tilde{x}$  ( $\pm$  RIQ)

La valoración para las diferencias entre los grupos se realizó a través de la prueba T-student para muestras independientes para variables cuantitativas continuas de distribución normal y la prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas continuas de distribución no normal. \* significancia estadística con  $p \leq 0.05$

### Composición corporal

Posterior a las 16 semanas de tratamiento, ambos grupos presentaron cambios significativos comparado con el estado basal en peso (A: - 4.09; B: - 4.20), IMC (A: - 1.59; B: - 1.56), circunferencia de cintura (A: - 3.94; B: - 3.49), circunferencia de cadera (A: - 3-12; B: - 2.17), masa grasa (A: - 3.24; B: - 2.58), masa magra (A: - 0.84; B: - 1.6), ACT (A: - 0.80; B: -1.45), grasa visceral (A: - 0.47; B: - 0.63), TAS (A: - 9.92 vs B: - 9.45), TAD (A: - 8.92; B: - 6.40) y TAM (A: - 9.2; B: - 7.42). Sin embargo, la comparación entre grupos no muestra diferencias (Tabla 3 y 4).

**Tabla 3. Cambios en parámetros de composición corporal en el grupo A entre el estado basal y posterior a 16 semanas de tratamiento.**

Característica	Basal (n= 25)	16 semanas (n=25)	$\Delta$	P
Peso – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	109.5 ( $\pm$ 20.6) 102.9 ( $\pm$ 34.6)	105.4 ( $\pm$ 21.2) 97.5 ( $\pm$ 34.9)	- 4.0 - 5.4	* <b>0.000</b>
IMC – Kg/mts <sup>2</sup> $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	42.4 ( $\pm$ 5.8) 42.3 ( $\pm$ 8.3)	40.9 ( $\pm$ 6.1) 40.6 ( $\pm$ 6.7)	- 1.5 - 1.7	* <b>0.000</b>
Circunferencia de cuello – cm $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	41.6 ( $\pm$ 4.7) 39.0 ( $\pm$ 7.5)	41.8 ( $\pm$ 4.8) 41.0 ( $\pm$ 9.2)	0.2 2.0	0.411
Circunferencia de cintura – cm $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	118.9 ( $\pm$ 13.1) 117.0 ( $\pm$ 23.0)	114.9 ( $\pm$ 13.5) 110.0 ( $\pm$ 24.0)	- 3.9 - 7.0	* <b>0.003</b>
Circunferencia de cadera – cm $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	132.5 ( $\pm$ 11.4) 130.0 ( $\pm$ 16.5)	129.4 ( $\pm$ 12.5) 127.0 ( $\pm$ 15.8)	- 3.1 - 3.0	* <b>0.004</b>
Masa grasa – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	54.5 ( $\pm$ 10.6) 53.5 ( $\pm$ 14.8)	51.3 ( $\pm$ 11.7) 49.3 ( $\pm$ 15.4)	- 3.2 - 4.2	* <b>0.000</b>
Masa magra – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	55.0 ( $\pm$ 11.9) 51.7 ( $\pm$ 21.4)	54.1 ( $\pm$ 12.1) 51.8 ( $\pm$ 20.2)	- 0.8 0.1	* <b>0.014</b>
Masa muscular – Kg $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	25.9 ( $\pm$ 6.4) 24.3 ( $\pm$ 11.2)	25.1 ( $\pm$ 6.6) 24.0 ( $\pm$ 10.4)	- 0.8 - 0.3	* <b>0.001</b>
Angulo de fase – ° $\bar{x}$ ( $\pm$ DE) $\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	5.3 ( $\pm$ 0.43) 5.3 ( $\pm$ 0.5)	5.3 ( $\pm$ 0.42) 5.3 ( $\pm$ 0.6)	0 0	0.143

Agua corporal total – Lts	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	41.0 ( $\pm$ 8.5)	40.2 ( $\pm$ 8.6)	- 0.8	<b>* 0.004</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	38.7 ( $\pm$ 14.2)	38.4 ( $\pm$ 14.0)	-0.3	
Agua extracelular – Lts	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	18.5 ( $\pm$ 3.4)	18.2 ( $\pm$ 3.5)	- 0.3	<b>* 0.019</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	17.5 ( $\pm$ 5.5)	17.0 ( $\pm$ 5.5)	- 0.5	
Grasa visceral – Lts	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	6.2 ( $\pm$ 3.2)	5.7 ( $\pm$ 2.9)	- 0.5	<b>* 0.004</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	4.6 ( $\pm$ 6.3)	4.6 ( $\pm$ 5.3)	0	
TAS – mmHg	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	121.5 ( $\pm$ 13.2)	111.6 ( $\pm$ 13.4)	- 9.9	<b>* 0.002</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	120.0 ( $\pm$ 20.0)	110.0 ( $\pm$ 20.0)	- 10.0	
TAD – mmHg	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	79.9 ( $\pm$ 8.9)	71.0 ( $\pm$ 10.8)	- 8.9	<b>* 0.000</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	80.0 ( $\pm$ 17.5)	70.0 ( $\pm$ 20.0)	- 10.0	
TAM – mmHg	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	93.7 ( $\pm$ 9.7)	84.5 ( $\pm$ 10.9)	- 9.2	<b>* 0.000</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	93.3 ( $\pm$ 13.7)	83.3 ( $\pm$ 18.3)	- 10.0	

Los resultados están expresados en media con desviación estándar  $\bar{x}$  ( $\pm$  DE) y mediana con rango intercuartil  $\tilde{x}$  ( $\pm$  RIQ).

La valoración para las diferencias entre los grupos se realizó a través de la prueba T-student para muestras relacionadas para variables cuantitativas continuas de distribución normal, la prueba Wilcoxon se utilizó para variables cuantitativas continuas de distribución no normal. \* significancia estadística con  $p \leq 0.05$ .

**Tabla 4. Cambios en parámetros de composición corporal en el grupo B entre el estado basal y posterior a 16 semanas de tratamiento.**

Característica	Basal (n= 22)	16 semanas (n=22)	$\Delta$	$p$	
Peso – Kg	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	118.1 ( $\pm$ 29.7)	113.9 ( $\pm$ 29.3)	- 4.2	<b>* 0.000</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	112.4 ( $\pm$ 33.3)	105.8 ( $\pm$ 27.3)	- 6.6	
IMC – Kg/mts <sup>2</sup>	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	42.5 ( $\pm$ 6.9)	40.9 ( $\pm$ 7.0)	- 1.6	<b>* 0.000</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	41.1 ( $\pm$ 6.6)	39.4 ( $\pm$ 6.7)	- 1.7	
Circunferencia de cuello – cm	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	43.8 ( $\pm$ 4.8)	43.2 ( $\pm$ 4.6)	- 0.6	<b>* 0.014</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	43.7 ( $\pm$ 7.3)	44.0 ( $\pm$ 6.0)	- 1.7	
Circunferencia de cintura – cm	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	123.8 ( $\pm$ 15.3)	120.2 ( $\pm$ 14.6)	- 3.6	<b>* 0.000</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	120.0 ( $\pm$ 16.2)	115.2 ( $\pm$ 13.3)	- 4.8	
Circunferencia de cadera – cm	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	129.2 ( $\pm$ 14.3)	127.0 ( $\pm$ 12.1)	- 2.2	<b>* 0.009</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	126.7 ( $\pm$ 14.2)	126.2 ( $\pm$ 16.2)	- 0.5	
Masa grasa – Kg	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	54.3 ( $\pm$ 13.9)	51.7 ( $\pm$ 14.4)	- 2.6	<b>* 0.001</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	53.6 ( $\pm$ 15.1)	49.8 ( $\pm$ 15.6)	- 3.8	
Masa magra – Kg	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	63.8 ( $\pm$ 17.8)	62.2 ( $\pm$ 16.8)	- 1.6	<b>* 0.003</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	59.1 ( $\pm$ 25.3)	56.7 ( $\pm$ 22.2)	- 2.4	
Masa muscular – Kg	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	30.3 ( $\pm$ 9.4)	29.3 ( $\pm$ 9.0)	- 1.0	<b>* 0.000</b>
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	28.2 ( $\pm$ 13.4)	26.7 ( $\pm$ 12.0)	- 1.5	
Angulo de fase – °	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	5.4 ( $\pm$ 0.37)	5.5 ( $\pm$ 0.38)	0.1	0.111
	$\tilde{x}$ ( $\pm$ RIQ)	5.5 ( $\pm$ 0.5)	5.6 ( $\pm$ 0.6)	0.1	
Agua corporal total – Lts	$\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	47.4 ( $\pm$ 12.9)	45.9 ( $\pm$ 12.1)	- 1.5	<b>* 0.00</b>

	(± RIQ)	43.9 (± 17.8)	41.8 (± 15.8)	- 2.1	
Agua extracelular – Lts	$\bar{x}$ (± DE)	21.2 (± 5.7)	20.5 (± 5.3)	- 0.3	<b>* 0.001</b>
	$\tilde{x}$ (± RIQ)	19.4 (± 7.1)	18.7 (± 5.8)	- 0.7	
Grasa visceral – Lts	$\bar{x}$ (± DE)	7.0 (± 4.2)	6.4 (± 3.5)	- 0.6	<b>* 0.023</b>
	$\tilde{x}$ (± RIQ)	5.4 (± 4.8)	4.9 (± 3.5)	- 0.5	
TAS – mmHg	$\bar{x}$ (± DE)	122.1 (± 14.8)	112.7 (± 13.1)	- 9.4	<b>* 0.009</b>
	$\tilde{x}$ (± RIQ)	120.0 (± 20.0)	110.0 (± 12.5)	- 10.0	
TAD – mmHg	$\bar{x}$ (± DE)	79.5 (± 13.3)	73.1 (± 10.7)	- 6.40	<b>* 0.039</b>
	$\tilde{x}$ (± RIQ)	80.0 (± 20.0)	70.0 (± 20.0)	- 10.0	
TAM – mmHg	$\bar{x}$ (± DE)	93.7 (± 13.2)	86.3 (± 10.9)	- 7.4	<b>* 0.018</b>
	$\tilde{x}$ (± RIQ)	91.6 (± 16.7)	83.3 (± 14.2)	- 8.3	

Los resultados están expresados en media con desviación estándar  $\bar{x}$  (± DE) y mediana con rango intercuartil  $\tilde{x}$  (± RIQ). La valoración para las diferencias entre los grupos se realizó a través de la prueba T-student para muestras relacionadas para variables cuantitativas continuas de distribución normal, la prueba Wilcoxon se utilizó para variables cuantitativas continuas de distribución no normal. \* significancia estadística con  $p \leq 0.05$ .

En la comparación entre ambos grupos de tratamiento se encontraron diferencias significativas en circunferencia de cuello (A: 0.27 vs B: - 0.61), ángulo de fase (A: - 0.04 vs B: 0.09) y AEC (A: -0.28 vs B: - 0.76). Los participantes en el grupo de tratamiento A mostraron una mayor pérdida de masa grasa (- 3.24 vs - 2.58 ) comparado con el tratamiento B, sin ser estadísticamente significativo (Tabla 5).

**Tabla 5. Delta en parámetros de composición corporal entre grupo A y grupo B a 16 semanas de tratamiento.**

<b>Característica</b>	<b>A (n= 25)</b>	<b>B (n=22)</b>	<b>Δ</b>	<b>p</b>
Peso – Kg	- 4.09 (± 4.8)	- 4.20 (± 3.4)	0.11	0.925
IMC – Kg/mts <sup>2</sup>	- 1.59 (± 1.7)	- 1.56 (± 1.2)	-0.03	0.950
Circunferencia de cuello – cm	0.27 (± 1.6)	- 0.61 (± 1.07)	0.88	<b>* 0.032</b>
Circunferencia de cintura – cm	- 3.94 (± 4.6)	- 3.59 (± 3.6)	-0.35	0.778
Circunferencia de cadera – cm	- 3.12 (± 4.9)	- 2.17 (± 4.0)	-0.95	0.481
Masa grasa – Kg	- 3.24 (± 3.7)	- 2.58 (± 3.3)	-0.66	0.535
Masa magra – Kg	- 0.84 (± 1.5)	- 1.6 (± 2.3)	0.76	0.188
Masa muscular – Kg	- 0.82 (± 1.0)	- 1.05 (± 1.2)	0.23	0.481
Ángulo de fase – °	- 0.04 (± 0.1)	0.09 (± 0.2)	-0.13	<b>* 0.035</b>
Agua corporal total – Lts	- 0.80 (± 1.2)	- 1.45 (± 1.7)	0.65	0.138
Agua extracelular – Lts	- 0.28 (± 0.5)	- 0.76 (± 0.9)	0.48	<b>* 0.039</b>
Grasa visceral – Lts	- 0.47 (± 0.7)	- 0.63 (± 1.2)	0.16	0.577
TAS – mmHg	- 9.92 (± 15.0)	- 9.45 (± 15.3)	-0.47	0.917
TAD – mmHg	- 8.92 (± 10.9)	- 6.40 (± 13.6)	-2.52	0.488

TAM – mmHg	- 9.25 (± 11.3)	- 7.42 (± 13.5)	-1.83	0.618
------------	-----------------	-----------------	-------	-------

Los resultados están expresados en media con desviación estándar.

La valoración para las diferencias entre los grupos se realizó a través de la prueba T-student para muestras relacionadas para variables cuantitativas continuas de distribución normal, la prueba Wilcoxon se utilizó para variables cuantitativas continuas de distribución no normal. \* significancia estadística con  $p \leq 0.05$

**Tabla 6. D de Cohen en parámetros de composición corporal entre grupo A y grupo B a 16 semanas de tratamiento.**

Característica	A (n= 25)	B (n=22)	d	p
Peso – Kg	105.4 (± 21.2)	113.9 (± 29.3)	0.33	0.25
IMC – Kg/mts <sup>2</sup>	40.9 (± 6.1)	40.9 (± 7.0)	0.00	0.99
Circunferencia de cuello – cm	41.8 (± 4.8)	43.2 (± 4.6)	0.29	0.32
Circunferencia de cintura – cm	114.9 (± 13.5)	120.2 (± 14.6)	0.37	0.20
Circunferencia de cadera – cm	129.4 (± 12.5)	127.0 (± 12.1)	0.19	0.51
Masa grasa – Kg	51.3 (± 11.7)	51.7 (± 14.4)	0.03	0.91
Masa magra – Kg	54.1 (± 12.1)	62.2 (± 16.8)	<b>0.53</b>	0.06
Masa muscular – Kg	25.1 (± 6.6)	29.3 (± 9.0)	<b>0.52</b>	0.07
Angulo de fase – °	5.3 (± 0.42)	5.5 (± 0.38)	0.41	0.16
Agua corporal total – Lts	40.2 (± 8.6)	45.9 (± 12.1)	<b>0.52</b>	0.06
Agua extracelular – Lts	18.2 (± 3.5)	20.5 (± 5.3)	0.49	0.08
Grasa visceral – Lts	5.7 (± 2.9)	6.4 (± 3.5)	0.20	0.48
TAS – mmHg	111.6 (± 13.4)	112.7 (± 13.1)	0.08	0.77
TAD – mmHg	71.0 (± 10.8)	73.1 (± 10.7)	0.19	0.50
TAM – mmHg	84.5 (± 10.9)	86.3 (± 10.9)	0.16	0.57

Los resultados están expresados en media con desviación estándar.

La valoración para las diferencias entre los grupos se realizó a través de la prueba T-student para muestras independientes.

\* significancia estadística con  $p \leq 0.05$

En cuanto al apego a tratamiento durante la fase de intervención, se observó un porcentaje de apego similar en ambos grupos de tratamiento con respecto a las calorías totales ingeridas, porcentajes de proteínas, lípidos y agua, sin embargo, se observaron diferencias en el apego a la ingesta de carbohidratos, con un mejor apego en el grupo A con  $76.9 \pm 24.7$  vs  $94.7 \pm 30.5$  en el grupo B, quienes presentan mayor consumo de

carbohidratos. No se observan diferencias en la actividad física evaluada con Mets-semana ( $1033 \pm 1017$  vs  $1402 \pm 1111$ ).

Tabla 7. Porcentajes de apego a dieta			
Característica	A (n= 25)	B (n=22)	P
Calorías ingeridas – % $\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	66.7 ( $\pm$ 20.9)	67.4 ( $\pm$ 18.5)	0.90
Proteínas – % $\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	68.6 ( $\pm$ 25.1)	61.7 ( $\pm$ 18.7)	0.30
Lípidos – % $\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	53.0 ( $\pm$ 25.6)	46.4 ( $\pm$ 23.7)	0.37
Carbohidratos – % $\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	76.9 ( $\pm$ 24.7)	94.7 ( $\pm$ 30.5)	<b>*0.03</b>
Agua – % $\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	63.0 ( $\pm$ 24.0)	74.9 ( $\pm$ 30.9)	0.14
Mets – sem $\bar{x}$ ( $\pm$ DE)	1033 ( $\pm$ 1017)	1402 ( $\pm$ 1111)	0.24

## 10. DISCUSION

La administración de probióticos junto a un plan de dieta y ejercicio en el tratamiento integral del paciente adulto con obesidad ha demostrado tener efectos benéficos en cuanto a disminución de masa grasa y peso corporal en algunos ensayos clínicos. Sin embargo, estos evalúan diferentes cepas por tiempos de intervención y dosis variables de tratamiento por lo que algunos resultados resultan contradictorios [18-24].

Cuando se ha evaluado el efecto en estudios de meta-análisis se le ha otorgado un principal efecto tanto en parámetros antropométricos como metabólicos a los lactobacilos, de los cuales *lactobacillus rhamnosus* y *lactobacillus plantarum* confieren mayor consistencia en los hallazgos [31].

Hasta el momento existen pocos estudios que valoren la utilidad de un compuesto de probióticos y sus efectos en diferentes parámetros antropométricos. En nuestro estudio se observa un efecto significativo en diversos parámetros de composición corporal en ambos

grupos de tratamiento, siendo los más relevantes el peso corporal, circunferencia de cintura, masa grasa y grasa visceral. De la misma manera se observa que la administración del tratamiento A, junto a un programa educativo de cambios en el estilo de vida durante 16 semanas logra una menor pérdida del ángulo de fase y agua extracelular en comparación con el tratamiento B. Estos hallazgos no han sido reportados anteriormente en estudios que evalúan los efectos de compuestos con múltiples cepas bacterianas. Aunque dichos hallazgos podrían ser el resultado de un menor efecto osmótico a nivel plasmático de la ingesta de carbohidratos observada en el grupo de tratamiento A con respecto al tratamiento B.

Además de lo anterior señalado se aprecia en el grupo de tratamiento A una tendencia a mayor pérdida de masa grasa y mayor reducción en cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y media. Con respecto a los hallazgos en masa grasa, se ha reportado esta misma tendencia en ensayos clínicos que valoran el efecto de los probióticos. Zarrati y col. demostraron que un yogurt adicionado con probióticos más una dieta para bajar de peso lograron una mayor disminución en porcentaje de masa grasa y peso corporal entre las personas con sobrepeso y obesidad en comparación con la dieta para bajar de peso sin el yogurt adicionado con probióticos [32]. Asimismo, Sanchez y cols reportaron una pérdida de peso asociada a pérdida de masa grasa en mujeres obesas tratadas por 12 semanas con probióticos en comparación con placebo [23]. Estudios de meta-análisis han demostrado que este es el parámetro de composición corporal que constantemente muestra modificaciones en cuanto al efecto de los probióticos [33]. Esto puede deberse a que se ha involucrado a la microbiota intestinal con la activación del factor adiposo inducido por el ayuno y de la AMPK, ambos involucrados en la oxidación de ácidos grasos [16,31].

Por el contrario, otros autores han reportado que el consumo de probióticos no produce efectos en diferentes parámetros antropométricos, como los reportados por Mazloom Z, en el 2013 al comparar los efectos de un compuesto con lactobacilos por 6 semanas en pacientes diabéticos tipo 2 [34]. Por lo tanto, es necesario realizar más investigaciones que evalúen la conexión entre la microbiota intestinal y el metabolismo energético y su papel en obesidad y adiposidad.

En relación a los efectos advertidos en las cifras tensionales se ha propuesto que se debe a la liberación de péptidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

(ECA), estos efectos se han reportado en estudios previos tras consumir algunas cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterias* (incluidas en el compuesto de probióticos utilizado en este estudio) [35-37].

Cabe mencionar que hasta el momento no se han identificado efectos adversos de relevancia en los pacientes incluidos en el estudio, por lo que de demostrarse efecto en el metabolismo energético, podría ser una estrategia prometedora y apropiadas sin efectos adversos para la salud.

## 11. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran una tendencia a un mejor perfil antropométrico en pacientes con tratamiento A con respecto al tratamiento B. Sin embargo, no muestra diferencias significativas tras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan más estudios controlados para determinar el potencial efecto benéfico del los compuesto con múltiples cepas bacterianas en control de peso y adiposidad

## 12. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por el grupo farmacéutico italmex pharma, quienes proporcionaron el suplemento probiótico y el placebo para este estudio. Estamos agradecidos por su cooperación para la realización de este estudio.

## 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva no. 311 [Internet]. Junio 2016.
2. Secretaría de Salud (2016). Encuesta Nacional de Nutrición. Recuperado el 21 de Diciembre del 2016 en <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSANUT.pdf>
3. Banegas JR, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL, et al. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:201–208.
4. Guillermo C. Cardoso-Saldaña et al. Exceso de peso y síndrome metabólico en adolescentes de la Ciudad de México. *Arch Cardiol Mex* 2010; 80(1):12-18.

5. García et al. High Serum Leptin is Associated With Metabolic Syndrome in Obese Mexican. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2014; 00: 1–5.
6. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo 2. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2013; 6 (4):155-162.
7. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65-80.
8. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881-4.
9. De Filippo, C. 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.* 2010; 107, 14691–14696.
10. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341(6141):1237439.
11. Bäckhed F, Ding H, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723.
12. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut mmicrobiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541-549.
13. Ley Re, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial Ecology: Human Gut Microbes Associated with Obesity. *Nature*. 2006; 444:1022.
14. Sonnenburg, Bäckhed, et al. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016; 535: 56-64.
15. Bjursell M, Admyre T, Goransson M, et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300(1):E211–220.
16. Kobylak N, Virchenko O, Falayeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutrition Journal* 2016 15:43.
17. Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, 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 Jul; 34(7):1337-1346.
18. Collins JK, Dunne C, Murphy L, Morrissey D, et al. A randomised controlled trial of a probiotic *Lactobacillus* strain in healthy adults: assessment of its delivery,

- transit and influence on microbial flora and enteric immunity. *Microb Ecol Health Dis* 2002; 14:81-9.
19. Sierra S, Lara-Villoslada F, Sempere L, *et al.* Intestinal and immunological effects of daily oral administration of *Lactobacillus salivarius* CECT5713 to healthy adults. *Anaerobe* 2010;16:195e200.
  20. Larsen, Vogensen F, Gobel R, *et al.* Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clinical Nutrition*. 2013; 32:935 – 940.
  21. Barreto F, *et al.* Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2014:1-4.
  22. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, *et al.* Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 636-643.
  23. Sánchez M, Darimont C, Drapeu V. *Et al.* Effect of on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014; 111: 1507–1519.
  24. Gomés A, De Sousa R, Botelho P, *et al.* The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity* 2017; 25(1) :30-38
  25. Wilt S, Munck, L. Vinter-Jensen, L Hanse, *et al.* Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12 (5): 395-401.
  26. Fujimori S, Tatsuguchi A, Gudis K., *et al.* High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22 (8): 1199-1204.
  27. Kobylak N, Conte C, Cammarota G, *et al.* Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutrition & Metabolism*. 2016: 13, 14.
  28. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, *et al.* The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of the literatura and recommendations by latin-america experts. *Pediatr Drugs*. 2015;17:199–216.
  29. Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20:146–55.
  30. Borriello SP, *et al.* Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*. 2003;36:775–80.

31. M. Million et al. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. *Microbial Pathogenesis* 53 (2012) 100-108.
32. Zarrati M, et al. Effects of Probiotic Yogurt on Fat Distribution and Gene Expression of Proinflammatory Factors in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Overweight and Obese People with or without Weight- Loss Diet. *J Am Coll Nutr.* 2014;31:1-9
33. Kunnackal John, G. et al. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)* 9, (2018).
34. Donkor O, Henriksson A, Vasiljevic T, Shah N [alpha]-Galactosidase and proteolytic activities of selected probiotic and dairy cultures in fermented soymilk. *Food Chem* 2007;104:10-20.
35. 17. Korhonen H. Milk-derived bioactive peptides: from science to applications. *J Funct Food Chem* 2009;1:177- 87.
36. Mazloom Z, et al. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med Sci* 2013;38(1):38-43
37. Rabiei S, Shakerhosseini R, Saadat N. The effects of symbiotic therapy on anthropometric measures, body composition and blood pressure in patient with metabolic syndrome: a triple blind RCT. *Med J Islam Repub Iran* 2015 (26 May). Vol. 29:213.