



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**“EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL BIFIDOBACTERIUM ANIMALIS VS  
PLACEBO SOBRE LA RESPUESTA METABÓLICA, INFLAMATORIA Y DE  
ADIPOCINAS EN OBESIDAD SEVERA”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**E N D O C R I N O L O G Í A**

PRESENTA:  
DRA. XATZIRI SÁNCHEZ GÁLVEZ

ASESORES:  
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES TAPIA GONZÁLEZ  
DR. ANDRES MUÑOZ SOLÍS



CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dr. Andrés Muñoz Solís  
Titular del Curso Universitario en Endocrinología

---

Dra. María De los Ángeles Tapia González  
Asesor de Tesis

---

Dra. Xatziri Sánchez Gálvez  
Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

**No. Protocolo:  
R-2020-3501-024**

## ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	11
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24
Anexos.....	30

## RESUMEN

**Título:** Efectividad y seguridad del Bifidobacterium Animalis vs placebo sobre la respuesta metabólica, inflamatoria y de adipocinas en obesidad severa.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la administración diaria de 2 billón de UFC de Bifidobacterium Animalis vs placebo por ocho semanas sobre el perfil metabólico e inflamatorio en pacientes con obesidad severa.

**Material y métodos:** Ensayo clínico, aleatorizado, controlado por placebo realizado en el departamento de Endocrinología en pacientes con obesidad severa. El grupo experimental recibió 2 billones UFC de Bifidobacterium Animalis diariamente por 8 semanas y el grupo control placebo. Se tomó peso inicial, glucosa, perfil lipídico, HOMA-IR, IL6, TNF $\alpha$ , leptina, resistina y adiponectina basal y a las 8 semanas. Estadística: Xi cuadrada, T de student, Wicoxon, U de Man Whitney, regresión de efectos múltiples.

**Resultados:** Se analizaron 34 pacientes, 16 en cada grupo. Pérdida de peso significativa, en promedio de 4.8 kg en aquellos con Bifidobacterium Animalis y 800gr en el grupo placebo  $p < 0.05$ , atribuible a intervención  $p = 0.06$ , parámetros bioquímicos e inflamatorios sin alcanzar significancia estadística. Disminución de leptina atribuible a intervención  $p = 0.05$ .

**Conclusión:** Ambos grupos registraron pérdida de peso, 4 veces mayor en el grupo con Bifidobacterium Animalis siendo significativa entre grupos. No hubo cambios significativos en los parámetros bioquímicos, se observó una tendencia a la baja en marcadores de inflamación. Se registró disminución en adiponectinas con mayor significancia en leptina dentro del grupo experimental, con tendencia a la significancia.

**Palabras clave:** Bifidobacterium Animalis, estearato de magnesio, UFC, obesidad severa, HOMA-IR, IL6, TNF $\alpha$ , adipocinas, adiponectina, resistina, leptina.

## **ABSTRACT**

**Title:** Effectiveness and safety of Bifidobacterium Animalis vs placebo on the metabolic, inflammatory and adipokine response in severe obesity.

**Objective:** To evaluate the effect on the metabolic, inflammatory profile on daily administration of 2 billion CFU of Bifidobacterium Animalis vs placebo for eight weeks in patients with severe obesity.

**Material and methods:** Randomized, placebo-controlled clinical trial conducted in the Endocrinology department in patients with severe obesity. The experimental group received 2 billion CFU of Bifidobacterium Animalis daily for 8 weeks and the control group placebo. Initial weight, glucose, lipid profile, HOMA-IR, IL6, TNF $\alpha$ , leptin, resistin and adiponectin were taken at baseline and at 8 weeks. Statistical analysis used Chi squared, Student's t, Wilcoxon, Mann Whitney, multiple effects regression.

**Results:** 34 patients were analyzed, 16 in each group. The reported weight loss was on average of 4.8 kg in the group with Bifidobacterium Animalis and of 800gr in the placebo group reaching statistical significance  $p < 0.05$ , attributable to intervention  $p = 0.06$ , biochemical and inflammatory parameters without reaching statistical significance. Decrease in leptin attributable to intervention  $p = 0.05$ .

**Conclusion:** Both groups registered a weight loss, 4 times greater in the group with Bifidobacterium Animalis, being significant between the groups. There were no significant changes in the biochemical parameters, a downward trend was observed in the inflammation markers. There was a decrease in adiponectins with greater significance in leptin within the experimental group with a tendency to significance.

**Keywords:** Bifidobacterium Animalis, magnesium stearate, CFU, severe obesity, HOMA-IR, IL6, TNF $\alpha$ , adipokines, adiponectin, resistin, leptin.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad se ha ido incrementado en los años recientes <sup>(1)</sup>. Un análisis reciente de 195 países ha mostrado que la prevalencia de la obesidad se ha duplicado en más de 70 países desde 1980, sin perspectiva de mejoría en este escenario. De acuerdo a la OMS, alrededor de 2.1 billones de adultos fueron considerados con sobrepeso u obesidad en el 2014, representando el 39% de la población mundial <sup>(2)</sup>. De esta manera en los últimos 30 años, el sobrepeso y la obesidad se han convertido en una epidemia que afecta a uno de cada tres adolescentes y niños <sup>(3)</sup>, y a siete de cada diez adultos en nuestro país <sup>(4)</sup>. Esta prevalencia de sobrepeso y obesidad en los mexicanos ha incrementado en las últimas tres décadas, y esto ha provocado que actualmente México sea uno de los dos países con mayor prevalencia de obesidad en el mundo.

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018-2019, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en adolescentes fue de 38.4% vs 34.9% en el 2012 y para adultos de 75.2% vs 71.3% en el 2012. Siendo la prevalencia nacional para obesidad severa de un 3.6% en el 2018; en mujeres de un 4.9% y en hombres de 1.9% <sup>(4)</sup>. La obesidad se define por la masa corporal desproporcionada a la altura, con acumulación excesiva de tejido adiposo, generalmente acompañado de una inflamación sistémica crónica de bajo grado <sup>(5)</sup>.

En los últimos años, se ha reconocido como una enfermedad crónica que se asocia comúnmente con el desarrollo de otras condiciones clínicas como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y trastornos musculoesqueléticos <sup>(6)</sup>. Confiere un riesgo mayor del 30% de presentar dislipidemias, el doble de riesgo de desarrollar diabetes, y cuatro veces más riesgo de presentar hipertensión arterial sistémica <sup>(3)</sup>. La obesidad está determinada por la suma de factores genéticos, epigenéticos y de estilo de vida que interactúan uno con otro y dentro de un amplio entorno físico-sociocultural actuando sobre varios mediadores fisiológicos de la ingesta de alimentos y gasto de energía, que culmina en la deposición de grasa corporal <sup>(7)</sup>. Lo anterior haciendo de la obesidad

una pandemia global, compleja para tratar debido a su patogénesis multifactorial que involucra un estilo de vida poco saludable, mecanismos neuronales, hormonales, factores genéticos y epigenéticos <sup>(8)</sup>. Con todo esto, la causa atribuida a su génesis es un desequilibrio permanente y prolongado entre la ingesta calórica y el gasto energético, lo que resulta en un balance energético positivo crónico <sup>(9)</sup>.

En este contexto, existe evidencia reciente por Graham C, y Mullen (2015) <sup>(10)</sup>, Kobiliak y Conte (2016) <sup>(11)</sup> quienes describen a la microbiota intestinal como otro factor que contribuye al desarrollo de la obesidad, ya que la microbiota intestinal es capaz de modular el metabolismo del huésped afectando no solo el equilibrio energético sino también la inflamación sistémica crónica de bajo grado presente en estos pacientes, y la función de barrera intestinal <sup>(10,11)</sup>. Así la evidencia científica respalda la idea de que la obesidad y las consecuencias metabólicas se encuentran fuertemente relacionadas con cambios tanto en la función como en la composición de la microbiota intestinal, las cuales desempeñan un papel esencial en la modulación del metabolismo energético <sup>(8,12)</sup>.

Las modificaciones en el estilo de vida permanecen como terapia primaria para la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados, sin embargo, han surgido nuevas estrategias terapéuticas para tratar y prevenir la obesidad, las cuales se han propuesto basadas en la modulación de la microbiota intestinal, mediante pre, probióticos o simbióticos a fin de imitar la que se encuentra en sujetos sanos no obesos <sup>(8,13,14)</sup>. El microbioma intestinal consta de tres familias principales: Bacteroidetes (Porphyromonas, Prevotella, Bacteroides), Firmicutes (Ruminococcus, Clostridium, Lactobacillus y Eubacteria) y Actinobacteria (Bifidobacterias) <sup>(14)</sup> con la mayoría de la flora intestinal representada por Bifidobacterium y Bacteroidetes <sup>(14)</sup>. Los estudios que han investigado la relación entre la composición de la microbiota y la obesidad han encontrado un incremento en la familia de los Firmicutes, y una reducción de los Bacteroidetes en ratones y humanos obesos en comparación con eutróficos <sup>(15-17)</sup>. La microbiota confiere importantes funciones protectoras, estructurales y metabólicas. Dentro de las que



destacan protección al huésped al desplazar bacterias patógenas que compiten por nutrientes, producción de factores antimicrobianos, funciones estructurales, como el desarrollo del sistema inmunitario induciendo inmunoglobulina A (IgA) y reforzamiento de la barrera mucosa. Dentro de las funciones metabólicas se encuentra la síntesis de vitamina K, ácido fólico y biotina, entre otros; además de participar en la absorción de magnesio, calcio y hierro <sup>(18)</sup>. Estas bacterias también metabolizan compuestos dietéticos y fermentan alimentos dietéticos no digeribles, resultando en la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>(19)</sup>. Los AGCC se unen a receptores acoplados a proteína G43 (GPR43) y conducen a la secreción de péptidos anorexigénicos, incluido el péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY), lo que mejora la tolerancia a la glucosa y aumenta la utilización de la energía. Además, el aumento de la producción de AGCC se asocia con altos niveles de ghrelina e insulina <sup>(19)</sup>. La evidencia actual revela un gran número de géneros de microorganismos, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, y *Enterococcus* cuya suplementación en la dieta podría desempeñar un papel en la prevención o el manejo de la obesidad <sup>(11)</sup>.

Actualmente se sabe que los carbohidratos de la dieta, especialmente aquellos que no son digeridos en la parte superior del intestino, pueden mejorar el crecimiento y las funciones de la microbiota intestinal <sup>(20,21)</sup>. El aumento de la ingesta de fibra dietética mediante el uso de prebióticos específicos puede estimular la secreción de hormonas de saciedad como PYY e insulina y mejorar el control del apetito; lo que podría ayudar en el control del peso corporal <sup>(22)</sup>. A su vez el consumo de dietas altas en grasas y carbohidratos cambia la ecología microbiana, esto conocido por el nombre de disbiosis <sup>(23)</sup>, con lo cual hay un aumento de depósito de triglicéridos en el tejido adiposo que se asocia a una disminución en la expresión del Factor Adiposo Inducido por el Ayuno (FIAF) condicionando a una mayor actividad de la lipoprotein lipasa de los adipocitos, lo que resulta en una mayor absorción de ácidos grasos, aumento del almacenamiento de tejido adiposo <sup>(23,24)</sup>. Además las bacterias intestinales crean ácidos grasos de cadena ligera (acetato, butirato y propionato) a través de la

fermentación de polisacáridos no digeribles, el principal de estos el acetato<sup>(7,25-27)</sup>. Los cuales inducen la producción de leptina por los adipocitos y disminución de secreción de ghrelina a nivel gástrico. Suprimen el apetito por un mecanismo central a través de la vía del tracto solitario y estimulación del núcleo arcuato<sup>(25)</sup>. Sin embargo el aumento de estos ácidos grasos de cadena ligera de manera desproporcionada por una microbiota alterada lleva a la activación del sistema parasimpático lo que promueve la secreción de insulina estimulada por glucosa y aumento en la secreción de ghrelina lo que favorece la obesidad<sup>(25-27)</sup>. Se ha observado una correlación negativa entre la concentración de ghrelina y *Bifidobacterium*, *Lactobacillos* y *Blautacoccoides*, así como una correlación positiva entre *Bacteroides* y *Prevotella*. Dentro de las acciones más destacadas de la ghrelina son la estimulación del vaciamiento gástrico, estimulación del apetito, secreción de glucagón, inhibición en la secreción de insulina y la termogénesis.

En contraste los niveles leptina tiene una correlación positiva con la presencia de *Bifidobacterium* y *Lactobacilos*, se desconoce aún si esta es una relación causal<sup>(28-30)</sup>. La relación de la obesidad y la presencia de inflamación crónica leve se debe a un aumento en la permeabilidad del epitelio intestinal por expresión reducida de proteínas de unión, lo cual permite que fragmentos bacterianos, como los lipopolisacáridos(LPS) difundan a través del intestino y posteriormente al torrente sanguíneo, lo que resulta en una endotoxemia por LPS; está estimula a monocitos, macrófagos, neutrófilos, y células no inmunes como miocitos, células endoteliales y adipocitos a través del Receptor 4 Tipo Toll (TLR-4) produciendo factor nuclear tumoral, citocinas 6 y TNF $\alpha$  conduciendo al desarrollo de inflamación de bajo grado<sup>(31)</sup>; mismo fenómeno observado en personas con dieta alta en grasas<sup>(16,17)</sup>.

Los cambios metabólicos e inflamatorios previamente comentados se han asociado con una reducción significativa en la población de *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp, y *Bacteroides* – *Prevotella* spp. en el intestino<sup>(32)</sup>. Lo anterior lleva a la noción de que la microbiota intestinal puede funcionar como un factor de tipo ambiental en la fisiopatogenia de la obesidad, dando como resultado una

mayor producción de energía y obesidad <sup>(21)</sup>. Con esto sugiriendo que la manipulación de la microbiota intestinal a través de la dieta u otros medios puede conferir efectos benéficos al restaurar la integridad funcional intestinal y disbiosis inversa que es característica de la obesidad <sup>(32,33)</sup>.

En este sentido los probióticos han sido ampliamente estudiados y considerados como la intervención elegida en la manipulación de la composición de la microbiota intestinal, pudiendo ser una herramienta terapéutica <sup>(33)</sup>. Los estudios con diferentes cepas bacterianas han demostrado efectos positivos sobre la obesidad siendo las especies *Bifidobacterium* y *Lactobacilos* las más estudiadas y en quien estos efectos benéficos han sido más evidentes, obteniendo en diferente medida reducción de la inflamación, endotoxemia, adiposidad, niveles de leptina, y consumo de energía. <sup>(11, 28-30,34,35)</sup>.

Se cree que los efectos de estas bacterias son dependientes de la cepa y la dosis y que el efecto de los probióticos en la masa corporal y el metabolismo es específico a la cepa usada y que solo algunas especies incluyendo los *Lactobacilos* y los *Bifidobacterium* son efectivos en este escenario, como se describe por Yin Yn 2010 y Kodooka Y en el 2013, mientras que el uso de otras sepas podría ser deletéreo, de ahí el interés en su estudio <sup>(36,37)</sup>.

El estearato de magnesio ha sido usado ampliamente como placebo en ensayos clínicos dado su amplio perfil de seguridad farmacológica, es catalogado por la FDA como un producto GRAS (generalmente reconocido como seguro) de tal manera que es seguro el agregarlo a los alimentos de consumo humano a niveles inferiores a 2,500 mg/kg/d, muy por arriba de la cantidad usada como agente placebo <sup>(38)</sup>. Ha sido usado como placebo en ensayos clínicos (Zohreh 2013), que valoran los efectos metabólicos e inflamatorios de los probióticos en población con obesidad <sup>(37)</sup>.

Al contar con un amplio perfil de seguridad farmacológica, sin contar con reportes de efectos adversos como uso de placebo hasta el momento y tras el antecedente de su uso en ensayos clínicos similares a este, se decide su uso como sustancia control.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se realizó en el departamento de endocrinología de la UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza ubicado en la Ciudad de México, de marzo del 2020 a junio del 2020.

La población de estudio se conformó por pacientes con obesidad severa con un IMC igual o mayor de  $40 \text{ kg/m}^2$ , pertenecientes a la clínica de obesidad de dicho centro. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con comorbilidades asociadas a la obesidad como DT2 (Diabetes Tipo 2, prediabetes, resistencia a la insulina, HAS (Hipertensión Arterial Sistémica), dislipidemia y SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño). Además de hipotiroidismo controlado. Que aceptaron participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado.

No se incluyeron en el estudio aquellos con hipercortisolismo, inmunosuprimidos, insuficiencia hepática, ascitis, hipoalbuminemia, ERC estadio III-IV, embarazo o lactancia, tabaquismo activo o suspendido en un período menor a un mes de ser enrolado en el estudio, ingesta de alcohol mayor a dos copas diarias y aquellos que hubieran ingerido una semana previa al inicio del estudio cualquier tipo de probiótico, medicamentos para bajar de peso y/o antiinflamatorios.

Se determinó eliminar a aquellos pacientes que no cumplieran con la ingesta diaria, de tratamiento asignado acorde a grupo, por 8 semanas. Además de aquellos presentarán una enfermedad crítica que ameritara hospitalización durante el periodo de estudio, aquellos que abandonaran el estudio, que hayan recibido antibiótico durante este periodo, y/o presencia de efectos adversos severos o incapacitantes por la ingesta del tratamiento o del placebo. Sin embargo ningún paciente cumplió estas condiciones de eliminación.

## **Metodología**

Se realizó un ensayo clínico controlado por placebo. Conformado por dos grupos de estudio; experimental y control los cuales se formaron mediante una aleatorización simple (tómbola) cegada para los pacientes. El grupo experimental recibió diariamente 2 billón de UFC de Bifidobacterium Animalis (BA), y el grupo control recibió 1g de estearato de magnesio (EM) como placebo, hasta completar las 8 semanas de tratamiento. Se cálculo una muestra para diferencia de medias a fin de obtener una potencia de 95, dividido 19 pacientes para el grupo con Bifidobacterium Animalis (experimental) y 19 pacientes para el grupo control (estearato de magnesio). Sin embargo por contingencia sanitaria (pandemia COVID-19) fue necesario cerrar los grupos con una n de 16 para cada uno.

Al inicio y término de las 8 semanas a dichos pacientes se les tomaron medidas antropométricas (peso, talla e IMC). Se les solicitó tras 12 horas de ayuno los estudios básicos de rutina de un paciente con obesidad: glucosa, perfil de lípidos, hemoglobina glucosilada e insulina en sangre periférica. De forma paralela se tomó IL6, IL10, TNF $\alpha$  y adipocinas (leptina, resistina y adiponectina), las cuales fueron determinadas mediante técnica de ELISA. Al inicio del estudio se les dio un consejo dietético generalizado con base al plato del buen comer, con énfasis en evitar hidratos de carbono de índice glucémico alto y preferencia de consumo de vegetales y proteínas. Cada semana el paciente debía de acudir al servicio de Endocrinología para valorar el apego de la toma del Bifidobacterium y/o placebo. Sin embargo esto no pudo cumplirse al entrar nuestro centro en semáforo rojo durante contingencia sanitaria, por lo que fue necesario entregar el tratamiento correspondiente de 8 semanas a fin de evitar riesgo de contagio de los pacientes, evitando visitas semanales al hospital.

El objetivo principal fue evaluar la efectividad y seguridad de la administración diaria de un billón de Bifidobacterium Animalis Vs placebo (estearato de magnesio) por ocho semanas sobre el perfil metabólico e inflamatorio en pacientes con obesidad severa. Y como objetivos secundarios; describir las variables antropométricas y comorbilidades de los pacientes con

obesidad severa; determinar las concentraciones de glucosa, perfil de lípidos y resistencia a la insulina antes y después de la ingesta de los Bifidobacterium Animalis; así como evaluar el efecto de los Bifidobacterium Animalis vs placebo en los marcadores de inflamación (IL6, IL10, TNF $\alpha$ ) y de adipocinas (leptina, resistina y adiponectina). Como objetivo adicional reportar la presencia de efectos adversos secundarios al tratamiento ya sea con Bifidobacterium Animalis o con estearato de magnesio en el grupo control.

### Análisis estadístico

Los datos categóricos se presentan en conteo absoluto con su respectivo porcentaje. Los datos continuos se presentan en media (desviación estándar) y mediana (rango intercuartilar) según su distribución evaluada con las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov. Para identificar diferencias intergrupales basales de variables cualitativas, Xi cuadrada. Para comparar las diferencias entre muestras relacionadas (diferencias intragrupos) al momento del reclutamiento y al seguimiento, se realizó una prueba de T de student pareada o Wilcoxon, según la distribución de los datos. Para determinar diferencias intergrupos, se realizó T de student para muestras independientes y U de Mann Whitney según la distribución de datos. Para determinar cambios de los parámetros atribuibles a la intervención, se realizó un modelo de regresión de efectos mixtos ajustado. Todos los análisis se realizaron en el programa estadístico SPSS-27. Se consideró a un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### ***Características de la población de estudio***

Se reclutaron 32 participantes en el estudio, 50% (n=16) fueron asignados al grupo de intervención (Bifidobacterium Animalis) y 50% (n=16) al grupo control (estearato de magnesio). Las características descriptivas basales se muestran en la **Tabla 1** donde se observa homogeneidad entre ambos grupos.

Nuestra población se compuso predominantemente de mujeres 26 (81.3%), hombres 6 (18.7%); con un promedio de edad de 46.6 ( $\pm 11.94$ ) años, un IMC de 27.91 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 6.84$ ), un peso de 76.26 kg ( $\pm 24.11$ ) en promedio. En cuanto a las comorbilidades de nuestra población, encontramos que la prevalencia de diabetes fue de 34.4% (n=11), prediabetes 12.5% (n=4), resistencia a la insulina 84.4% (n=27), hipotiroidismo 31.3% (n=10), hipertensión arterial 56.3% (n=18), CT alto definido como  $\geq 200$ mg/dl en un 34% (n=11), LDL alto definido como  $\geq 100$ mg/dl 62.5% (n=20), HDL bajo definido como  $\leq 40$  mg/dl en un 21.9% (n=7), triglicéridos altos definido como  $\geq 150$  mg/dl en un 25% (n=8) y SAOS en un 12.5% catalogando a aquellos pacientes que ya contaban con el diagnóstico previamente establecido y requerían de terapia con oxígeno suplementario. No encontramos diferencias entre las características basales entre ambos brazos del estudio.

### ***Características de los parámetros metabólicos, marcadores de inflamación y adipocinas.***

Las características bioquímicas basales, marcadores de inflamación y adipocinas se muestran en la **Tabla 2**, observando homogeneidad entre ambos grupos. Encontrando en la población estudiada una mediana de glucosa de 95.5mg/dl (88.4-128.4), insulina 19.8 mU/ml (11.6-29.6), HOMA2-IR 5.1 (2.8-10.5), colesterol total una media de 181.7 mg/dl ( $\pm 32.4$ ), LDL 108.1 mg/dl ( $\pm 25.2$ ), HDL 46.9 mg/dl ( $\pm 8.9$ ), TG 138.5 mg/dl ( $\pm 41.8$ ), IL-6 5.707 pg/ml (4.254-9.197), TNF $\alpha$  2.689 pg/ml (2.689-2.689), adiponectina 2.601 mg/ml ( $\pm 0.54$ ), leptina 8.822 ng/ml ( $\pm 0.37$ ), resistina 12.253 ng/ml ( $\pm 1.56$ ).

En la **Tabla 3** se muestra la comparación intragrupos de parámetros bioquímicos generales y de peso, basal y a las 8 semanas posterior al tratamiento.

Considerando el cambio únicamente entre el mismo grupo al seguimiento, se encontró aumento de glucosa, insulina, HOMA2-IR, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Siendo este aumento significativo únicamente para triglicéridos en el grupo control de 138.54( $\pm$ 41.8) a 160.4( $\pm$ 52.3) (**p=0.02**) y de insulina en el grupo de Bifidobacterium Animalis de 18.6(10.9-31.2) a 24.7 (13.7-48.3) **p=0.01**. Ambos grupos tanto experimental como control alcanzaron una pérdida de peso significativa, se obtuvo una pérdida de peso de 4.87 kg en promedio al final de las 8 semanas en el grupo que recibió Bidobacterium Animalis (**p=0.004**) y una pérdida de 800gr en promedio en el grupo control (**p=0.03**).

En cuanto al perfil inflamatorio los niveles de TNF $\alpha$  se mantuvieron estables a lo largo del estudio; así como para IL 6 con una tendencia a la disminución mínima en el grupo control 6.768 a 5.260 pg/ml, sin encontrarse significancia estadística. En cuanto al perfil de adipocinas se observó una disminución de las tres adipocinas medidas (adiponectina, leptina y resistina) siendo esta disminución significativa para leptina y resistina en ambos grupos. Leptina con una disminución de 0.501 ng/ml en promedio para el grupo con Bifidobacterium Animalis y de 0.359 ng/ml para el control, ambos con una **p de 0.001**. En resistina de 12.254( $\pm$ 1.563) a 11.580( $\pm$ 1.491) **p<0.015** en el grupo con Bifidobacterium Animalis, y de 12.196( $\pm$ 1.927) a 11.487( $\pm$ 1.641) **p <0.001** en el grupo control. En cuanto a la adiponectina se obtuvo una disminución significativa para el grupo control de 2.608( $\pm$ 0.545) a 2.346( $\pm$ 0.448) **p=0.004** y para el experimental con tendencia a la significancia de 2.589( $\pm$ 0.534) a 2.361( $\pm$ 0.436) **p= 0.07**. **Tabla 4.**

#### ***Evaluación del impacto terapéutico con Bifidobacterium vs placebo a nivel metabólico, de adipocinas y en el peso.***

Al tener dos mediciones por cada grupo se realiza T de student para muestras independientes y U de Man Whitney según su distribución. Al final de las 8 semanas se encuentra una diferencia entre el grupo experimental y el placebo con tendencia a la significancia con una p=0.07 para leptina, sin embargo para el



resto de parámetros metabólicos, inflamatorios y peso no se alcanza una diferencia significativa por medio de estas pruebas. **Tabla 5.**

Utilizando un modelo de regresión de efectos mixtos, **Tabla 6.** Al evaluar los cambios entre grupos se observa una diferencia en el peso significativa a favor del grupo con *Bifidobacterium Animalis* con una **p=0.0002**. En cuanto a cambios atribuibles a la intervención, se observa una tendencia a la significancia únicamente en el peso **p=0.062** y la leptina **p=0.051** sugiriendo que estas dos variables tienen una tendencia de cambio atribuible a la intervención.

#### ***Subanálisis del grupo experimental acorde a porcentaje de pérdida de peso.***

Al encontrar una mayor pérdida de peso en el grupo que recibió *Bifidobacterium Animalis* se decide realizar un subanálisis entre aquellos pacientes que perdieron más del 3% de su peso al inicio del estudio y aquellos que perdieron menos del 3%, con el fin de buscar diferencias especialmente en los niveles de insulina, triglicéridos, perfil inflamatorio y adipocinas; a fin de determinar si hay una mayor significancia intergrupos de los resultados previamente obtenidos. En la **Tabla 7** se observan las características descriptivas de estos subgrupos. En la comparación intragrupos al seguimiento y al término del estudio **Tabla 8** se encontró que la elevación de la insulina fue mayor en el grupo con pérdida  $\leq 3\%$  de peso, con una mediana de 38.5 (11.1-70.5)  $p= 0.05$  Vs 22.1 (13.7-31.4)  $p= 0.09$  para aquellos con pérdida  $\geq 3\%$ . Además de una diferencia significativa en la pérdida de peso en el grupo de pérdida  $\geq 3\%$  con **p=0.01**. En cuanto al perfil inflamatorio y adipocinas se obtuvo una disminución significativa para leptina **p= 0.006** y resistina **p=0.03** para aquellos con mayor pérdida de peso, y en aquellos con pérdida  $\leq 3\%$  únicamente siendo el cambio significativo para leptina **p=0.02**. Al realizar la comparación intergrupos al seguimiento por T de student independiente y U de Man Whitney no se alcanzan a percibir cambios significativos intergrupos.

No se encontraron efectos adversos reportados por el uso de *Bifidobacterium Animalis* ni estearato de magnesio, coincidiendo con la categoría establecida por la FDA para ambos agentes con el estatus de GRAS (generalmente reconocidos como seguros).

## DISCUSIÓN

Condujimos este estudio ante la falta de ensayos en población mexicana con obesidad severa y respuesta a tratamiento con probióticos. Aunado al creciente auge e impulso a nivel mundial de terapias con probióticos y cambios en la microbiota en pacientes con obesidad, con resultados heterogéneos hasta el momento. Recordando el informe de la Encuesta Nacional de Salud del 2018, en México el 40.2% de la población cuenta con obesidad. Siendo la obesidad uno de los principales factores asociados a muerte cardiovascular, y esta en la actualidad la principal causa de muerte en edad laboral. <sup>(3)</sup>

Junto con los nutrientes y los patrones dietéticos, los probióticos también se han estudiado con entusiasmo en el escenario de la obesidad al ser capaces de modular la composición de la microbiota intestinal positivamente y al mantener la integridad de la barrera intestinal.<sup>(24)</sup> Estudios con diferentes cepas bacterianas han demostrado diversos efectos positivos en el tratamiento de la obesidad con reducción de la inflamación del tejido adiposo, reducción en el peso, los niveles de leptina y la ingesta calórica, la mayor evidencia al momento con las especies de probióticos *Lactobacilos* y *Bifidobacterium*.<sup>(24)</sup> Se cree que los efectos de estas bacterias dependen de la dosis, el tiempo de tratamiento y la cepa. <sup>(35)</sup> En esta perspectiva Busaferro et al. <sup>(39)</sup> Agregó que el efecto del probiótico en el peso y el metabolismo es específico de a la cepa y que solo algunas especies incluidas los *Lactobacilos* y *Bifidobacterium* son efectivas en este escenario, mientras que el uso de otras especies puede ser deletéreo, de ahí el interés en su estudio de estas cepas. Sin embargo estudios que evalúan el impacto en el peso y marcadores de inflamación en humanos, al momento son pocos y con resultados controversiales.

En nuestro estudio encontramos una pérdida de peso significativa en ambos grupos, siendo mayor en el grupo que recibió *Bifidobacterium Animallis*, disminuyendo en promedio 4.8 kg vs el grupo control con una disminución promedio de 800 gr, a su vez se obtuvo que el 43% de la población en *Bifidobacterium* alcanzó una pérdida mayor o igual al 3% de su peso inicial, siendo

la mayor pérdida de un 7.43% en una paciente de 43 años de edad. Obteniendo una diferencia significativa entre el grupo con Bifidobacterium y el grupo control ( $p=0.0002$ ) mediante el modelo de regresión de efectos mixtos. Al evaluar el efecto atribuible a la intervención se obtiene una tendencia a la significancia ( $p=0.06$ ), probablemente alcanzando dicha significancia al ampliar el tiempo de seguimiento y la  $n$  estudiada. Ya reportado por Shota Takahashi y col. <sup>(40)</sup> la reducción significativa de grasa visceral a las 12 semanas de tratamiento sin obtener reducción en grasa subcutánea, ni diferencia en el peso. Anna Pedret y Col. 2018, encontraron tras la administración diaria de  $10^{10}$  UFC de Bifidobacterium Animalis por 3 meses, con una  $n$  de 40 pacientes para ambos grupos, una disminución significativa del IMC de su basal, así como de grasa visceral sin encontrar diferencia en el tejido adiposo subcutáneo. Al analizarlo por género permaneció esta significancia solo en mujeres. Sin encontrar diferencia en otros parámetros bioquímicos a excepción de HOMA y reducción de presión diastólica.

Cabe mencionar que este no fue un objetivo principal de nuestro estudio, sin embargo, si esperado por reportes con la misma cepa estudiada en donde se han obtenido reducciones en tejido adiposo con un tiempo de tratamiento en promedio de 3 meses. Además, es importante resaltar que los pacientes no se sometieron a una dieta hipocalórica, solo se les brindó inicialmente recomendaciones de una dieta balanceada, reconocimiento de carbohidratos simples y se les sugirió evitar estos en la alimentación diaria; similar a los ensayos previamente mencionados. Por lo cual se puede atribuir este cambio a un mecanismo adicional propio a cambios en el microbioma sin tener un cambio de dieta significativo.

Es indispensable recordar el efecto pivote de la dieta como regulador de la microbiota intestinal. Teniendo en cuenta que a fin de mantener este cambio benéfico es recomendable mantener una dieta alta en fibra, baja en grasas saturadas y con un aporte proteico adecuado.

El aumento en glucosa, CT, HDL, LDL no se correlaciona con los resultados previamente publicados en el patrón metabólico <sup>(37)</sup>, sin embargo este aumento no alcanza la significancia estadística en nuestro estudio.

En la diabetes tipo 2, y prediabetes la activación de receptores intestinales acoplados a proteínas G por LPS de microorganismos en la luz intestinal pueden desencadenar respuestas inflamatorias, induciendo la fosforilación de los residuos de serina en el sustrato 1 del receptor de insulina, lo que reduce la sensibilidad a la insulina. En la diabetes tipo 1, la menor expresión de proteínas de adhesión dentro del epitelio intestinal favorece una mayor respuesta inmunitaria que puede resultar en la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas por los linfocitos T CD8 + y una mayor expresión de interleucina-17, relacionada con la autoinmunidad.

Existen varios reportes con evidencia sugiriendo que los probióticos reducen la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, así como también aumentan la expresión de proteínas de adhesión dentro del epitelio intestinal, reduciendo la permeabilidad intestinal. Estos efectos aumentan la sensibilidad a la insulina y reducen la respuesta autoinmune.<sup>(42)</sup> Sin embargo gran parte de ellos son en roedores y el mayor efecto reportado es en aquellos que utilizaron terapia doble con *Lactobacillus Acidophilus* y *Bifidobacterium Animalis* subespecie *Lactis* con una disminución de glucosa e insulina, sin embargo con un periodo de tratamiento que va desde los 3 meses hasta los 33 meses.<sup>(42)</sup>

En nuestro estudio se reportó aumento de insulina mayor en el grupo experimental, observándose mayor incremento en aquellos pacientes que perdieron menos del 3% de su peso. Posiblemente representando una mejoría en la funcionalidad de la célula beta, mayor producción de insulina y a su vez presencia de resistencia, la cual disminuye en los pacientes con mayor pérdida de peso, reflejando de esta manera un aumento en los niveles de insulina al mejorar la función de la célula beta, pero un aumento menor al ganar sensibilidad metabólica secundario a la mayor pérdida de peso como lo observado en el grupo con *Bifidobacterium*. Lo anterior podría ser dilucidado en estudios con seguimiento más prolongado <sup>(43)</sup> y probablemente evaluar la terapia conjunta de *Bifidobacterium Animalis* y *Lactobacillus Acidophilus*.

Creemos que puede existir un efecto hormonal que aumenta la resistencia a la insulina, el cual pudiese influir y no se está valorando en nuestro estudio; siendo este el aumento en los niveles de cortisol ante el estrés generado al atravesar una pandemia con la significativa mortandad que ha representado COVID 19. Por lo que consideramos sería beneficioso reproducir el estudio en una etapa ordinaria a futuro.

En el grupo control el aumento de triglicéridos significativo con respecto a su basal probablemente reflejo de una mayor disfunción a nivel de la lipoproteína lipasa por mayor resistencia metabólica a la insulina, el cual no se obtuvo en el grupo con probiótico.

En cuanto al perfil inflamatorio de IL6 y TNF $\alpha$  se tiene como limitante el método empleado para su determinación sobre todo de TNF $\alpha$  ya que algunas determinaciones eran tan pequeñas que se tuvieron que interpolar a la detección estándar reportada por este método. En otras series reportan disminución en ambos parámetros desde las 6 semanas de tratamiento.<sup>(44)</sup> El incremento de IL 10 se encuentra en series con roedores donde se usó *Lactobacillus Acidophilus*, por lo que al parecer esta cepa tenga una mayor implicación en terapia autoinmune.  
(45-46)

Con respecto a adipocinas se observó en ambos grupos una disminución de la adiponectina, siendo esta disminución mayor en el grupo control y esta significativa  $p=0.004$ . Se observó menor disminución de esta en el grupo tratado con *Bifidobacterium Animalis*. Por otra parte se observó una disminución en las concentraciones de leptina y de resistina en ambos grupos. Observando en el subanálisis que la mayor disminución de resistina se registró en aquellos pacientes con pérdida de peso mayor al 3%. No se obtiene significancia entre grupos, sin embargo al evaluar la significancia atribuible a intervención prácticamente se alcanza significancia estadística para la reducción de leptina en el grupo experimental. No así con la resistina. En una revisión sistemática y metanálisis publicada en junio del 2020 en la revista *Nutrients*<sup>(47)</sup> se encontró que las concentraciones de adiponectina y leptina disminuyeron ligeramente con la

suplementación de probióticos administrados, sin embargo, la tendencia del resultado no se correlacionaba con la glucosa y el metabolismo de los lípidos, pero podría estar asociado con la disminución del peso. Llama la atención el comportamiento observado de la adiponectina a la baja en nuestro estudio y cotejado en los resultados observados en este metanálisis. El comportamiento de la adiponectina se reportó en una serie en función a la dosis de probiótico administrada, aquellos catalogados en una dosis baja tuvieron una disminución de esta, y en aquellos con dosis alta se obtuvo un aumento de los niveles de adiponectina acompañado con una disminución en el IMC, sin embargo el autor no especifica la clasificación de dosis para realizar la diferencia entre estas<sup>(47-48)</sup> En este mismo metaanálisis no se observa cambios significativos a favor de la terapia con probióticos en el colesterol total, HDL ni LDL. Mismo hallazgo encontrado en nuestro estudio.<sup>(47)</sup>

Es importante recalcar que para ambas adipocinas leptina y resistina se obtuvo una disminución significativa al seguimiento en ambos grupos lo que apoya la relación directa en la pérdida de peso y mejoría en el perfil de adipocinas y por ende una mejoría metabólica. Sin embargo se encuentra reportado por Sánchez y col.<sup>(49)</sup> que el impacto en la disminución de la leptina esta en relación a la duración del tratamiento y al sexo, obteniendo mejores resultados en mujeres.

Dentro de las limitantes de nuestro estudio reconocemos el tiempo de tratamiento, existen protocolos que van desde 6-8 semanas, el menor número de ellos, siendo en promedio el tratamiento de 12 semanas, tiempo en el cual se ha podido observar mayor diferencia entre grupos. La n con la cual se trabajó es una limitante para encontrar una significancia estadística al momento de trabajar variables con dispersión heterogénea, como la mayoría se comportó en nuestro estudio. No menos relevante el carácter de estrés que se vivió en cada uno de los pacientes con sus diferentes retos diarios enfrentados durante la etapa de pandemia SARS CoV2. Mismo que limitó el seguimiento y probablemente incluso el apego al tratamiento. Ya que las vistas programadas semanales se interrumpieron siendo en promedio vistos los pacientes en dos ocasiones, al inicio

y al término del tratamiento con el propósito de disminuir la exposición y riesgo de los pacientes en el ámbito hospitalario.

## CONCLUSIONES

- Ambos grupos registraron pérdida de peso, siendo esta hasta 4 veces mayor en el grupo con Bifidobacterium Animalis. Con una significancia estadística entre grupos.
- Al momento de evaluar diferencias entre las variables bioquímicas (glucosa, colesterol total, colesterol LDL, HDL, Triglicéridos, Insulina y HOMA-IR) y marcadores de inflamación (IL6 y TNF $\alpha$ ), se registraron cambios sutiles que no fueron estadísticamente significativos entre el grupos.
- Se registraron cambios en adipocinas (adiponectina, leptina y resistina) en ambos grupos, con mayor disminución de leptina y esta en mayor medida en el grupo con pérdida de peso  $\geq 3\%$  perteneciente al grupo con Bifidobacterium Animalis.
- Existe una interacción entre la administración de Bifidobacterium Animalis y los cambios observados en la leptina y el peso lo cual requiere un mayor número de pacientes a fin de confirmar estos hallazgos, ya reportados por otras series.
- Aun existen pocos estudios que investiguen los efectos del uso de los probióticos en la modificación de la microbiota que permitan estandarizar duración y dosis de tratamiento.



## BIBLIOGRAFÍA

1. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Orimers* 2017;3:17034.
2. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(1):69e84.
3. S Hamah-Levy T, Ruiz-Matus C, Rivera-Dommarco J, Kuri-Morales P, Cuevas-Nasu L, Méndez Gómez-Humarán I, et al. Encuesta Nacional de Salud 2018-2019. Presentación de Resultados y Resultados Nacionales.
4. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Obesity Update 2017. <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>
5. Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, Despres JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3(17034): 1-8. DOI: 10.1038/nrdp.2017.34.
6. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan;71(1):69-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.
7. Guazzelli Marques C, de Piano Ganen A, Zaccaro de Barros A, Thomatieli Dos Santos RV, Dos Santos Quaresma MVL. Weight loss probiotic supplementation effect in overweight and obesity subjects: A review. *Clin Nutr*. 2019 Apr 3;(19): 1-11. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.034.
8. Cerdó T, García-Santos JA, G Bermúdez M, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*. 2019 Mar 11;(3):1-31. DOI: 10.3390/nu11030635.
9. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*. 2015 Sep;4(3):363-70. DOI: 10.1007/s13679-015-0169-4.
10. Graham C, Mullen A, Whelan K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. *Nutr Rev*. 2015 Jun;73(6):376-85. DOI: 10.1093/nutrit/nuv004. Epub 2015 Apr 6.

11. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab (Lond)*. 2016;13-14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0067-0>.
12. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell* 2018, 9(5):397-403. DOI: 10.1007/s13238-018-0546-3.
13. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*. 2018 Apr;271:203-213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.
14. Gordeladze J, editor. *Human Gut Microbiota and Obesity during Development, Adiposity*. Vienna (Austria): Omics and Molecular Understanding: InTech; 2017. 285 p.
15. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Aug 2;102(31):11070-5.
16. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec;444(7122):1027-31. DOI: 10.1038/nature05414
17. Amyot J, Semache M, Ferdaoussi M, Fontes G, Poitout V. Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via Toll-Like Receptor-4 and NF- $\kappa$ B signalling. *PLoS One*. 2012;7(4):e36200. DOI: 10.1371/journal.pone.0036200.
18. Hentges, D.J. The anaerobic microflora of the human body. *Clin Infect Dis*. 1993 Jun;16 Suppl 4:S175-80.
19. Morelli L, Capurso L. *FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later*. *Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;46 Suppl:S1-2. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318269fdd5.
20. Huaman JW, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, Cañueto D, Seguro H, et al. Effects of Prebiotics vs a Diet Low in FODMAPs in Patients With Functional Gut

- Disorders. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1004-1007. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.045.
21. Delgado-Fernández P, Corzo N, Olano A, Hernández-Hernández O, Moreno FJ. Effect of selected prebiotics on the growth of lactic acid bacteria and physicochemical properties of yoghurts. *Int. Dairy J.* 2019 Feb 89:77-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2018.09.003>.
  22. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 2;101(44):15718-23.
  23. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva, T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J.* 2016 Apr 23;15:43. DOI: 10.1186/s12937-016-0166-9.
  24. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;2(10):747-756. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4.
  25. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014 Apr;5:3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
  26. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016 Jun;534(7606):213-7. DOI: 10.1038/nature18309.
  27. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One.* 2013 May;8(5):e65465. DOI: 10.1371/journal.pone.0065465.
  28. El Homsy M1, Ducroc R, Claustre J, Jourdan G, Gertler A, Estienne M. Leptin modulates the expression of secreted and membrane-associated mucins in colonic epithelial cells by targeting PKC, PI3K, and MAPK pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 Jul;293(1):G365-73.

29. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity? *Nutrients*. 2019 Jan;11(258):2-4. DOI: 10.3390/nu11020258.
30. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013 Nov;110(9):1696-703. DOI: 10.1017/S0007114513001037.
31. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470-81. DOI: 10.2337/db07-1403.
32. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004 Jul 23;118(2):229-41.
33. Castañer O, Schröder H. Response to: Comment on The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol*. 2018 Dec:1-2. DOI: 10.1155/2018/9109451.
34. Szulińska M, Loniewski I, Van Hemert S, Sobieska M, Bogdański P. Dose-Dependent Effects of Multispecies Probiotic Supplementation on the Lipopolysaccharide (LPS) Level and Cardiometabolic Profile in Obese Postmenopausal Women: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2018 Jun;10(6): 773.
35. Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu XW, Lu FG Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 21;16(27):3394-401.
36. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013 Nov 14;110(9):1696-703. DOI: 10.1017/S0007114513001037.
37. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. 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 Mar;38(1):38-43.
38. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. USA: National Archives and Records Administration's Electronic Code of Federal Regulations. Inc; c2002 [update 2002 Oct 22; cited 2019 Dec 13]. Available from: <https://www.fda.gov/>
  39. Brusaferrò A, Cozzali R, Orabona C, Biscarini A, Farinelli E, Cavalli E, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients* 2018;10:1613. <https://doi.org/10.3390/nu10111613>.
  40. Takahashi, S., Anzawa, D., Takami, K., Ishizuka, A., Mawatari, T., Kamikado, K., Sugimura, H., & Nishijima, T. (2016). Effect of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* GCL2505 on visceral fat accumulation in healthy Japanese adults: a randomized controlled trial. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 35(4), 163–171. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2016-002>
  41. Pedret, A., Valls, R. M., Calderón-Pérez, L., Llauradó, E., Companys, J., Pla-Pagà, L., Moragas, A., Martín-Luján, F., Ortega, Y., Giralt, M., Caimari, A., Chenoll, E., Genovés, S., Martorell, P., Codoñer, F. M., Ramón, D., Arola, L., & Solà, R. (2018). Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *International Journal of Obesity*, 43(9), 1863–1868. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0>
  42. Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G. M., & Mota, J. F. (2014). Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>
  43. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2009;101:1679–1687
  44. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, Smirnova N, Bergé M, Sulpice T, Lahtinen S, Ouwehand A, Langella P, Rautonen N, Sansonetti PJ, Burcelin R. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes:

- molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med.* 2011;3:559–572.
45. Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, Candeloro P, Bonato V, Marzotti S, Corneli RB, Ferretti E, Gulino A, Grasso F, De Simone C, Di Mario U, Falorni A, Boirivant M, Dotta F. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia.* 2005;48:1565–1575.
46. Mencarelli A, Cipriani S, Renga B, Bruno A, D'Amore C, Distrutti E, Fiorucci S. VSL#3 Resets Insulin Signaling and Protects against NASH and Atherosclerosis in a Model of Genetic Dyslipidemia and Intestinal Inflammation. *Plos One.* 2012;7:e45425.
47. López-Moreno, A., Suárez, A., Avanzi, C., Monteoliva-Sánchez, M., & Aguilera, M. (2020). Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients*, 12(7), 1921. <https://doi.org/10.3390/nu12071921>
48. Llewellyn, A.; Foey, A. Probiotic modulation of innate cell pathogen sensing and signaling events. *Nutrients* **2017**, *9*.
49. Sánchez, M.; Darimont, C.; Panahi, S.; Drapeau, V.; Marelle, A.; Taylor, V.; Doré, J.; Tremblay, A. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients* 2017, *9*, 284.

## ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
 CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
 DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

Nombre del paciente:			
NSS:			
Edad (años):	Sexo:	Femenino	Masculino
Bifidobacterium <input type="checkbox"/>	Estearato de Magnesio	<input type="checkbox"/>	
<b>Datos basales:</b>			
Peso (kg):			
Talla (m):			
IMC inicial (m/kg <sup>2</sup> ):			
<b>Comorbilidades:</b>			
Dislipidemia:	Si	No	Tratamiento:
HAS:	Si	No	Tratamiento:
Diabetes Mellitus tipo 2	Si	No	Tratamiento
Glucosa alterada en ayuno	Si	No	

Paraclínicos	Basales	A las 8 semanas
Glucosa en ayuno (mg/dl):		
Triglicéridos (mg/dl):		
Insulina (μU/ml)		
HOMA		
Colesterol Total (mg/dl):		
Colesterol LDL (mg/dl):		
Colesterol HDL (mg/dl):		
TNFα (pg/ml):		
IL-6 (pg/ml):		
IL-10 (pg/ml):		
Adiponectina (mcg/ml):		
Ghrelin (pg/ml):		
Resistina (mcg/ml):		

# PLATO DEL BIEN COMER





## TABLAS DE RESULTADOS

Características de la población con obesidad severa al inicio del estudio				
Variable	Total n=32	BA n=16	Control n=16	P
Edad (años)	47 (±12)	48 (±15)	46 (±9)	0.61
Mujeres (%)	26 (81.3)	13 (81.3)	13 (81.3)	1.00
Hombres (%)	6 (18.7)	3(18.7)	3(18.7)	1.00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	48 (±6.8)	48 (±8.02)	48 (±5.68)	0.91
Peso (kg)	126.3 (±24.1)	124.3 (±26.7)	128.2 (±21.9)	0.59
Diabetes (%)	11 (34.4)	5 (31.3)	6 (37.5)	0.71
Prediabetes (%)	4 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)	0.29
Resistencia a la insulina (%)	27 (84.4)	13 (81.3)	14 (87.5)	0.63
Hipotiroidismo (%)	10 (31.3)	6 (37.5)	4 (25)	0.45
HAS (%)	18 (56.3)	11 (68.8)	7 (43.8)	0.15
CT alto (%)	11 (34.4)	5 (31.3)	6 (37.5)	0.71
HDL bajo (%)	7 (21.9)	4 (18.8)	3 (25.0)	0.70
LDL alto (%)	20 (62.5)	12 (75)	8 (50.0)	0.14
TG alto (%)	8 (25.0)	4 (25.0)	4 (25.0)	1.00
SAOS (%)	4 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	1.00

**Tabla 1:** Características descriptivas de la población de estudio. Los datos categóricos son presentados en frecuencia (%) y los datos continuos en media (DS). *Definiciones:* CT alto= $\geq 200$  mg/dl; LDL alto= $\geq 100$ mg/dl HDL bajo =  $\leq 40$  mg/dl; TG alto  $\geq 150$  mg/dl; resistencia a la insulina= $\text{HOMA2-IR} \geq 2.5$ . BA (experimental), Control (estearato de magnesio). Prueba estadística: Chi cuadrada para variables cualitativas, T de student independiente para cuantitativas independientes con distribución normal. Una  $p < 0.05$  se tomó como significancia estadística.

Perfil bioquímico, inflamatorio y de adipocinas basales de la población estudiada .				
Variable	Total n=32	BA n=16	Control n=16	P
Glucosa (mg/dl)	95.5(88.4-128.4)	95.5 (88.5-125.6)	98.4 (87.9-133.5)	0.76
Insulina (mU/ml)	19.8 (11.6-29.6)	18.6 (10.9-31.2)	21.0 (12.2-29.5)	0.70
HOMA 2-IR	5.1 (2.8-10.5)	5.2 (2.9-10.2)	5.1 (2.7-10.8)	0.97
Colesterol total (mg/dl)	181.7 (±32.4)	185.5 (±30.7)	181.7 (±32.4)	0.97
LDL (mg/dl)	108.1(±25.2)	112.0 (±22.8)	108.1 (±25.2)	0.52
HDL (mg/dl)	46.9 (±8.9)	45.7 (±7.5)	46.8 (±8.9)	0.39
TG (mg/dl)	138.5 (±41.8)	144.8 (±39.6)	138.5 (41.8)	0.47
IL-6 (pg/ml)	5.707 (4.254-9.197)	5.483(4.254-11.739)	6.78 (3.668-9.197)	0.79
TNF $\alpha$ (pg/ml)	2.689 (2.689-2.689)	2.689 (2.689-2.689)	2.689 (2.689-3.467)	0.47
Adiponectina ( $\mu$ g/ml)	2.601(±0.54)	2.589 (±0.534)	2.627 (±0.572)	0.47
Leptina (ng/ml)	8.822 (±0.37)	8.836 (±0.306)	8.810 (±0.444)	0.84
Resistina (ng/ml)	12.253 (±1.56)	12.313 (±1.152)	12.196 (±1.927)	0.85

**Tabla 2:** Parámetros bioquímicos, inflamatorio y de adipocinas basales de la población estudiada. Los datos con distribución normal son presentados en media con su (DS), los de distribución anormal en mediana con (rangos intercuartiles) y los datos continuos en media (DS). BA (Bifidobacterium Animalis), Control (estearato de magnesio). Pruebas estadísticas: Prueba estadística: Chi cuadrada para variables cualitativas, T de student independiente para cuantitativas independientes con distribución normal.. Una  $p < 0.05$  se tomó como significancia estadística.

Comparación intragrupos del perfil bioquímico y del peso basal y a las 8 semanas						
Parámetro	Bifidobacterium Animalis n=16			Control n=16		
	Basal	Seguimiento	p	Basal	Seguimiento	p
Glucosa (mg/dl)	95.5 (88.5-125.6)	98.9 (94.9-146.9)	0.56	98.4 (87.8-133.5)	99.6 (81.3-152.1)	0.87
Insulina (mU/ml)	18.6 (10.9-31.2)	24.7 (13.7-48.3)	<b>0.01</b>	21.0 (12.2-29.5)	21.1 (16.2-39.6)	0.25
HOMA-IR	5.2 (2.9-10.2)	5.8 (3.5-11.5)	0.16	5.1 (2.7-10.8)	6.0 (3.30-12.7)	0.21
Colesterol Total (mg/dl)	185.5 (±30.7)	187.4 (±45.7)	0.82	181.7 (±32.4)	187.9 (±38.7)	0.25
LDL-C (mg/dl)	112.0 (±22.8)	112.5 (±31.5)	0.93	108.1 (±25.2)	112.6 (±28.5)	0.25
HDL-C (mg/dl)	45.7 (±7.5)	45.5 (±10.6)	0.90	46.8 (±8.9)	45.3 (±9.0)	0.27
Triglicéridos (mg/dl)	144.8 (±39.6)	166.2 (±45.8)	0.11	138.5 (±41.8)	160.4 (±52.3)	<b>0.02</b>
Peso(kg)	117.5(103.2-139.3)	112.6 (103.2-138.0)	<b>0.004</b>	124.1 (109.0-152.2)	123.3 (107.4-152.0)	<b>0.03</b>

**Tabla 3:** Perfil bioquímico y peso al inicio y término del estudio (8 semanas), comparación intragrupos. Se presentan en media (DS), aquellos con distribución normal y mediana (rango intercuartil) aquellos con distribución anormal. BA (experimental), Control (estearato de magnesio). Pruebas estadísticas: T de student dependiente para cuantitativas dependientes con distribución normal, Wilcoxon para cuantitativas dependientes con distribución anormal. Una p< 0.05 se tomó como significancia estadística.

Comparación intragrupo del perfil inflamatorio y de adipocinas basal y a las 8 semanas						
Parámetro	Bifidobacterium Animalis n=16			Control n=16		
	Basal	Seguimiento	p	Basal	Seguimiento	p
IL-6 (pg/ml)	5.484 (4.25-11.73)	5.484 (3.72-7.41)	0.62	6.768 (3.66-9.19)	5.260 (3.581-7.631)	0.14
TNF-alfa (pg/ml)	2.689 (2.689-2.689)	2.689 (2.689-2.689)	0.31	2.689 (2.689-3.46)	2.689 (2.689-2.689)	0.49
Adiponectina (µg/ml)	2.589 (±0.534)	2.361 (±0.436)	0.07	2.608 (±0.545)	2.346 (±0.448)	<b>0.004</b>
Leptina (ng/ml)	8.836 (±0.306)	8.335 (±0.426)	<b>0.001</b>	8.823 (±0.375)	8.464 (±0.405)	<b>0.001</b>
Resistina (ng/ml)	12.254 (±1.563)	11.580 (±1.491)	<b>0.015</b>	12.196 (±1.927)	11.487 (±1.641)	<b>0.001</b>

**Tabla 4:** Perfil inflamatorio y de adipocinas al inicio y término del estudio (8 semanas), comparación intragrupos. Se presentan en media (DS) aquellos con distribución normal y mediana (rango intercuartil) aquellos con distribución anormal. BA (experimental), Control (estearato de magnesio). Pruebas estadísticas: T de student dependiente para cuantitativas dependientes con distribución normal, Wilcoxon para cuantitativas dependientes con distribución anormal. Una p< 0.05 se tomó como significancia estadística.

Comparación intergrupos al inicio y al término del estudio (8 semanas)		
Variable	Basal	A las 8 semanas
Glucosa (mg/dl)	0.76	0.68
Insulina (mU/ml)	0.70	0.73
HOMA2-IR	0.97	0.88
Colesterol (mg/dl)	0.52	0.94
LDL-C (mg/dl)	0.39	0.98
HDL-C (mg/dl)	0.47	0.90
Triglicéridos (mg/dl)	0.41	0.54
IL-6 (pg/ml)	0.79	0.76
TNF-alfa (pg/ml)	0.47	0.60
Adiponectina (µg/ml)	0.85	0.85
Leptina (ng/ml)	0.85	0.07
Resistina (ng/ml)	0.84	0.73
Peso (kg)	0.59	0.45

**Tabla 5.** Pruebas estadísticas. Muestras independientes: T de student independiente para variables con distribución normal y U de Man Whitney para aquellas con distribución anormal. Una  $p < 0.05$  se tomó como significancia estadística.

Evaluación de cambio entre grupos y atribuible a intervención		
Parámetro	Entre grupos	Atribuible a intervención
Peso (kg)	0.0002	0.06
Glucosa (mg/dl)	0.50	0.21
Insulina (mU/ml)	0.95	0.69
HOMA2-IR	0.79	0.49
Colesterol (mg/dl)	0.77	0.42
LDL-C (mg/dl)	0.66	0.30
HDL-C (mg/dl)	0.74	0.33
Triglicéridos (mg/dl)	0.40	0.96
IL-6	0.61	0.91
TNF-alfa	0.85	0.41
Adiponectina	0.97	0.69
Leptina	0.33	0.05
Resistina	0.77	0.81

**Tabla 6:** Modelo de regresión de efectos mixtos para evaluar cambios al seguimiento, entre grupos y atribuibles a la intervención. Al seguimiento( a las 8 semanas de tratamiento), atribuibles a la intervención (pacientes tratados con Bifidobacterium Animalis). Una  $p < 0.05$  se tomó como significancia estadística.

Características basales de pacientes con pérdida de $\geq 3\%$ de peso en el grupo con Bifidobacterium Animalis		
Variable	Pérdida de peso $\geq 3\%$ n=7	Pérdida de peso $\leq 3\%$ n=9
Edad (años)	53 ( $\pm 11.1$ )	43 ( $\pm 16$ )
Mujeres (%)	7 (100)	6 (66.7)
Hombres (%)	0(0)	3(33.3)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	47.3 ( $\pm 6.4$ )	48.6 ( $\pm 9.4$ )
Peso (kg)	119.5 ( $\pm 25.3$ )	127.9 ( $\pm 28.7$ )
Diabetes (%)	2 (28.6)	3 (33.3)
Prediabetes (%)	0 (0)	1 (11.1)
Resistencia a la insulina (%)	5 (71.4)	8 (61.5)
Hipotiroidismo (%)	2 (28.6)	4 (44.4)
HAS (%)	5 (71.4)	6 (66.7)
CT alto (%)	3 (42.9)	2 (22.2)
HDL bajo (%)	1 (14.3)	3 (33.3)
LDL alto (%)	6 (85.7)	6 (66.7)
TG alto (%)	2 (28.6)	2 (22.2)
SAOS (%)	1 (14.3)	1 (11.1)

**Tabla 7. Subanálisis.** Características descriptivas basales de la población experimental con pérdida de peso  $\leq 3\%$  y  $\geq 3\%$ . Pérdida  $\geq 3\%$  (5.54kg), pérdida  $\leq 3\%$  (1.68kg). Los datos categóricos son presentados en frecuencia (%) y los datos continuos en media (DS). Definiciones:CT alto= $\geq 200$  mg/dl; LDL alto= $\geq 100$ mg/dl HDL bajo =  $\leq 40$  mg/dl; TG alto  $\geq 150$  mg/dl; Resistencia a la insulina= HOMA2-IR  $\geq 2.5$ .

**Comparación del perfil bioquímico y del peso basal y a las 8 semanas dentro del grupo de Bifidobacterium Animalis con pérdida  $\geq$  al 3% Vs  $\leq$  al 3%**

Parámetro	Pérdida de peso $\geq$ al 3% n=7			Pérdida de peso $\leq$ 3% n=9		
	Basal	Seguimiento	p	Basal	Seguimiento	p
Glucosa (mg/dl)	93.9 (87.1-116.6)	135.9 (93.6-149.9)	0.49	97.4 (89.75-144.4)	108.0 (96.75-144.5)	0.95
Insulina (mU/ml)	17.0 (9.9-22.8)	22.1 (13.7-31.4)	<b>0.09</b>	24.8 (11.3-49.4)	38.5 (11.1-70.5)	<b>0.05</b>
HOMA-IR	3.7 (3.4-3.3)	5.4(4.2-10.5)	0.12	6.5 (3.5-18.1)	10.6 (2.8-23.0)	0.37
Colesterol Total (mg/dl)	202.6 ( $\pm$ 27.7)	211.5 ( $\pm$ 36.7)	0.48	172.3 ( $\pm$ 27.3)	168.7 ( $\pm$ 44.8)	0.77
LDL-C (mg/dl)	121.2 ( $\pm$ 20.1)	127.0 ( $\pm$ 33.6)	0.53	104.8 ( $\pm$ 23.2)	101.2 ( $\pm$ 26.2)	0.66
HDL-C (mg/dl)	49.5 ( $\pm$ 6.8)	50.8 ( $\pm$ 7.8)	0.57	42.7 ( $\pm$ 7.03)	41.3 ( $\pm$ 11.0)	0.55
Triglicéridos (mg/dl)	158.8 ( $\pm$ 46.8)	168.7 ( $\pm$ 36.1)	0.60	138.8 ( $\pm$ 31.5)	164.4 ( $\pm$ 54.4)	0.13
Peso(kg)	120.0 (99.7-122.5)	11.7 (96.4-116.4)	<b>0.01</b>	115.0 (105.0-150.4)	113.7 (106.0-147.2)	0.21

**Tabla 8. Subanálisis:** Perfil bioquímico y peso al inicio y término del estudio (8 semanas) de los pacientes en el grupo de Bifidobacterium Animalis (experimental) con pérdida de peso  $\geq$  y  $\leq$  al 3%, comparación intragrupos. Se presentan en media (DS) aquellos con distribución normal y mediana (rango intercuartilar) aquellos con distribución anormal. Pérdida  $\geq$  3% (5.54kg), pérdida  $\leq$  3% (1.68kg) Pruebas estadísticas: T de student dependiente para cuantitativas dependientes con distribución normal, Wilcoxon para cuantitativas dependientes con distribución anormal. Una p< 0.05 se tomó como significancia estadística.

**Comparación del perfil inflamatorio y de adipocinas basal y a las 8 semanas dentro del grupo de Bifidobacterium Animalis con pérdida  $\geq$  al 3% Vs  $\leq$  al 3%**

Parámetro	Pérdida de peso $\geq$ al 3% n=7			Pérdida de peso $\leq$ 3% n=9		
	Basal	Seguimiento	p	Basal	Seguimiento	p
IL-6 (pg/ml)	5.65 (3.40-3.4)	5.42 (3.08,7.43)	0.49	5.31 (4.36-11.06)	8.38 (4.19-11.79)	0.90
TNF-alfa (pg/ml)	2.68 (2.68,2.68)	2.68 (2.68-2.68)	1.0	2.68 (2.68,3.72)	2.68 (2.68,3.72)	0.31
Adiponectina ( $\mu$ g/ml)	2.81 ( $\pm$ 0.54)	2.48 ( $\pm$ 0.41)	0.22	2.41 ( $\pm$ 0.48)	2.26 ( $\pm$ 0.456)	0.12
Leptina (ng/ml)	8.791 ( $\pm$ 0.319)	8.138 ( $\pm$ 0.315)	<b>0.006</b>	8.871 ( $\pm$ 0.310)	8.488 ( $\pm$ 0.454)	<b>0.02</b>
Resistina (ng/ml)	11.85 ( $\pm$ 0.86)	11.16 ( $\pm$ 1.20)	<b>0.03</b>	12.668 ( $\pm$ 1.267)	12.069 ( $\pm$ 1.426)	0.15

**Tabla 9. Subanálisis:** Perfil inflamatorio y adipocinas al inicio y término del estudio (8 semanas) de los pacientes en el grupo de Bifidobacterium Animalis (experimental) con pérdida de peso  $\geq$  y  $\leq$  al 3%, comparación intragrupos. Se presentan en media (DS) aquellos con distribución normal y mediana (rango intercuartilar) aquellos con distribución anormal. Pérdida  $\geq$  3% (5.54kg), pérdida  $\leq$  3% (1.68kg) Pruebas estadísticas: T de student dependiente para cuantitativas dependientes con distribución normal, Wilcoxon para cuantitativas dependientes con distribución anormal. Una p< 0.05 se tomó como significancia estadística.

<b>Diferencia entre pacientes del grupo de Bifidobacterium Animalis con pérdida <math>\geq</math> al 3% Vs <math>\leq</math> al 3%</b>		
<b>Variable</b>	<b>Basal</b>	<b>A las 8 semanas</b>
Glucosa (mg/dl)	0.49	0.31
Insulina (mU/ml)	0.06	0.26
HOMA2-IR	0.15	0.42
Colesterol (mg/dl)	0.04	0.06
LDL-C (mg/dl)	0.15	0.10
HDL-C (mg/dl)	0.07	0.06
Triglicéridos (mg/dl)	0.22	0.86
IL-6 (pg/ml)	0.63	0.52
TNF-alfa (pg/ml)	0.19	0.19
Adiponectina ( $\mu$ g/ml)	0.13	0.34
Leptina (ng/ml)	0.62	0.10
Resistina (ng/ml)	0.17	0.20

**Tabla 10.** Pruebas estadísticas. Muestras independientes: T de student independiente para variables con distribución normal y U de Man Whitney para aquellas con distribución anormal. Una  $p < 0.05$  se tomó como significancia estadística. Pérdida  $\geq$  3% (5.54kg), pérdida  $\leq$  3% (1.68kg)