



Microbiot[®] Fit

Suplemento Alimenticio
Bifidobacterium lactis BPL1[®]
Cápsulas

MONOGRAFÍA



Vanguardia en el desarrollo de probióticos para la salud de la microbiota.

CONTENIDO

- 1.- Introducción
 - 1.1. Definición
- 2.- Epidemiología del sobrepeso y obesidad
 - 2.1. Ámbito internacional
 - 2.2. Magnitud y tendencias en México
- 3.- Índice de masa corporal
- 4.- Factores determinantes del sobrepeso y la obesidad
- 5.- Fisiopatología de la obesidad
- 6- Comorbilidades y complicaciones del sobrepeso y obesidad
- 7.- Diagnóstico: Evaluación médica integral
- 8.- Prevención primaria: alimentación y actividad física
- 9.- Tratamiento
- 10.- Microbiot Fit: *Bifidobacterium animalis subs.lactis* CECT 8145 (BPL1)
 - 10.1. Generalidades
 - 10.2. Indicación
 - 10.3. Mecanismo de acción
 - 10.4. Evidencia científica
 - 10.5. Seguridad y tolerabilidad
 - 10.6. Fórmula
 - 10.7. Presentación
 - 10.8. Administración y dosis
- 11.- Puntos clave
- 12.- Conclusión
- 13.- Glosario
- 14.- Referencias



1.- Introducción

El exceso de peso corporal (sobrepeso y obesidad) es reconocido actualmente como uno de los retos más importantes de salud pública en el mundo, dada su magnitud, la rapidez de su incremento y el efecto negativo que ejerce sobre la salud de la población que lo padece¹. De acuerdo con estimaciones de la OMS, México ocupa el segundo lugar mundial en obesidad en adultos, después de Estados Unidos. Mientras que en cuanto a la obesidad infantil México tiene el primer lugar. La obesidad infantil tiene una repercusión negativa en si misma que influye en la morbilidad y mortalidad del adulto; es la infancia la época de vida que condicionará en buena medida, el comportamiento en la edad adulta y la adquisición y mantenimiento de la obesidad, en otras palabras, es más probable que niños con sobrepeso se conviertan en adultos con obesidad².



El sobrepeso y la obesidad incrementan significativamente el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), mortalidad prematura y el costo social de la salud, además de que reducen la calidad de vida. Se estima que 90% de los casos de diabetes tipo 2 (DT2) son atribuibles al sobrepeso y la obesidad. Otras ECNT relacionadas son la hipertensión arterial, las dislipidemias, la enfermedad coronaria, la apnea del sueño, la enfermedad vascular cerebral, la osteoartritis y algunos cánceres (de mama, esófago, colon, endometrio y riñón, entre otros)¹.

1.1. Definición

La obesidad es una enfermedad de curso crónico que tiene como origen una cadena causal compleja, de etiología multifactorial, donde interactúan factores

genéticos, sociales y ambientales, incluyendo estilos de vida, así como determinantes sociales y económicos. Se caracteriza por un aumento en los depósitos de grasa corporal y por ende ganancia de peso, causados por un balance positivo de energía, que ocurre cuando la ingestión de energía de los alimentos excede al gasto energético y, como consecuencia, el exceso se almacena en forma de grasa en el organismo. El balance positivo de energía es la causa inmediata de la obesidad; sin embargo, la falta de correspondencia entre la ingestión y el gasto de energía tiene sus orígenes en un sistema causal de gran complejidad, donde diferentes factores biológicos, sociales, culturales, políticos y económicos (locales y globales) se interconectan, integran e interactúan modificando las características de la alimentación y la actividad física, haciendo difícil el control y prevención de esta enfermedad tanto a nivel individual como poblacional³.

2.- Epidemiología del sobrepeso y obesidad

2.1. Ámbito internacional

Como definición se tiene que la obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial prevenible. Es un proceso que suele iniciarse en la infancia y la adolescencia, a partir de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético; en su origen, se involucran factores genéticos y ambientales que determinan un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal más allá del valor esperado según el sexo, talla y edad².

La obesidad y el sobrepeso se producen de manera gradual, es decir, por lo general el aumento de peso se da poco a poco, debido al consumo excesivo de alimentos ricos en azúcares y grasas, como: refrescos (bebidas gaseosas), bebidas alcohólicas, botanas, harinas, alimentos elaborados con exceso de grasas, aderezos y frituras, entre otros. Otros factores que influyen en la problemática son la adopción de estilos de vida poco saludables y los acelerados procesos de urbanización en los últimos años. La obesidad disminuye la expectativa de vida².



Varios estudios prospectivos llevados a cabo tanto en hombres como en mujeres dan cuenta de su relación con la DT2, cuyo desarrollo se asocia no sólo a la obesidad per se, sino también al aumento de peso y la duración de la obesidad².

Además de las consecuencias físicas del sobrepeso y la obesidad están las consecuencias psicológicas. Al respecto citando diferentes estudios, se señala que la persona obesa tiene importantes alteraciones emocionales y elevados niveles de ansiedad y depresión. Que la gente obesa muestra miedos e inseguridad personal, pérdida de autoestima, desórdenes alimenticios, distorsión de la imagen corporal, frigidez e impotencia, perturbación emocional por hábitos de ingesta erróneos, así como tristeza. Enfatizan que el tener problemas de obesidad es una amenaza decisiva para la salud y la felicidad de la persona, tanto en la vida diaria como a lo largo de ella. Para determinar el sobrepeso y la obesidad, tanto a nivel individual como poblacional se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC) que es igual al peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg / m^2)².

En la actualidad, México y Estados Unidos, ocupan los primeros lugares de prevalencia mundial de obesidad en la población adulta (30%), la cual es diez veces mayor que la de países como Japón y Corea (4%). En nuestro país, las tendencias de sobrepeso y obesidad en las diferentes encuestas nacionales muestran un incremento constante de la prevalencia a lo largo del tiempo. De 1980 a la fecha, la prevalencia de obesidad y sobrepeso en México se ha triplicado, alcanzando proporciones alarmantes¹.

2.2. Magnitud y tendencias en México

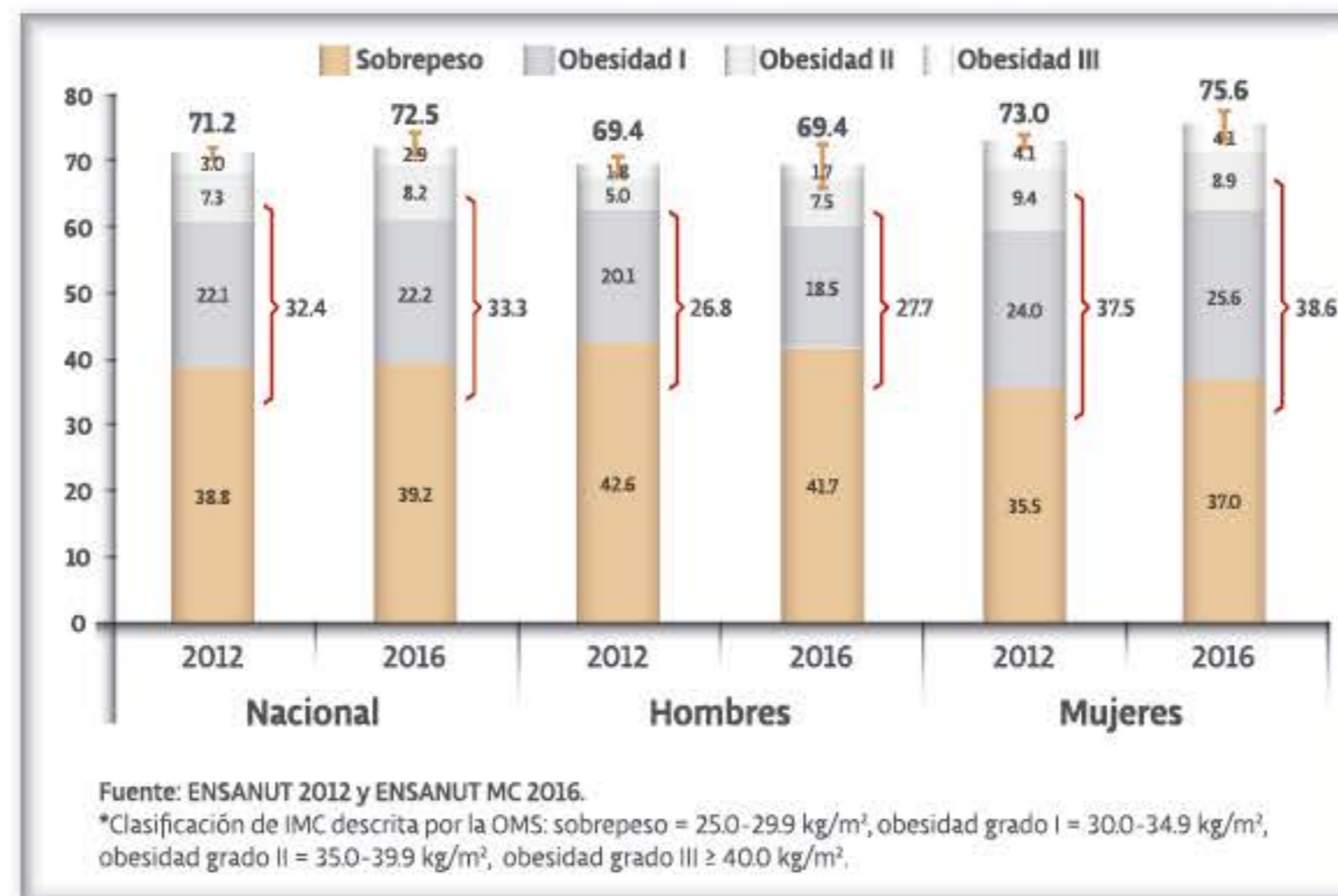
Adultos

Sobrepeso y obesidad

En adultos de 20 o más años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 72.5% en la ENSANUT 2016 (figura 1). Al categorizar por sexo en la ENSANUT 2016, se observa que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) es mayor en las mujeres (75.6%, IC 95% 73.5, 77.5)

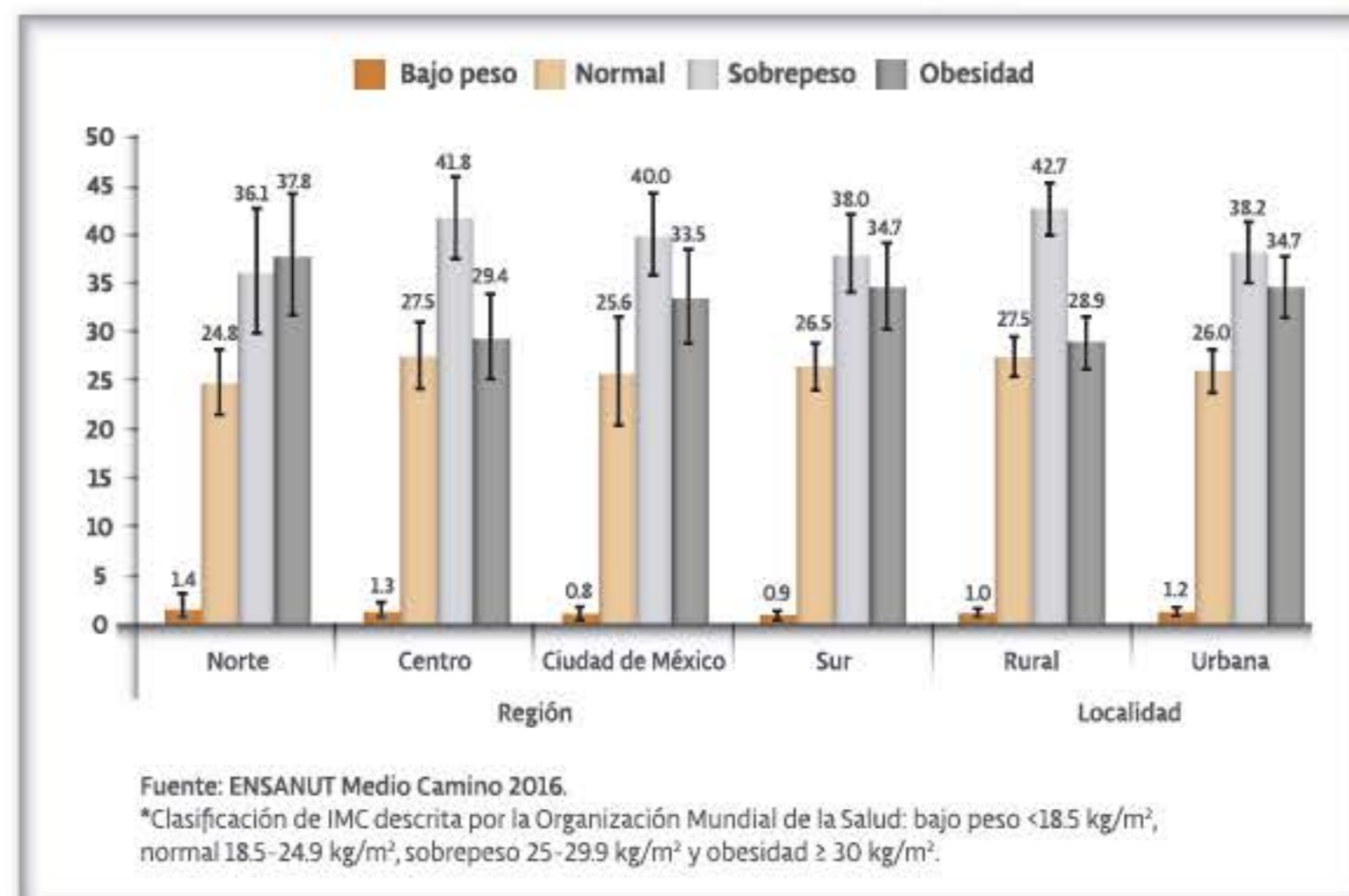
que en los hombres (69.4%, IC 95% 65.9, 72.6); y que la prevalencia de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) es también más alta en el sexo femenino (38.6%, IC 95% 36.1, 41.2) que en el masculino (27.7%, IC95% 23.7, 32.1). Asimismo, la categoría de obesidad mórbida (IMC ≥ 40.0 kg/m²) es 2.4 veces más alta en mujeres que en hombres⁴.

Figura 1.- Prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en población de 20 o más años, ENSANUT 2012 y ENSANUT 2016.



Por tipo de localidad, la prevalencia de sobrepeso fue 11.6% más alta en las localidades rurales que en las urbanas (figura 2), y la prevalencia de obesidad fue 16.8% más alta en las localidades urbanas que en las rurales⁴.

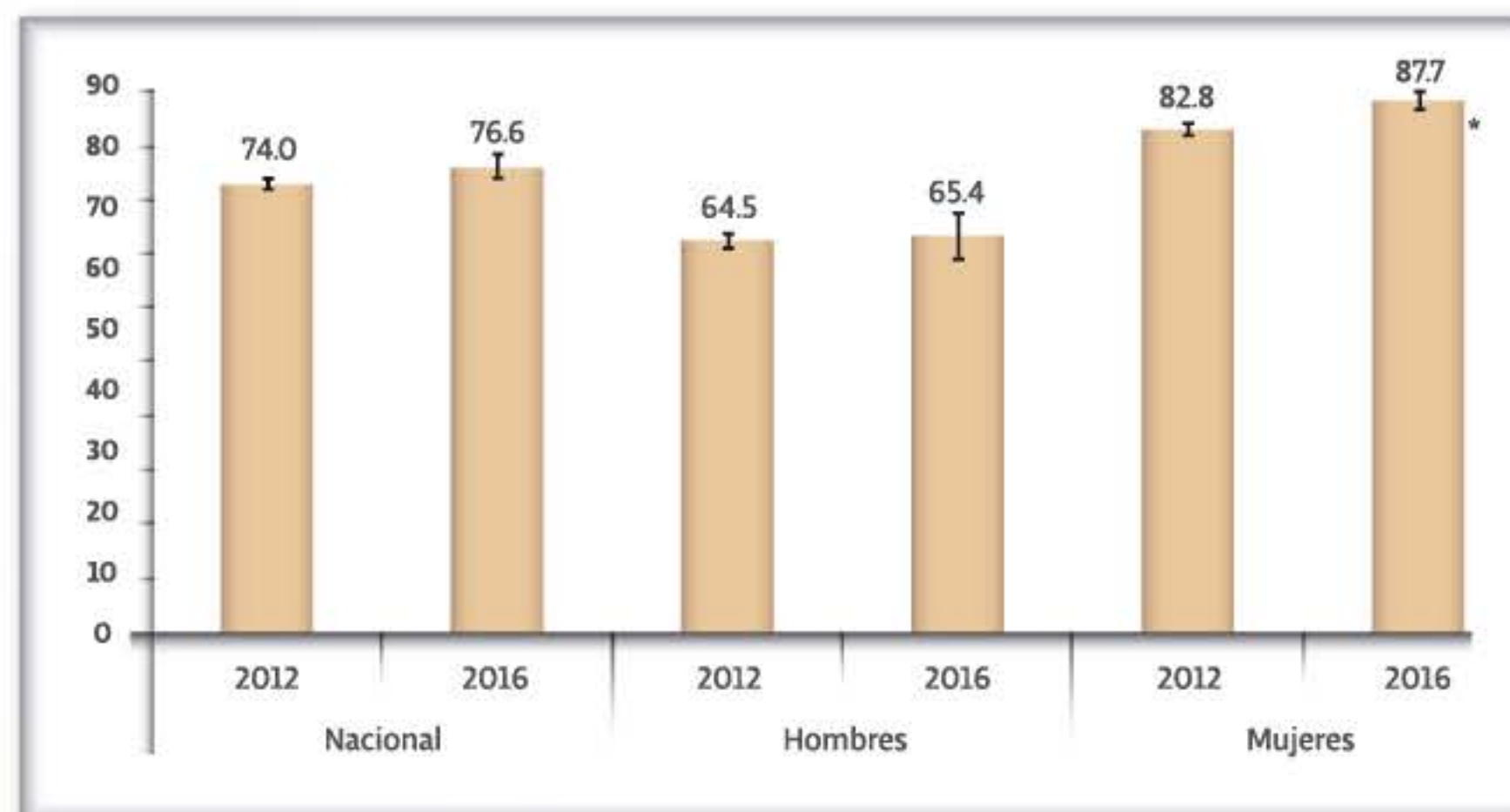
Figura 2.- Comparación de las categorías de IMC* en adultos de 20 o más años, de acuerdo con la región del país y tipo de localidad



Obesidad abdominal

La prevalencia de obesidad abdominal en adultos de 20 o más años es de 76.6%. Al categorizar por sexo, la prevalencia de obesidad abdominal en hombres es de 65.4% y de 87.7% en mujeres, al analizar las prevalencias por grupos de edad, se observa que, tanto en los hombres como en las mujeres, la prevalencia de obesidad abdominal es significativamente más alta en los grupos de 40 a 79 años que en el grupo de 20 a 29 años. En la figura 3, se observa la tendencia de la prevalencia de obesidad abdominal entre el año 2012 y 2016. En esta comparación solo hubo diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres de la ENSANUT 2012 (82.8%, IC95% 81.9, 83.7) y las mujeres de la ENSANUT 2016 (87.7%, IC95% 86.2, 89.0)⁴.

Figura 3.- Tendencia de obesidad abdominal en hombres de 20 o más años



3.- Índice de Masa Corporal

La OMS mide el sobrepeso y la obesidad a partir del cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura. El IMC constituye una medida poblacional útil y práctica, pues la forma de calcularlo no varía en función del sexo ni de la edad en la población adulta. No obstante, debe considerarse como una guía aproximativa, pues puede no corresponder al mismo grado de gordura en diferentes individuos. De aparente sencillez en el diagnóstico, el sobrepeso y la obesidad no son en realidad una afección fácil de determinar, ya que una persona puede tener un peso elevado junto con una importante musculatura, o bien tener un peso normal junto a niveles de grasa superiores a los

considerados como normales². El método más práctico en la clínica para medir esta grasa intraabdominal es mediante la medición de la circunferencia de la cintura (Tabla 1)⁵.

Tabla 1. Clasificación de obesidad por IMC y circunferencia de la cintura

IMC	Clasificación
<18.5	Peso bajo
18.5 – 24.9	Peso normal
25-29.9	Sobrepeso
30-34.9	Obesidad I
35-39.9	Obesidad II
>40	Obesidad III

Menos de 80 centímetros en la mujer y 94 centímetros en el hombre, no tiene riesgo a la salud⁵.

4.- Factores determinantes del sobrepeso y la obesidad

La obesidad y el sobrepeso son el resultado directo de un balance positivo y crónico de energía, es decir de una ingestión de energía superior al gasto energético. Sin embargo, las causas del balance positivo de energía son multifactoriales, operan a lo largo del curso de la vida y en distintos niveles del sistema económico, social, cultural y legal. Las causas inmediatas de la obesidad se refieren a una elevada ingestión y un bajo gasto de energía, mediados por la dieta y la actividad física en el trabajo, la recreación y el transporte. El balance energético está también modulado por factores fisiológicos, genéticos y epigenéticos. A su vez estas causas inmediatas son influenciadas por causas subyacentes como la alta disponibilidad y accesibilidad de alimentos con elevada densidad energética y bebidas azucaradas, el mercadeo masivo de alimentos procesados, los bajos precios relativos por caloría tanto de alimentos procesados con alta densidad energética como de bebidas con aporte calórico. Un factor subyacente reconocido es la pérdida de la cultura alimentaria tradicional, causada por diversas razones, incluyendo el tiempo limitado para la compra, selección y

preparación de alimentos, la disponibilidad y accesibilidad a alimentos con alto contenido energético y bajo costo, así como la publicidad de alimentos y bebidas procesados que ha acompañado el fenómeno de la globalización³.



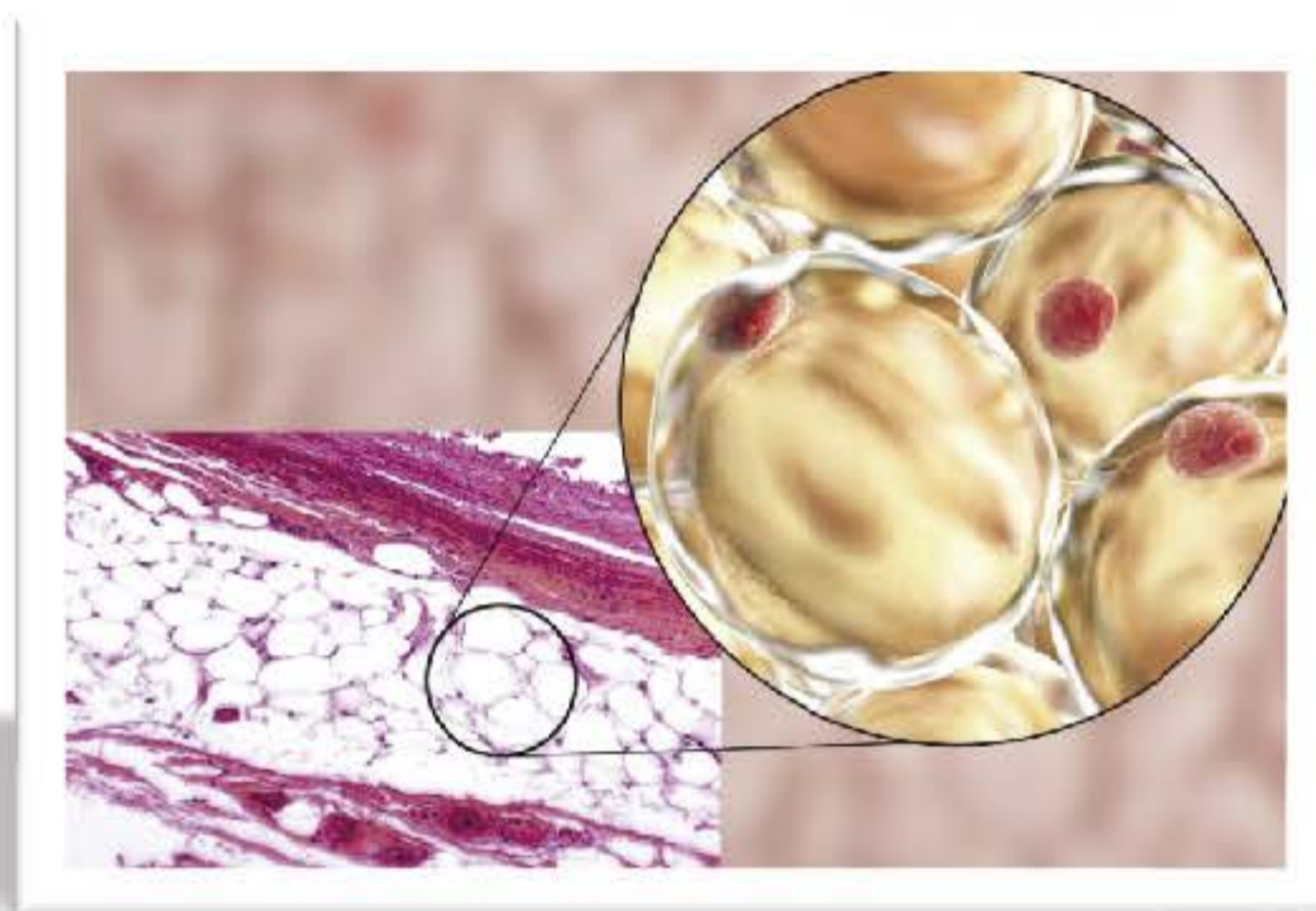
Se ha especulado también sobre la posible influencia de factores psicosociales en el consumo de dietas con alto aporte de energía. Es posible que la obesidad esté relacionada con factores psicológicos y con la respuesta del individuo a determinadas experiencias emocionales (negativas o positivas); por otro lado, la propia psicopatología conlleva a la pérdida de la estructura en la alimentación y al sedentarismo, con la subsecuente ganancia de peso, conformándose así un círculo vicioso³.

Otros factores subyacentes son los ambientes de la escuela, el trabajo, la comunidad, las ciudades y los hogares que promueven el sedentarismo y la inadecuada calidad y acceso a servicios de salud preventiva y a servicios de sanidad como la dotación de agua potable. A su vez, estas causas subyacentes derivan de causas básicas como la urbanización e industrialización, la globalización, los cambios en la dinámica familiar, cambios tecnológicos en la producción y procesamiento de alimentos, la alta influencia de los medios de comunicación masiva en el consumo de alimentos, los cambios tecnológicos en el trabajo, transporte y recreación, que disminuyen la demanda de gasto de energía, políticas agrícolas, fiscales (impuestos sobre los alimentos y subsidios) y de comercio exterior que favorecen la disponibilidad de alimentos y bebidas poco saludables, políticas educativas que no incluyen como tema central la promoción de la alimentación saludable, incluida en ésta el consumo regular de agua y la

actividad física y un marco legal que limita el papel rector del gobierno en materia de políticas nutricionales y de salud³.

5.- Fisiopatología de la obesidad

El adipocito es la principal célula del tejido adiposo y está especializada en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos en sus cuerpos lipídicos (siendo la única célula que no puede sufrir lipotoxicidad), y liberarlos en situaciones de necesidad energética. Además, desde su descubrimiento como célula endocrina se sabe que el adipocito desempeña un rol activo tanto en el equilibrio energético como en numerosos procesos fisiológicos y metabólicos⁶.



Aunque en la actualidad, al menos 600 factores bioactivos son considerados adipoquinas (citoquinas emitidas por el tejido adiposo), se desconocen en gran medida la función, modo de acción o señalización de muchas de las adipoquinas recientemente descubiertas. Con todo, leptina y adiponectina siguen siendo las adipoquinas más estudiadas actualmente, intentando avanzar en una comprensión más profunda de su desempeño a nivel general y en la obesidad. La obesidad ha sido asociada con una perturbación en el perfil secretor, tanto del tejido adiposo como del adipocito, observando así, una alteración en la relación leptina/adiponectina. Por tanto, en un contexto de lipo-inflamación se observa un aumento de los niveles séricos de leptina acompañados de una disminución de adiponectina que no se corresponde con los niveles de tejido graso. Si a esto le sumamos el papel inmuno-modulador que desempeña la

leptina, y el papel antiinflamatorio y sensibilizador de la insulina a nivel sistémico de la adiponectina, nos encontramos con un perfil secretor que puede explicar en parte las anomalías metabólicas asociadas a la obesidad, como un estado que conlleva inflamación de bajo grado. El tejido adiposo se compone de adipocitos y estroma (tejido conectivo reticular que confiere soporte a los adipocitos y a la vascularización e inervación), junto a numerosas células (macrófagos, células T, fibroblastos, preadipocitos, células mesenquimales, pericitos, etc.) que conforman el microambiente celular. Las células inmunes del tejido adiposo también tienen capacidad de secretar factores relacionados con la inflamación, circunstancia que será esencial para determinar el rol que tengan las alteraciones en dicho microambiente en el concierto metabólico, pasando de un perfil antiinflamatorio a inflamatorio. En este contexto se observa que en la obesidad la mayoría de las citoquinas de perfil proinflamatorio son emitidas por macrófagos M1 o “clásicamente activados” del tejido adiposo, los cuales encuentran muy aumentado su número por infiltración de monocitos circulantes atraídos por quimio-atrayentes y por proliferación local. Recientemente se ha sugerido que dicha proliferación local a partir de macrófagos residentes antecede a la infiltración, iniciando la acumulación de macrófagos en el tejido⁶.

El adipocito puede desarrollarse mediante dos procesos: por hipertrofia (aumentando su tamaño) y por hiperplasia (aumentando su número a partir de una célula precursora que pasa por una serie de pasos hasta diferenciarse a su último estadio, desde preadipocito a adipocito maduro). Tradicionalmente se ha considerado que un momento determinado en el crecimiento de un adipocito, al ir aumentando su volumen de grasa (hipertrofia), alcanzará un umbral de tamaño crítico en el que se dará un proceso de hiperplasia, estimulando a una célula precursora y generando así, una nueva célula adiposa⁶.

Actualmente se sabe que es un proceso fuertemente regulado por muchos factores y que la sola exposición a una dieta alta en grasa hace que las células precursoras comienzan a proliferar a nivel visceral sin la necesidad de una señal de los adipocitos hipertrofiados. Parece ser que una vez superado dicho tamaño umbral, el adipocito hipertrofiado presentará una disfunción en su actividad

caracterizada por disminución de la sensibilidad a la insulina, hipoxia, aumento de los parámetros de estrés intracelular, aumento de la autofagia y la apoptosis, así como la inflamación de los tejidos⁶.

Así se ha observado que, la hipertrofia en grandes adipocitos se ha relacionado con un aumento de la emisión de factores inflamatorios o alteración de la sensibilidad a la insulina, tanto en modelos animales como humanos. A su vez la grasa visceral se ha relacionado con mayor fuerza con efectos adversos que la periférica o subcutánea⁶.

6- Comorbilidades y complicaciones del sobrepeso y obesidad

Entre las comorbilidades asociadas al sobrepeso y obesidad, se distinguen aquellas dependientes de alteraciones metabólicas asociados a esta condición, como son entre otros la DT2, de la dislipidemia aterogénica, hígado graso y síndrome ovárico poliquístico. Otras comorbilidades dependen de los cambios físico-mecánicos del exceso de peso, como la hipoventilación, apnea nocturna y osteoartrosis, y por último no menos importantes, condiciones psicopatológicas dependientes del rechazo personal y social del sobrepeso⁷.

En la Tabla 2 se presentan las principales comorbilidades asociadas a la obesidad y sobrepeso, catalogadas en acuerdo al concepto anterior⁷.

Tabla 2.- Principales comorbilidades asociadas a obesidad y sobrepeso

Metabólicas	Mecánicas	Psico-sociales
DT2	Hipoventilación	Depresión
Hipertensión arterial	Apnea del sueño	Ansiedad
Dislipidemias	Miocardopatía	Alteraciones conductuales
Cardiovasculares	Insuficiencia cardiaca	Mayor riesgo a adicciones
Neoplasias	Osteoartrosis	Discriminación social
Colelitiasis		
Hígado graso		
Ovario poliquístico		

7.- Diagnóstico: Evaluación médica integral

La evaluación médica inicial tiene como objetivo identificar a los individuos con sobrepeso u obesidad, así como a aquellos en riesgo de padecerlos que se pueden beneficiar con la pérdida de peso. En el estudio de la población con sobrepeso y obesidad, la historia clínica es fundamental para investigar los hábitos de vida, de alimentación y de actividad física; evaluar el riesgo actual y futuro de comorbilidad; e investigar la disposición de cambios de comportamiento del paciente y de su familia. Al evaluar a los pacientes con sobrepeso y obesidad, se debe realizar una historia clínica específica para determinar la etiología de la obesidad; investigar la historia familiar de obesidad; los factores de riesgo cardiovascular; la comorbilidad asociada; los estilos de vida, con énfasis en el estado nutricional (frecuencia de ingesta de alimentos e historia dietética); y los hábitos de actividad física⁸.

Se recomienda documentar en el expediente la siguiente información: estatura, peso, IMC, circunferencia de la cintura, signos vitales, hábitos de actividad física y alimentaria, historia familiar de obesidad, antecedente de tabaquismo y/o alcoholismo, empleo de medicina alternativa y síntomas de apnea del sueño, enfermedad cardiovascular y articular. La historia clínica nutricional requiere identificar los factores de riesgo que causen obesidad y los hábitos alimentarios (tipo y horarios), de actividad física y las fallas de tratamientos previos de obesidad. La medición de la circunferencia abdominal es sencilla y válida para promover la salud e identificar a las personas en riesgo de enfermedad cardiovascular, trastornos del sueño y diabetes. Se debe medir la circunferencia abdominal y calcular el IMC para evaluar el riesgo de comorbilidad asociado con la obesidad. La valoración clínica del estado nutricional requiere la exploración física sistemática por órganos y aparatos, con el objetivo de evaluar el estado general y el tipo de distribución de la grasa corporal, así como para obtener medidas antropométricas básicas (peso, talla, perímetro braquial en el brazo izquierdo o no dominante, pliegues cutáneos, tricipital y subescapular izquierdos o del lado no dominante y circunferencias de cintura y cadera)⁸.

La medición conjunta de las circunferencias (antebrazo, cintura y cadera) y de los pliegues cutáneos (que miden el tejido adiposo a nivel subcutáneo) permite estimar las áreas muscular y grasa. Si bien la medición de los pliegues cutáneos es sencilla y solo requiere un plicómetro, sus inconvenientes son la variabilidad de la medida según el profesional que la realice, la dificultad para medir grandes pliegues, y que solo mide la grasa subcutánea y no la visceral⁸.

8.- Prevención primaria: alimentación y actividad física

Con el propósito de mantener una alimentación saludable, se aconseja lo siguiente:

- a) Consumir alimentos integrales (avena, frijol, lentejas, frutas y verduras, arroz integral).
- b) Consumir frutas y verduras.
- c) Evitar los alimentos fritos, las bebidas azucaradas, los dulces confitados con azúcares añadidos y las comidas “rápidas para llevar”.
- d) Prestar atención al tamaño de la porción de las comidas y los refrigerios, así como a la frecuencia con que se están consumiendo.
- e) Disminuir el consumo de las bebidas alcohólicas⁸.

La alimentación saludable y el ejercicio físico son más eficaces para controlar el peso y disminuir la circunferencia abdominal y el tejido adiposo visceral, en comparación con las intervenciones que se centran únicamente en el ejercicio físico. Con el fin de mejorar las funciones cardiorrespiratorias, musculares y la salud ósea, y reducir el riesgo de enfermedades no transmisibles, se recomienda que los niños y los jóvenes de cinco a 17 años acumulen por lo menos 60 minutos diarios de actividad física moderada o vigorosa, de preferencia de tipo aeróbica⁸.

Es conveniente incorporar, como mínimo tres veces por semana, actividades vigorosas que refuercen los músculos y los huesos. En los pacientes adultos, la realización de mayores niveles de actividad física reduce el riesgo de mortalidad prematura y de padecer enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular cerebral, hipertensión, cáncer de colón, cáncer de mama, DT2 y osteoporosis). En los adultos de 18 a 64 años se recomienda realizar por lo menos 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada o 75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa cada



semana. La actividad aeróbica se practicará en sesiones de 10 minutos de duración, como mínimo⁸.

9.- Tratamiento

Existe evidencia de que el tratamiento farmacológico produce pérdida modesta de peso y que su indicación debe ser individualizada, considerando el perfil riesgo-beneficio, las comorbilidades y los tratamientos asociados para evaluar los efectos secundarios y las interacciones. Debe ser reevaluado periódicamente y no utilizarse de forma indefinida. Se deben considerar como candidatos a tratamiento farmacológico los pacientes adultos con sobrepeso u obesidad que presenten comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria, apnea del sueño y enfermedad articular degenerativa. Es fundamental combinar el tratamiento farmacológico con una dieta hipocalórica, incremento en la actividad física y terapia conductual⁸. El tratamiento farmacológico debe ser utilizado bajo supervisión médica y en el contexto de una estrategia terapéutica a largo plazo⁸.

10.- Microbiot Fit: *Bifidobacterium animalis subs. lactis* CECT 8145 (BPL1)

10.1. Generalidades

Algunos estudios sugieren que la obesidad se acompaña de un estado de estrés oxidante crónico, el cual se ha propuesto como el punto de unión entre la obesidad y algunas comorbilidades asociadas tales como la resistencia insulínica y las patologías cardiovasculares. Por ello, en los últimos años también se están llevando a cabo diferentes investigaciones sobre el posible papel de la suplementación con diferentes antioxidantes dietéticos en la mejoría y prevención del sobrepeso y la obesidad⁹.

Por otra parte, el microbiota intestinal y los probióticos producen un efecto positivo para la salud regulando las funciones inmunológicas del individuo y protegiéndolo de infecciones y procesos de inflamación crónica. Hay estudios que señalan al microbiota intestinal como un nuevo factor que podría estar implicado en la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas a la obesidad. Por ello, la manipulación intencionada del microbiota intestinal a través de la dieta

se propone como una posible nueva herramienta para prevenir o modificar el riesgo de obesidad y, en particular, las enfermedades metabólicas asociadas a ésta. En este sentido, se han atribuido numerosos efectos beneficiosos a cepas de la especie *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* en relación con el tratamiento o prevención de sobrepeso y obesidad, así como con sus enfermedades asociadas⁹.

La cepa ***Bifidobacterium lactis* BPL1**, actúa modulando la expresión diferenciada de ciertos genes que inciden de forma positiva en la reducción de grasa corporal, lo cual hace especialmente efectiva a la cepa en el tratamiento y/o prevención del sobrepeso y/o la obesidad así como las enfermedades asociadas, tales como: síndrome metabólico, hipertensión, glucemia, inflamación, DT2, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, alteraciones hormonales, infertilidad⁹.

Tras su ingesta en mamíferos, la cepa actúa reduciendo la grasa corporal, el peso, el nivel de triglicéridos totales, el colesterol total, la glucosa, el factor TNF- α e incrementando la adiponectina. Adicionalmente, produce un aumento de la saciedad, tal y como se desprende de la reducción en los niveles de grelina, y aumenta la resistencia al estrés oxidativo, tal y como se demuestra a través de una reducción en la concentración de malondialdehído en mamíferos tratados con la cepa de la presente invención⁹.

El estudio transcriptómico de la cepa BPL1 de la presente invención muestra que su ingesta induce un incremento en rutas y procesos metabólicos relacionados con el metabolismo de carbohidratos (entre otros, fosforilación oxidativa y síntesis de ATP), el metabolismo del glutatión (reducción de los niveles de estrés oxidativo), la biosíntesis de cofactores y vitaminas, el metabolismo de lípidos, el metabolismo de nucleótidos, la glicosilación y el metabolismo de membrana. Además, tal y como se confirma a partir del estudio metabólico realizado con la cepa BPL1 de la presente invención y detallado en la parte de experimental de la memoria de patente, la ingesta de esta cepa induce una serie de cambios metabólicos relacionados con el metabolismo antioxidante y con el metabolismo de carbohidratos y nucleótidos. Se identifica el metabolismo del glutatión como una diana de la presente cepa para reducir los niveles de estrés

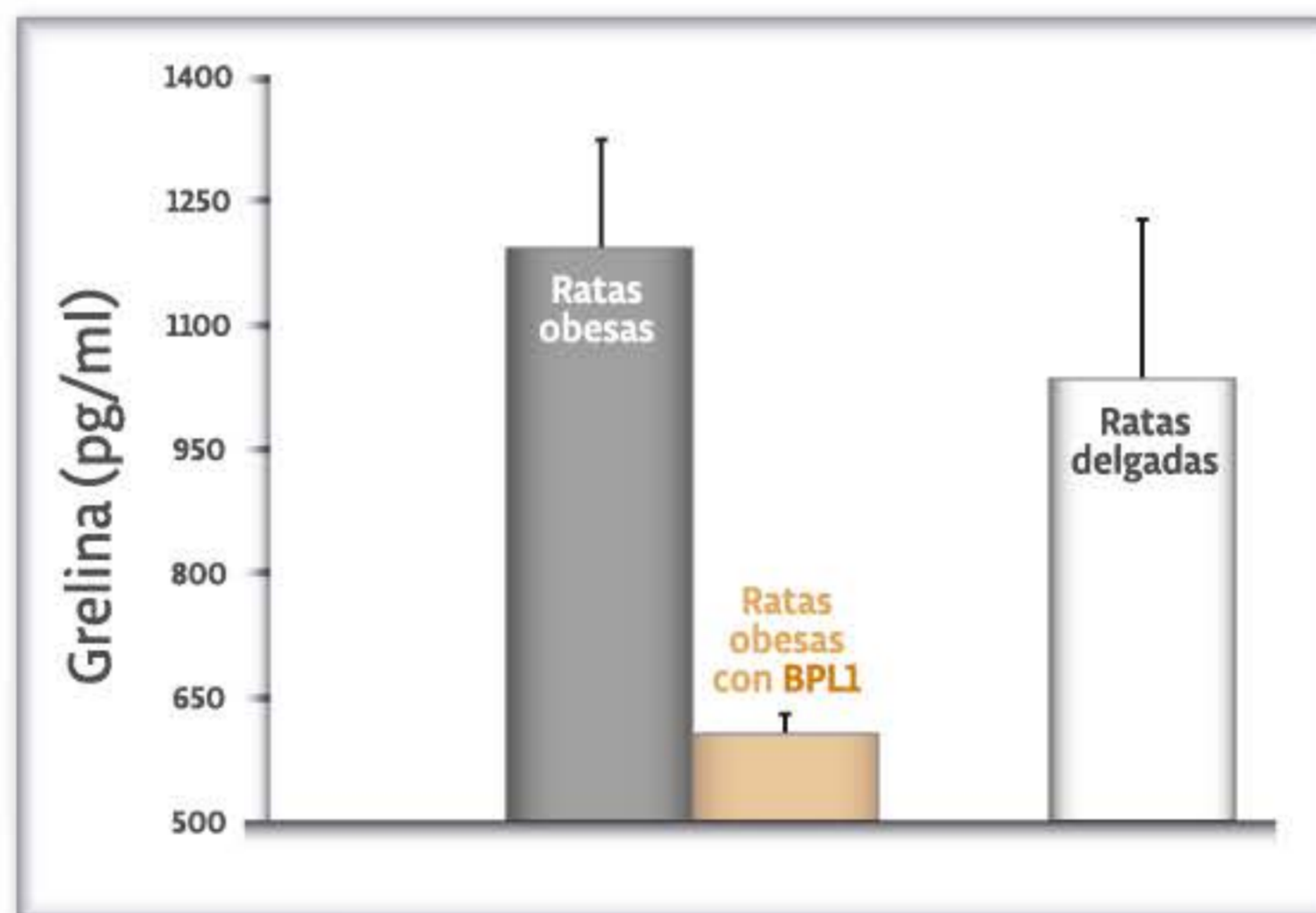


oxidativo y se destaca también un incremento en la actividad de la ruta de las pentosas fosfato y en la glicosilación, siendo también aparentes diversas alteraciones en el metabolismo del glucógeno, de los nucleótidos, de los lípidos y de los cofactores⁹.

Se ha conseguido identificar que la cepa BPL1 de la especie *Bifidobacterium lactis* posee actividades biológicas novedosas frente a otras cepas de la misma especie, que la hacen especialmente efectiva en el tratamiento y/o prevención del sobrepeso y/o la obesidad, así como de enfermedades causadas por y/o relacionadas con el sobrepeso y/o la obesidad⁹.

Otra de las actividades biológicas novedosas de la cepa, es la capacidad para inducir un aumento de saciedad tras su ingesta, disminuyendo los niveles de grelina (figura 4)⁹.

Figura 4.- Disminución de los niveles de grelina



Actualmente, la grelina es la única hormona circulante con potencial para aumentar o estimular el apetito y, en consecuencia, actúa como reguladora del hambre y del peso corporal. Es un neuropéptido gastrointestinal (ligando endógeno del receptor del secretagogo de la GH) aislado recientemente de la mucosa oxíntica producida principalmente en el estómago. Su concentración sanguínea depende de la dieta, la hiperglucemia, la adiposidad y la leptina. Se secreta 1-2 horas antes de la comida y su concentración disminuye drásticamente después de comer. Actúa en hipotálamo lateral y, teóricamente, inhibe la

secreción de citoquinas proinflamatorias y antagoniza a la leptina. La grelina, fisiológicamente, aumenta la secreción ácida gástrica y tiene otras funciones hormonales y cardiovasculares. Esta cepa es capaz de disminuir los niveles de grelina, induciendo un incremento de saciedad. Adicionalmente, actúa reduciendo el nivel de triglicéridos totales, colesterol, glucosa, factor TNF- α , e incrementando los niveles de adiponectina (figuras 5, 6, 7, 8, 9, respectivamente)⁹.

Figura 5.- Disminución de los niveles de triglicéridos

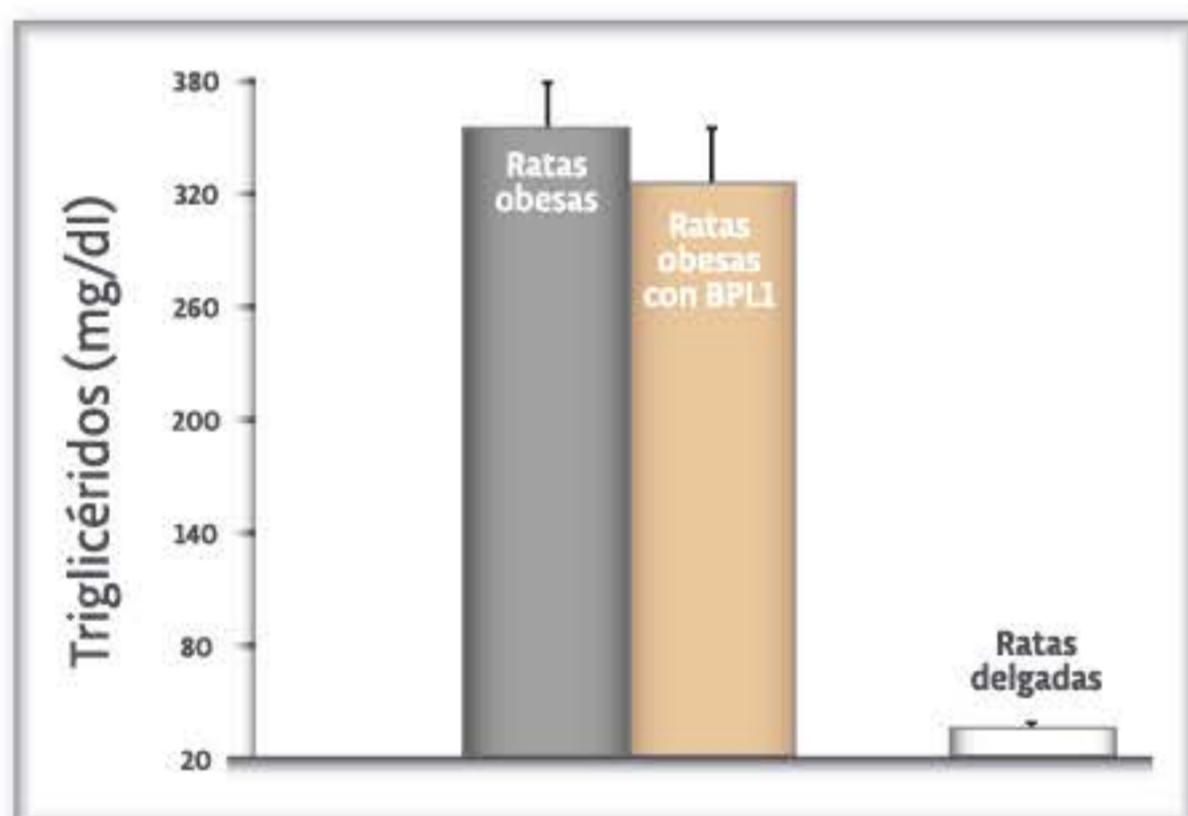


Figura 6.- Disminución de los niveles de colesterol

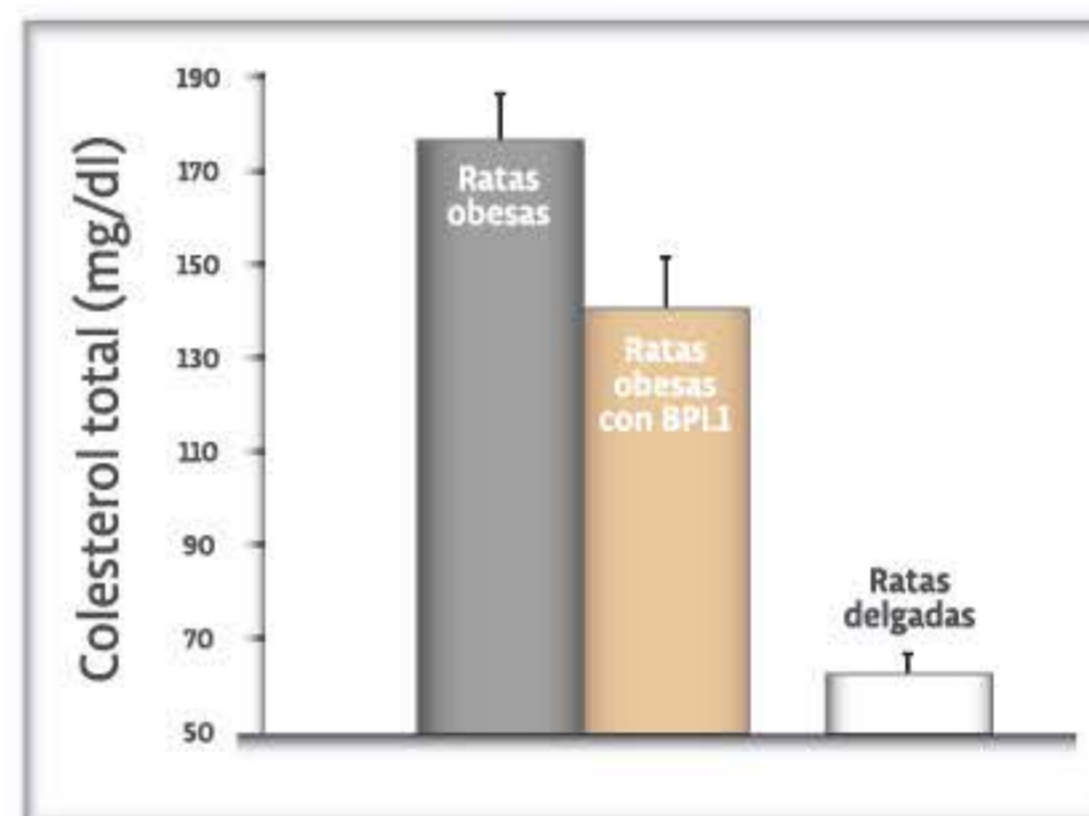


Figura 7.- Disminución de los niveles de glucosa

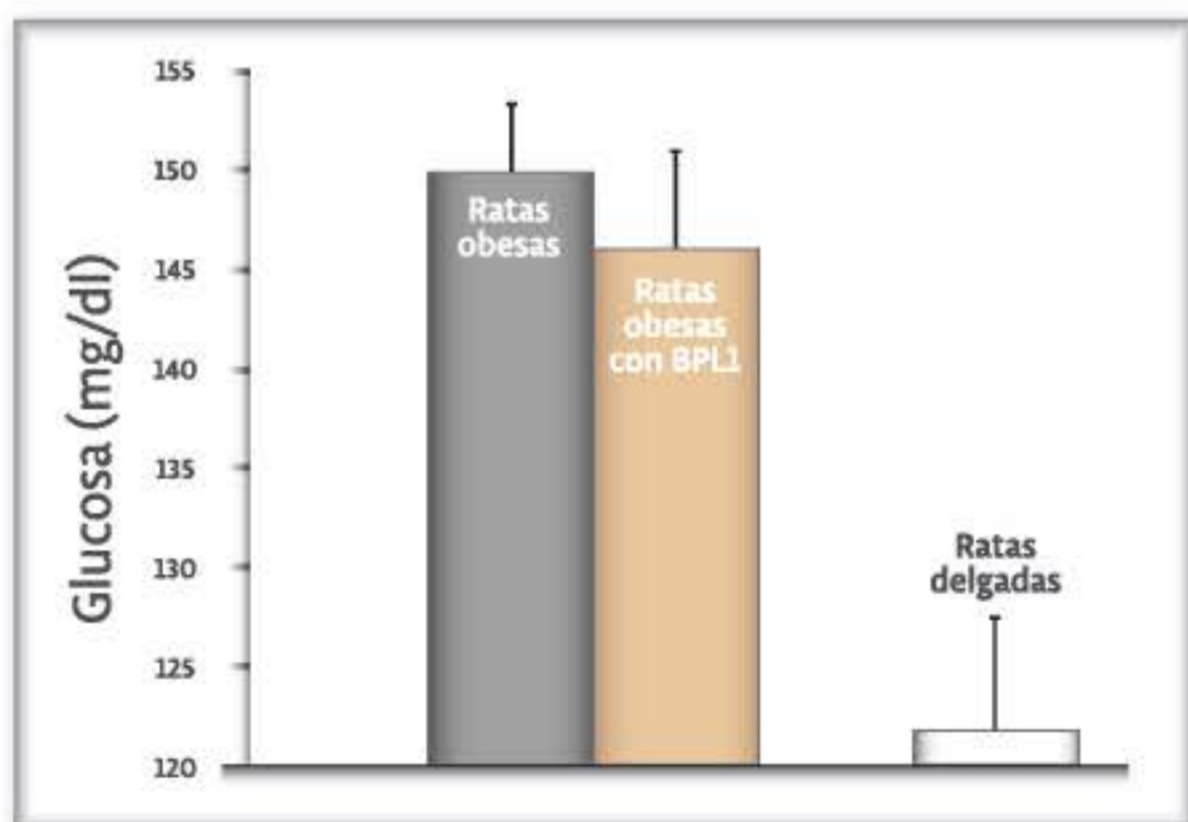


Figura 8.- Disminución de los niveles de TNF- α

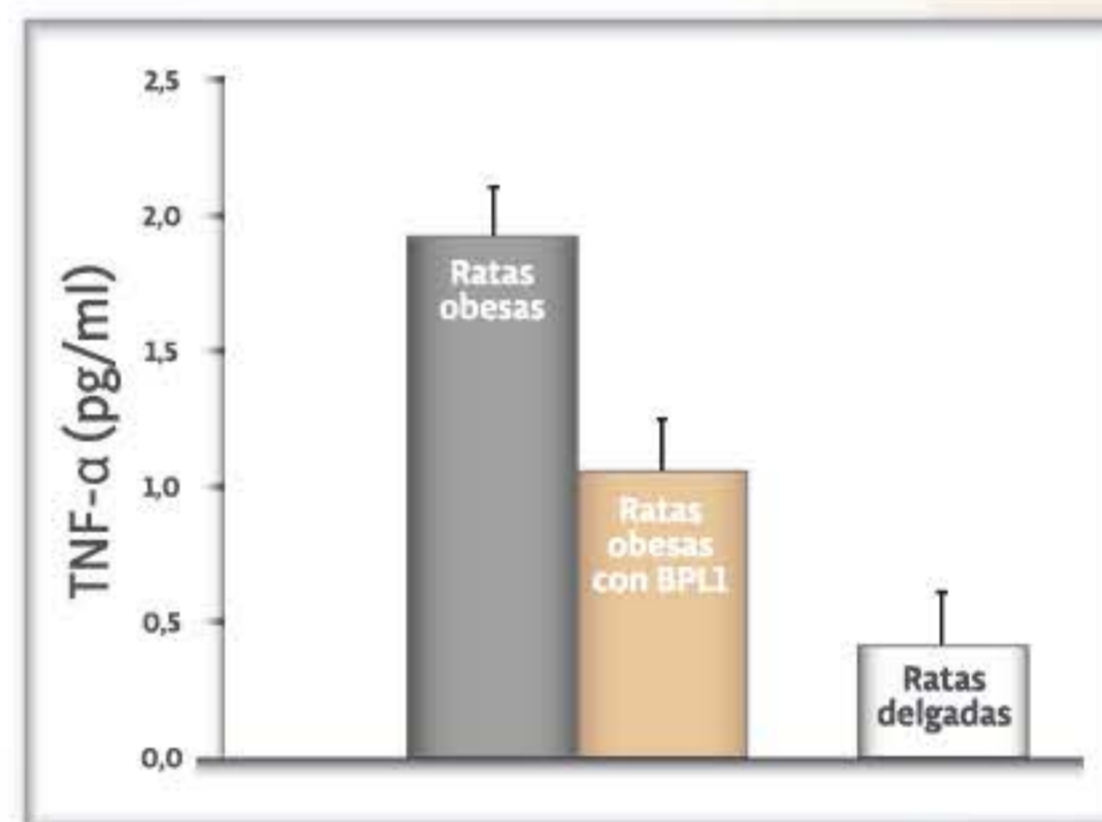
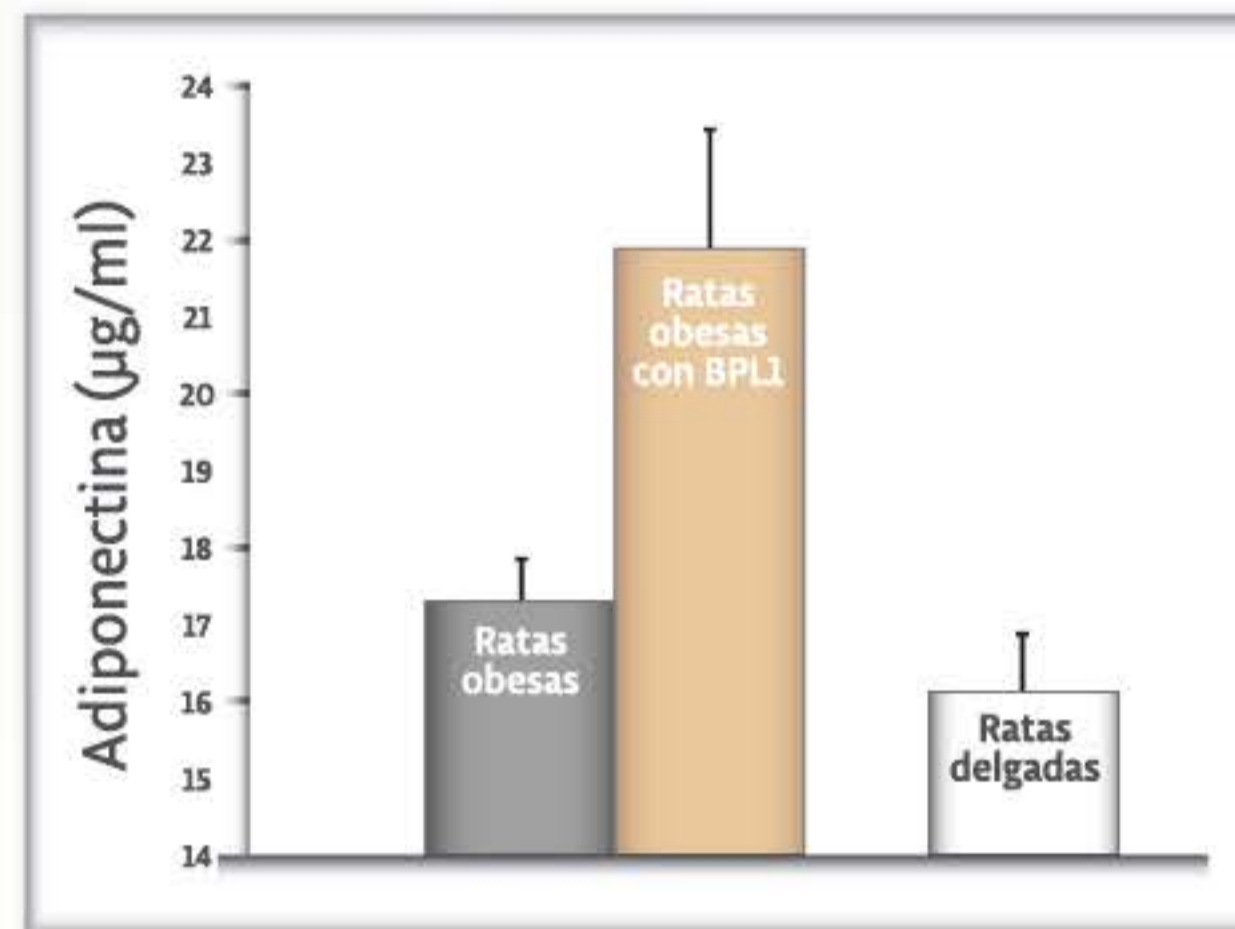
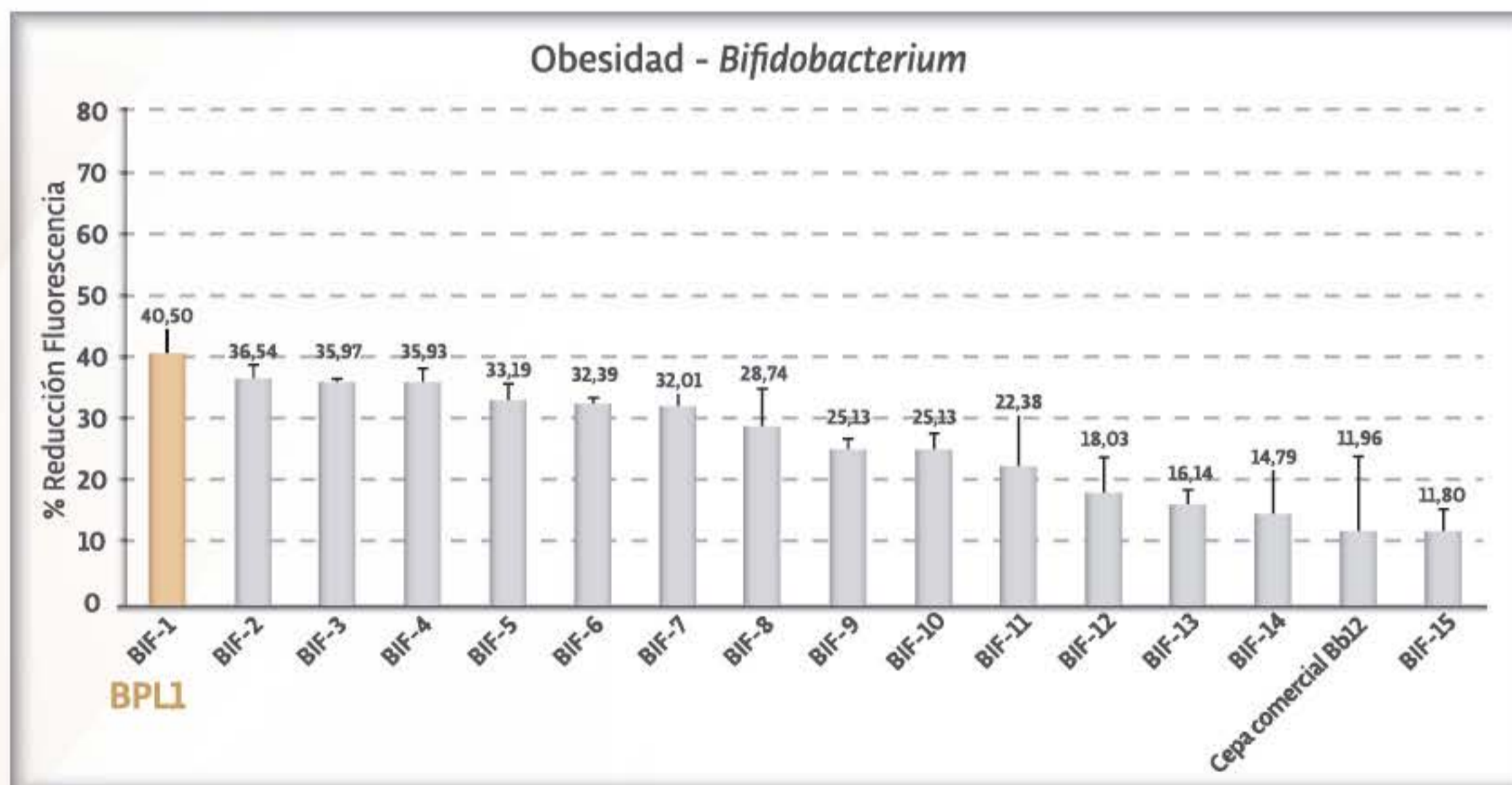


Figura 9.- Aumento en los niveles de adiponectina



De forma ventajosa, se ha podido constatar que los niveles de reducción de grasa corporal alcanzados por la cepa **BPL1** son sorprendentemente superiores a los niveles alcanzados a través de otras cepas del género *Bifidobacterium* y, en especial, con respecto a la cepa comercial perteneciente a la misma especie denominada *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 (figura 10)⁹.

Figura 10.- Escrutinio de cepas del género *Bifidobacterium*



10.2. Indicación

La nueva cepa de la especie *Bifidobacterium lactis* BPL1, sus sobrenadantes y/o cultivo, así como extractos y/o compuestos bioactivos liberados por la cepa, que, incorporados a formulaciones alimentarias y/o farmacéuticas, inducen saciedad, reducen el apetito, la grasa corporal y el riesgo cardiovascular,

provocan pérdida de peso, tienen actividad antioxidante y antiinflamatoria y, en consecuencia, tienen aplicación en el tratamiento y/o prevención de sobrepeso y/o obesidad y/o sus enfermedades asociadas⁹.

10.3. Mecanismo de acción

El estudio transcriptómica muestra que la ingesta de la cepa induce un incremento en rutas y procesos metabólicos relacionados con el metabolismo de carbohidratos (entre otros, la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP), el metabolismo del glutatión (reducción de los niveles de estrés oxidativo), la biosíntesis de cofactores y vitaminas, el metabolismo de lípidos, el metabolismo de nucleótidos, la glicosilación y el metabolismo de membrana. Además, tal y como se confirma a partir del estudio metabólico realizado y detallado en la parte experimental, la ingesta de esta cepa induce una serie de cambios metabólicos relacionados con el metabolismo antioxidante y con el metabolismo de carbohidratos y de nucleótidos. Se identifica el metabolismo del glutatión como una diana de la presente cepa para reducir los niveles de estrés oxidativo y se destaca también un incremento en la actividad de la ruta de las pentosas fosfato y en la glicosilación, siendo también aparentes, diversas alteraciones en el metabolismo del glucógeno, de los nucleótidos, de los lípidos y de los cofactores. Dichos cambios metabólicos confirman las actividades biológicas de reducción de grasa corporal y protección frente a estrés oxidativo inducidas por esta cepa⁹.

10.4. Evidencia científica.

Los avances recientes en la tecnología de secuenciación han demostrado la complejidad de la microbiota dentro de meta organismos y cómo la modulación de los microbiomas afecta la salud. Sobre la base de dicha información, las estrategias terapéuticas pueden diseñarse para prevenir diferentes trastornos. Entre ellas, la obesidad es un problema de salud pública importante que afecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo, y no se limita a los países desarrollados sino también a los países en desarrollo. Además, la obesidad es perjudicial para la calidad de vida en su conjunto e implica altos costos de salud como consecuencia de sus comorbilidades asociadas¹⁰.



Es el resultado de un desequilibrio a largo plazo entre la ingesta y el gasto de energía; sin embargo, los mecanismos que subyacen a la obesidad parecen ir más allá de la creencia de una ingesta calórica y los factores del estilo de vida. Se está haciendo evidente que la genética, el medio ambiente, la dieta y el estilo de vida, y la inflamación sistémica y del tejido adiposo juegan un papel importante en el desarrollo de esta patología. En los últimos años, se propusieron cambios microbianos en el intestino humano como una posible causa de obesidad¹⁰.

Los estudios en ratones han encontrado una mayor abundancia de *Firmicutes* en ratones obesos y en aquellos alimentados con dietas occidentales, concomitante con una disminución en la abundancia de *Bacteroidetes*. Dentro de los *Firmicutes*, la clase *Mollicutes* fue la más común en ratones obesos. Estudios en humanos encontraron relaciones variables de *Firmicutes/Bacteroidetes* en individuos obesos. Algunos apoyan el hallazgo de una alta proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes*, y algunos no encontraron ninguna correlación entre el índice de masa corporal y la relación de *Firmicutes/Bacteroidetes*¹⁰.

Algunas cepas probióticas de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* tienen efectos antiobesidad en diferentes modelos de ratones con obesidad inducida. En todos estos casos, los mecanismos de acción solo se describen parcialmente, pero parecen estar relacionados con el metabolismo de las grasas y la sensibilidad a la insulina. Inflamación y adherencia de la mucosa intestinal¹⁰.

Estudios realizados en el nemátodo *C. elegans*.

El **nemátodo *Caenorhabditis elegans*** es un organismo modelo utilizado para estudiar los trastornos metabólicos humanos, y se ha convertido en una herramienta poderosa para estudiar la obesidad. Su dieta bacteriana proporciona un modelo trazable genético y relativamente simple para estudiar los efectos de los nutrientes. Este nemátodo almacena lípidos en células hipodérmicas e intestinales, fáciles de detectar mediante tinción. Además, algunos genes involucrados en la síntesis, degradación y transporte de las grasas se conservan en los mamíferos y se han identificado con RNAi. En consecuencia, los estudios que utilizan *C. elegans* han explorado su uso para evaluar posibles terapias para

la obesidad, explorar los mecanismos detrás de las mutaciones de un solo gen relacionadas con la obesidad y definir los detalles mecanísticos del metabolismo de las grasas¹⁰.

En este estudio, se utilizó *C. elegans* para detectar una colección de bacterias para buscar una cepa con propiedades reductoras de grasa. Las cepas se aislaron de las heces de bebés sanos alimentados con leche materna. Hay informes anteriores de que la leche materna (HM) ayuda a evitar el rápido aumento de peso infantil y la obesidad en la vida posterior. Por lo tanto, la investigación muestra, por un lado, un efecto protector de la lactancia materna contra el riesgo de obesidad y, por otro lado, una correlación positiva entre el rápido aumento de peso y el riesgo de obesidad. Se encontró que un *Bifidobacterium lactis* **BPL1**, tiene una fuerte capacidad de reducción de grasa en el nemátodo, ya sea solo o en leche fermentada. Además, esta cepa modula el metabolismo de los lípidos, la respuesta antioxidante y el comportamiento de alimentación en *C. elegans*. Estos hallazgos resaltan el potencial de la BPL1 de *Bifidobacterium* como un probiótico adecuado para suplementos dietéticos o formulaciones de alimentos para ayudar a reducir la grasa corporal¹⁰.

La Figura 11 muestra el porcentaje de **reducción de la fluorescencia** (reducción de la grasa) obtenida en *C. elegans* alimentados con las diferentes cepas de *Lactobacillus* (LAC-1 → LAC-23) en comparación con los nemátodos alimentados con control (NGM). Los porcentajes observados en la reducción de la fluorescencia oscilaron entre el 11.1 y el 32.4%. La tensión más efectiva fue LAC-1, reduciendo la fluorescencia en un 32.4%. Más interesante aún, la actividad en la reducción de grasa corporal fue mayor para las cepas de *Bifidobacterium* (BIF-1 → BIF-15), con una reducción de la fluorescencia entre 11.8 y 40.5%. **BIF-1 (BPL1) fue la cepa más efectiva de *Bifidobacterium* en la reducción de la fluorescencia (40.5% de la reducción de la grasa corporal) (Figura 12)¹⁰.**

Figura 11.- Reducción de grasa corporal respecto a *C. elegans* (N2; cepa salvaje) y mutantes.

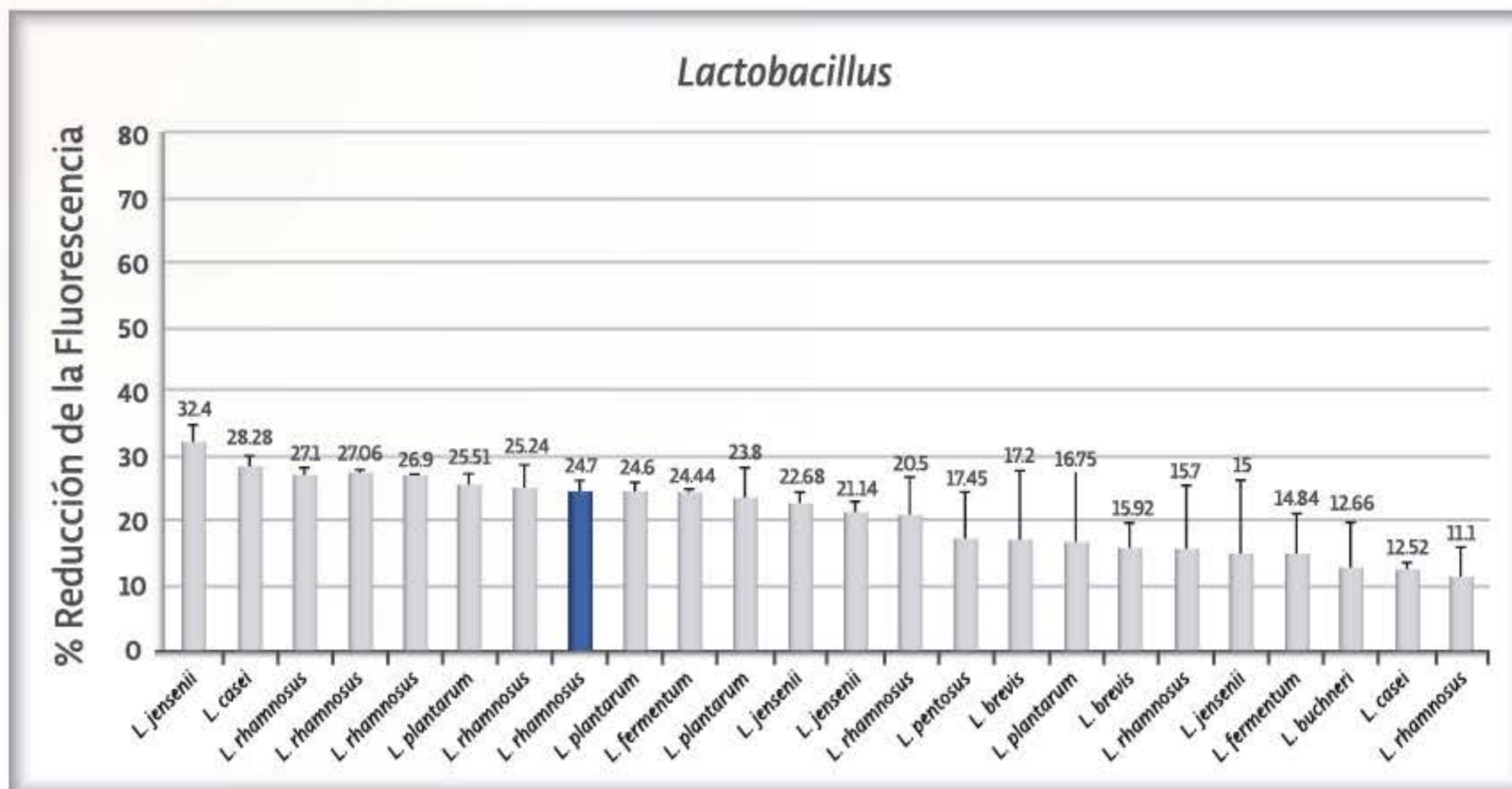
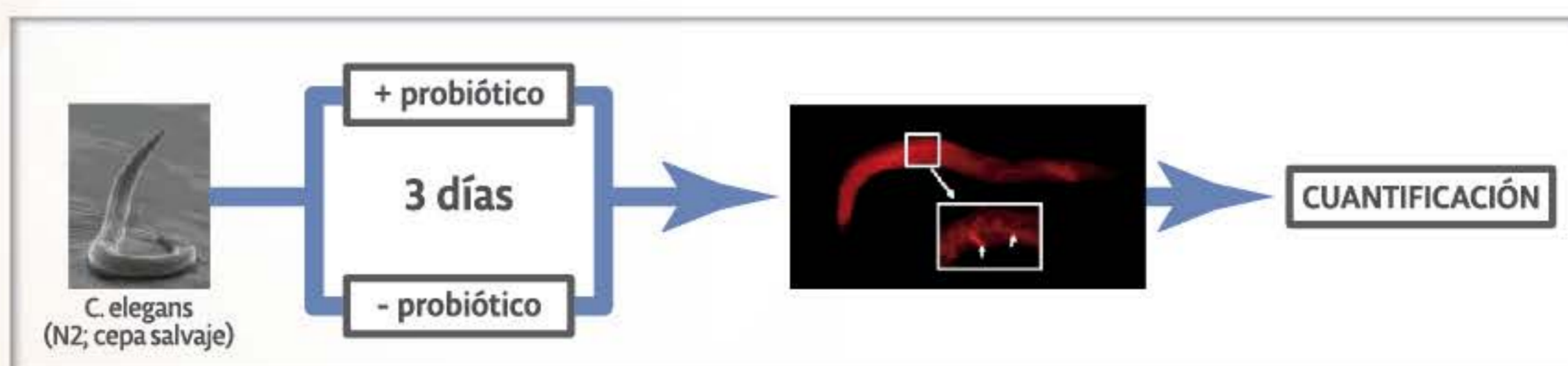
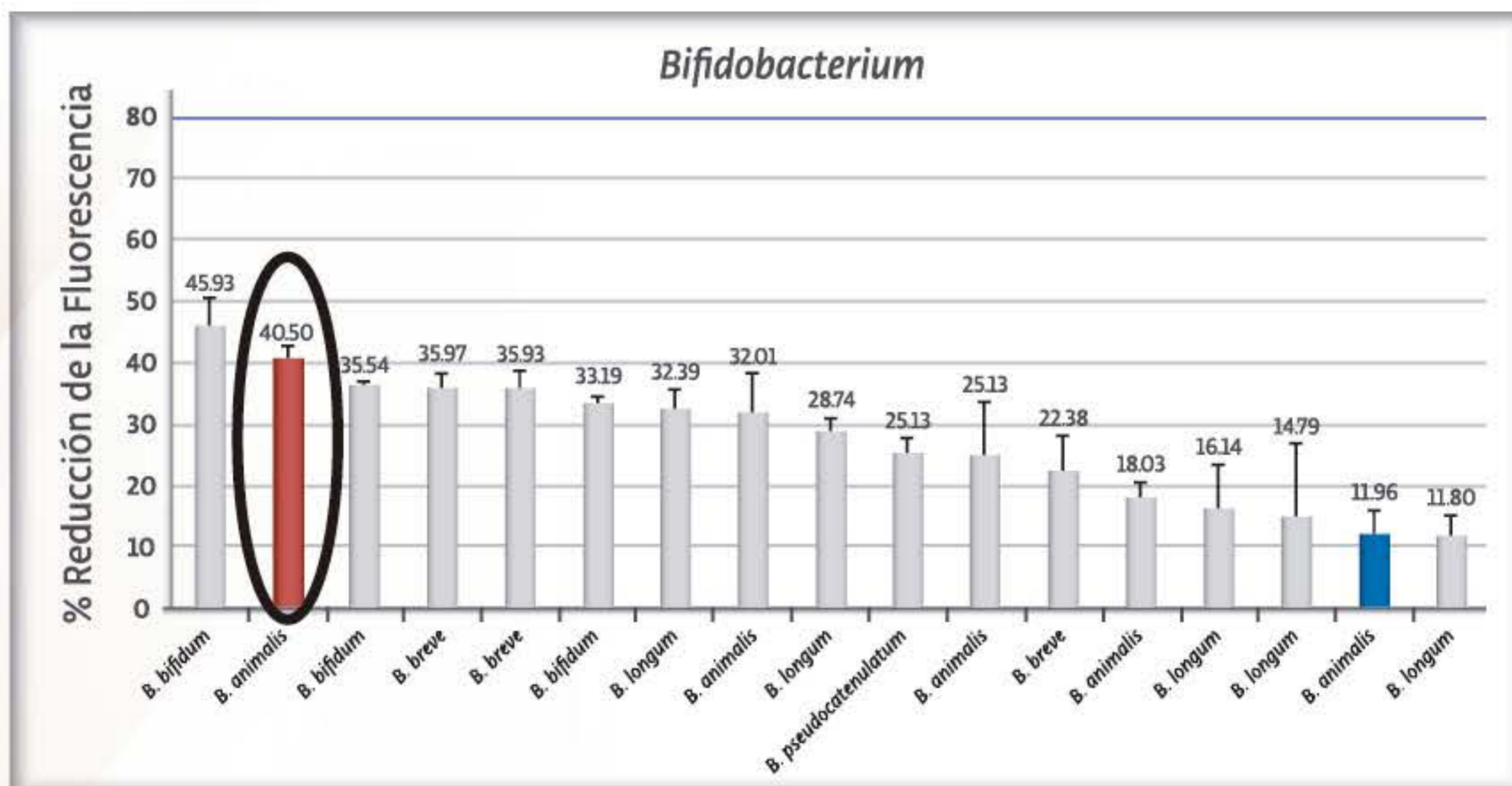
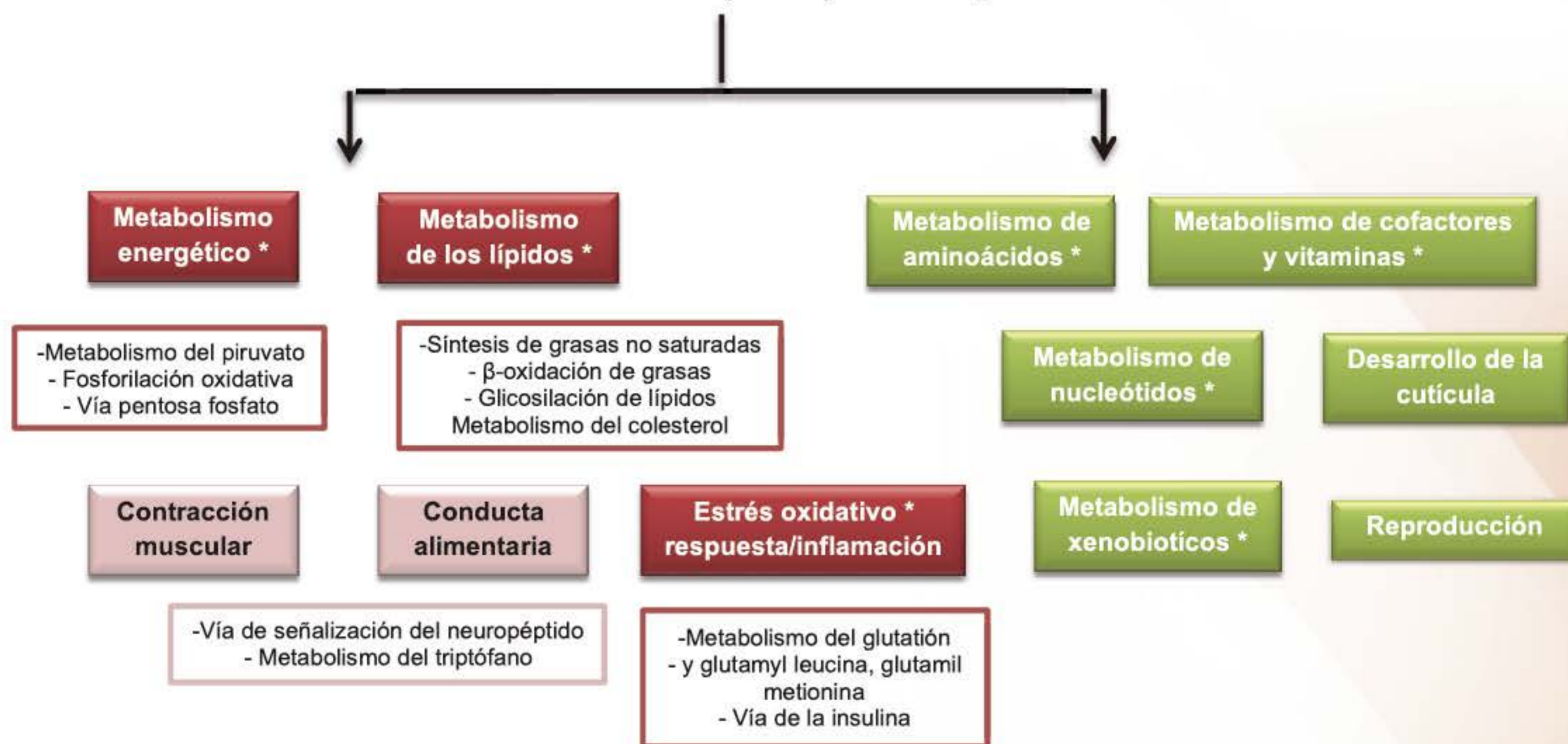


Figura 12.- Reducción de grasa corporal respecto a *C. elegans* (N2; cepa salvaje) y mutantes.



En resumen, este estudio describe por primera vez un nuevo *Bifidobacterium. lactis* **BPL1**, que es capaz de reducir la grasa corporal y los triglicéridos en *C. elegans*. El probiótico también ejerce actividad antioxidante y antiinflamatoria en el nemátodo al promover un aumento en la defensa del estrés oxidativo. Esto podría interpretarse como una consecuencia de respuestas adaptativas, comúnmente definidas como mitohormesis. A este respecto, estudios adicionales de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en nemátodos alimentados con el probiótico ayudarían a apoyar esta hipótesis. Además, se encontró una buena correlación en los datos tanto de la transcriptómica como de la metabolómica en nemátodos alimentados con *Bifidobacterium. lactis* **BPL1**, lo que sugiere un mecanismo regulador del probiótico basado en diferentes objetivos moleculares (Figura 13)¹⁰.

Figura 13.- Mecanismos regulatorios de *Bifidobacterium animalis* sbp. *lactis* CECT 8145 (BPL1) en *C. elegans*



En rojo: mecanismos relacionados con la obesidad
En verde: Otros mecanismos

Por lo tanto, la energía y el metabolismo de los lípidos, así como el comportamiento de alimentación y la respuesta al estrés oxidativo, son los principales mecanismos moleculares modulados por esta cepa. Además, la actividad de reducción de grasa de la cepa de *Bifidobacterium* se mantiene cuando se agrega a una matriz alimenticia, como los yogures fermentados. Los datos apoyan el uso potencial de las cepas probióticas como suplemento o ingrediente para controlar la reducción de grasa¹⁰.

Estudios realizados en animales de experimentación (ratas)

Las **ratas Zucker** son el modelo experimental de obesidad genética más conocido y más ampliamente utilizado. En comparación con sus homólogos magros, las ratas Zucker presentan una mutación en el receptor de leptina, que es la base molecular de su fenotipo característico¹¹.



Las ratas Zucker también se caracterizan por un aumento de la expresión de grelina, tanto a nivel periférico como central. Presentan dislipidemia, intolerancia leve a la glucosa e hiperinsulinemia, alteraciones similares a las del síndrome metabólico en el humano. De hecho, también pueden considerarse un modelo resistente a la insulina, mientras que las ratas magras Zucker muestran tolerancia normal a la glucosa y son sensibles a la insulina y normo insulinémicas¹¹.

El colesterol total en plasma, el colesterol HDL y los triglicéridos fueron mayores en los animales obesos que en los magros, pero no se encontraron

diferencias en estas mediciones entre el grupo control Zücker y el grupo tratado Zücker. Sin embargo, la proporción de colesterol total / colesterol HDL fue claramente menor en las ratas obesas que recibieron tratamiento diario con *B. animalis subsp. lactis* CECT 8145 (BPL1), que en las ratas obesas control¹¹.

En conclusión, se demuestra que el desarrollo de la obesidad en ratas obesas Zücker puede atenuarse mediante el tratamiento diario de estos animales con *B. animalis subsp. lactis* CECT 8145 (BPL1). También se concluye que esta cepa bacteriana atenúa claramente la proporción de colesterol total / colesterol HDL en ratas obesas. Además, la cepa bacteriana mencionada mejora el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio relacionado con la obesidad de las ratas Zücker. Adicionalmente, causa una disminución muy importante en los niveles de grelina en plasma en las ratas Zücker, lo que puede justificar su disminución en la ingesta de alimentos¹¹.

Estudios realizados en seres humanos

Los efectos del probiótico *Bifidobacterium lactis* **BPL1** (Ba8145) se investigaron sobre biomarcadores antropométricos de adiposidad¹². El estudio se describe a continuación.

Diseño

Ensayo aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo con individuos con obesidad abdominal. Pacientes >18 años, circunferencia abdominal de ≥ 102 cm para hombres ≥ 88 mujeres. 126 sujetos, 43 hombres y 83 mujeres¹².

Se administró 1 cápsula / día con 10^{10} UFC de BPL1, o placebo (maltodextrina) durante 3 meses.

➤ Metodología

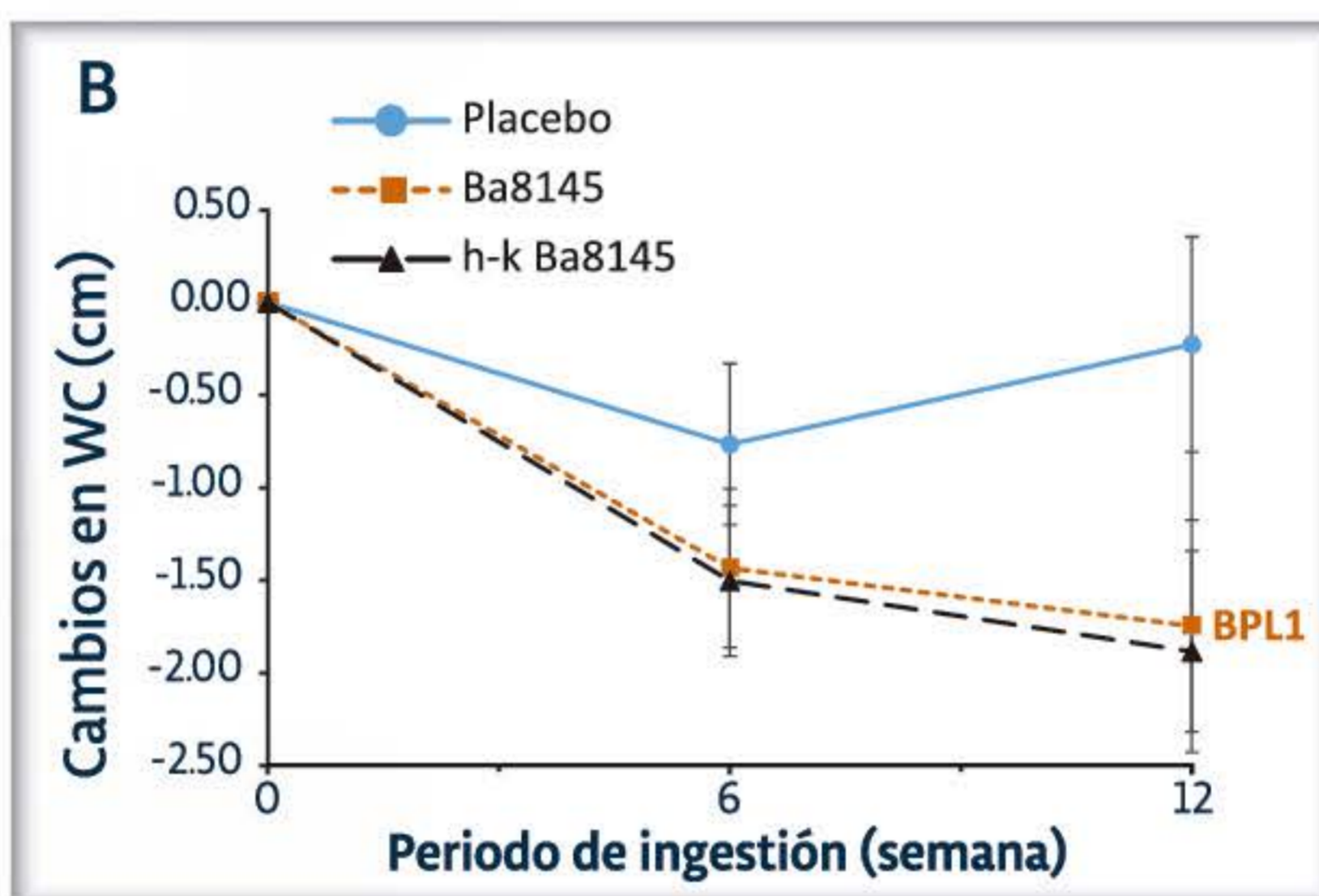
Cuarenta pacientes recibieron placebo, 42 recibieron la cepa BPL1. No hubo diferencias respecto a características basales. La dieta y actividad física similar en los grupos.



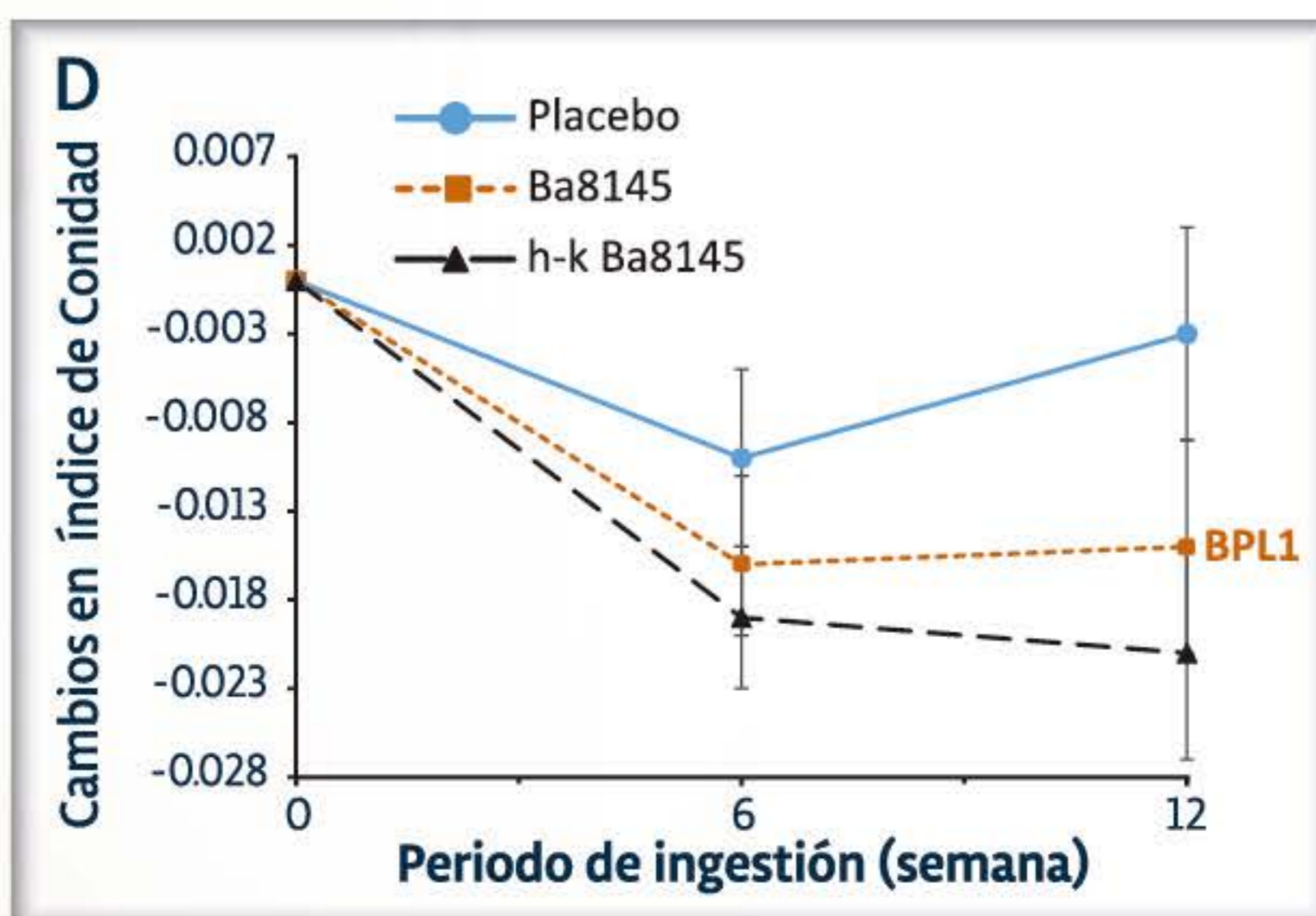
Resultados

82 sujetos recibieron intervención asignada en los grupos de placebo (n = 40), BPL1 (n = 42). El tratamiento con BPL1 disminuyó el área de grasa visceral, el IMC en comparación con el grupo de placebo (p <0.05). Adicional a estos beneficios, disminuyó la circunferencia de cintura (WC) en **-1.75cm**, la proporción de cintura/talla (WHtR) y el índice de conicidad (IC) (P <0.05) en **-3.66cm²** en comparación con la basal¹².

Circunferencia de cintura (WC) - 1.75 cm



Área de grasa abdominal (índice de conicidad) - 3.66 cm²



10.5. Seguridad y tolerabilidad

No se han reportado efectos secundarios tras la ingesta de este probiótico.

10.6. Fórmula

Cápsulas

Cantidades por dosis: Una cápsula de 180 mg.

Ingrediente	Cantidad por cápsula	Unidad
	Principio activo	
<i>Bifidobacterium lactis</i> BPL1 equivalente a 1×10^{10}	50	mg
	Otros aditivos	
Oligofruktuosa (Raftilosa)	25	mg
Inulina (Raftilina)	99	mg
Dióxido de silicio	6	mg
Peso total	180	mg

10.7. Presentación

Bote con 15 Cápsulas.



10.8. Administración y dosis

Oral, 1 cápsula al día durante 3 meses a partir de los 5 años.

11.- Puntos clave

- Consumo de *Bifidobacterium lactis* BPL1 mejora los biomarcadores antropométricos de adiposidad.
- Tal y como se confirma a partir del estudio metabolómico realizado y detallado en la parte experimental, la ingesta de esta cepa induce una serie de cambios metabólicos relacionados con el metabolismo antioxidante y con el metabolismo de carbohidratos y de nucleótidos.
- Dichos cambios metabolómicos confirman las actividades biológicas de reducción de grasa corporal y protección frente a estrés oxidativo inducidas por esta cepa.
- Adicionalmente, hay un aumento del género *Akkermansia* como posible mecanismo involucrado.
- El estudio apoya el uso del probiótico *Bifidobacterium lactis* BPL1 como una estrategia complementaria en el manejo de la obesidad.
- Actualmente se están corriendo varios estudios en diferentes países y se llevara cabo un estudio en población pediátrica en México.

12.- Conclusión

En México, el sobrepeso y la obesidad representan un grave problema de salud pública, dada su gran prevalencia, sus consecuencias y su asociación con las principales causas de mortalidad. Este escenario obliga a planear e implementar estrategias y líneas de acción costo-efectivas, dirigidas a la prevención y el control de la obesidad del niño, el adolescente y el adulto. La experiencia global indica que la atención correcta de la obesidad y el sobrepeso requiere formular y coordinar estrategias multisectoriales integrales y eficientes que permitan potenciar los factores de protección hacia la salud, particularmente para modificar el comportamiento individual, familiar y comunitario. Es improbable que una intervención aislada pueda modificar la incidencia o la evolución natural del sobrepeso y la obesidad, por lo que se requiere planear e implementar intervenciones multisectoriales orientadas a nuestro contexto nacional. El uso de indicadores como el IMC y la medición de la circunferencia de cintura representan estrategias de detección clínica que nos permiten una adecuada clasificación de la gravedad de la enfermedad y del riesgo asociada a esta, para establecer así medidas de prevención o de manejo tanto de la obesidad como de sus enfermedades asociadas, especialmente en las poblaciones genéticamente susceptibles. Por otra parte, la promoción de actividad física moderada o vigorosa y la disminución de estilos de vida sedentarios, junto con el fomento de una dieta saludable, son acciones indispensables para la prevención y el control del sobrepeso y la obesidad en la infancia, la adolescencia y, por consiguiente, del riesgo de enfermedades crónicas en la juventud y la edad adulta¹.



13.- Glosario

1.- **Adipoquinas:** citoquinas emitidas por el tejido adiposo.

2.- **Caenorhabditis elegans:** es una especie de nematodo de la familia Rhabditidae que mide aproximadamente 1 mm de longitud y vive en ambientes templados. Ha sido un importante modelo de estudio para la biología, muy especialmente la genética del desarrollo, desde los años 1970.

3.- **Citoquinas:** son glucoproteínas o proteínas de bajo peso molecular producidas durante la fase de iniciación o en la fase efectora de la respuesta inmune con el objeto de mediar y regular la amplitud y duración de las respuestas inmune/inflamatorias.

4.- **Factor de necrosis tumoral (TNF, abreviatura del inglés tumor necrosis factor):** es una proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación, la apoptosis y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías.

5.- **Grelina:** es una hormona gástrica que regula el apetito y la homeostasis nutricional. Los niveles circulantes de esta hormona aumentan durante el ayuno e inducen hambre. Además, la **grelina** modula procesos fisiológicos aparentemente tan dispares como la secreción de insulina o la memoria.

6.- **IMC:** Una medida de la obesidad se determina mediante el **índice de masa corporal (IMC)**, que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m}^2\text{]}$). ... Se considera que una persona es obesa si su **IMC** es superior a 30.

7.- **Índice de conicidad:** se utiliza para evaluar el grado de adiposidad abdominal. Al igual que el índice cintura-cadera, se ha relacionado con un incremento de riesgo metabólico y cardiovascular.

8.- **Índice cintura-cadera** es la relación que resulta de dividir el perímetro de la **cintura** de una persona por el perímetro de su **cadera**, ambos valores en centímetros (cm). ... ICC = 0,71-0,84 normal para mujeres. ICC = 0,78-0,94 normal para hombres. El índice cintura-cadera (IC-C) es una medida antropométrica específica para medir los niveles de grasa intraabdominal. Matemáticamente es una relación para dividir el perímetro de la cintura entre el de la cadera.

9.- **Índice talla/cintura:** La circunferencia de la cintura debe estar en menos de la mitad de la talla, de ahí que, si es mayor de 0,5, es diagnóstica de obesidad abdominal, cifras mayores han mostrado tener una elevada correlación con el porcentaje de masa grasa corporal, y algunos profesionales lo reconocen como el mejor predictor de riesgo en pacientes con síndrome metabólico, equiparable al índice de masa corporal en la predicción de diabetes mellitus tipo 2, según algunos autores. La índice talla/cintura es una de las correlaciones antropométricas de utilidad para detectar riesgo cardiovascular y metabólico.

10.- **Malondialdehído:** Subproducto derivado del metabolismo de los lípidos (grasas) en el cuerpo. Se encuentra en muchos alimentos.

11.- **Mitohormesis:** es un proceso en donde las especies reactivas del oxígeno (ROS) producidas por las mitocondrias en una concentración inferior actúan como moléculas de la transmisión de señales para iniciar una cascada de las acciones celulares que protegen final las células contra efectos dañinos.

12.- **Pericitos:** Los **pericitos**, células de Rouget o células murales, son células contráctiles que se envuelven alrededor de las células endoteliales de los capilares y vénulas en todo el cuerpo.

13.- **Preadipocitos:** Contienen marcadores tempranos de adipocitos (lipoproteínas lipasa). Aún no acumulan triacilgliceroles. Se dividen en adipocitos inmaduros.

14.- **ROS:** Inducen la muerte de células propias pero que también acaban con el invasor. Sin embargo, los nematodos, pequeños gusanos infecciosos, lejos de ser afectados por estas ROS, manipulan su producción en su propio beneficio.

15.- **Transcriptómica:** El **transcriptoma** es el conjunto de todas las moléculas de ARN (también llamadas *transcritos*) presentes en una célula o grupo de células en un momento determinado¹. El término transcriptoma engloba tanto al ARN mensajero (**mRNA**), que puede traducirse en una proteína, como al ARN no codificante (**ncRNA**), que no se traduce; sin embargo, en ocasiones se utiliza de manera más laxa para referirse únicamente al conjunto de ARNs mensajeros. Dado que diferentes células expresan diferentes genes, cada tejido o tipo celular posee un transcriptoma único y distinto. Uno de los objetivos más importantes de la transcriptómica es identificar qué porción del genoma es transcrito en cada tipo celular y bajo qué condiciones.

14.- Referencias

- 1.- Barrera-Cruz A et al., Escenario actual de la obesidad en México Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3):292-99.
- 2.- Sobrepeso y obesidad
https://www.researchgate.net/publication/275410152_Diez_problemas_de_la_poblacion_de_Jalisco_una_perspectiva_sociodemografica
- 3.- Rivera-Dommarco JA et al., Obesidad en México: Recomendaciones para una política de estado <https://www.anmm.org.mx/publicaciones/Obesidad/obesidad.pdf>
- 4.- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016)
<https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
- 5.- Barba Evia JR México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2018; 65 (1): 4-17.
- 6.- Walter Suárez-Carmona W. et al., Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual Pathophysiology of obesity: Current view Rev Chil Nutr 2017;44 (3):226-233.
- 7.- Arteaga A El sobrepeso y la obesidad como un problema de salud Rev Med Clin Condes 2012; 23(2) 145-153.
- 8.- Barrera-Cruz A et al., Guía de práctica clínica Prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad exógena Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3):344-57.
- 9.- SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)
<https://patentimages.storage.googleapis.com/b4/86/1d/cde049c18da71c/WO2015007941A1.pdf>
- 10.- Martorell P et al., Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 Reduces Fat Content and Modulates Lipid Metabolism and Antioxidant Response in *Caenorhabditis elegans* J. Agric. Food Chem. 2016, 64, 3462–3472.
- 11.- Lopez-Carreras N et al., Anti-obesity properties of the strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 in Zucker fatty rats Beneficial Microbes, 2018; 9(4): 629-641.
- 12.- Pedret A et al., 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 <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0220-0>



columbia

MICFITMON0819210