



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: https://doi.org/10.14295/rp.v56i2.456



Revisión

Microbiota intestinal y obesidad infantil: implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas

Intestinal microbiota and childhood obesity: etiopathogenic and therapeutic implications

María Martín Martín^a y Enrique Palomo Atance^{*b}

a. Facultad de Medicina de Ciudad Real - Universidad de Castilla La Mancha, España.

b. Unidad de Endocrinología Pediátrica – Servicio de Pediatría – Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 04 de mayo de 2023

Aceptado: 01 de junio de 2023

Editor adjunto

Alvaro León Jácome Orozco

Palabras clave:

Obesidad infantil

Obesidad pediátrica

Intestino

Microbiota

Etiopatogenia

Bacteroidetes

Firmicutes

Probióticos

Prebióticos

Ejercicio

Trasplante de microbiota fecal

R E S U M E N

Antecedentes: la obesidad infantil se presenta como una enfermedad de creciente prevalencia en el siglo XXI. No obstante, este incremento no es directamente proporcional a la ingesta calórica ni al sedentarismo, lo que ha supuesto el inicio de nuevas líneas de investigación, situando a la microbiota intestinal como un nuevo factor de riesgo para la obesidad en edad pediátrica. **Tema:** Se ha realizado una revisión bibliográfica a través de una búsqueda en la literatura científica desde 2013 hasta 2021. Se han utilizado las bases de datos médicas PubMed, Scielo, Elsevier y Cochrane, obteniendo así 27 artículos finales. La diferencia cardinal entre pacientes obesos en comparación con pacientes con normopeso es el aumento del ratio Firmicutes/Bacteroidetes. La microbiota intestinal interviene en la etiopatogenia de la obesidad infantil mediante cinco mecanismos principalmente: modificaciones en la composición bacteriana, producción de metabolitos, aumento del tono endocannabinoide, reducción de la expresión del factor adipocitario inducido por ayuno y modulación del tracto gastrointestinal. Las estrategias terapéuticas dirigidas a tratar la obesidad capaces de modificar la disbiosis son la administración de prebióticos y probióticos, el trasplante de microbiota fecal y el ejercicio físico. **Conclusiones:** hoy los datos todavía no son concluyentes dada la escasez de estudios. Es necesario realizar nuevas investigaciones de carácter experimental y, una vez obtenidos resultados más concretos, implementar los ensayos clínicos de las opciones terapéuticas frente a grupos bacterianos específicos.

*Autor para correspondencia. Enrique Palomo Atance
Correo electrónico: palomo.enrique@gmail.com

A B S T R A C T

Keywords:

Childhood obesity
 Pediatric obesity
 Intestine
 Gut
 Microbiota
 Etiopathogenesis
 Bacteroidetes
 Firmicutes
 Probiotics
 Prebiotics
 Exercise
 Fecal microbiota transplantation

Background: Childhood obesity is presented as an increasingly prevalent disease in the 21st century. Nevertheless, this increment is not directly proportional to caloric intake or sedentarism. This matter has entailed initiating new investigations and situating the intestinal microbiota as a new risk factor for obesity in the early stages of life. **Subject:** A bibliographic review has been carried out through scientific literature research from 2013 to 2021. The medical databases PubMed, Scielo, Elsevier, and Cochrane have been used, thus obtaining 27 final articles. The cardinal difference between obese patients compared to normal-weight children is the increased Firmicutes/Bacteroidetes ratio. The intestinal microbiota intervenes in the pathogenesis of childhood obesity through five main mechanisms: modifications in bacterial composition, metabolite production, endocannabinoid tone increase, fasting-induced adipocyte factor expression decrease, and modulation of the gastrointestinal tract. Therapeutic strategies for treating childhood obesity through dysbiosis modification are prebiotics and probiotics administration, fecal microbiota transplantation, and physical exercise. **Conclusions:** As of today, the data still needs to be conclusive, given the scarcity of studies. It is necessary to carry out further experimental investigations and, once more concrete results are obtained, to implement clinical trials of the therapeutic options against specific bacterial groups.

Introducción

La obesidad infantil se presenta como una enfermedad de creciente prevalencia en el siglo XXI, habiéndose triplicado su incidencia desde 1975 (1). Un ejemplo ilustrativo del alarmante número de casos de obesidad en la población pediátrica es que, a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recogió que en el año 2016 había un 6 % de niñas y un 8 % de niños obesos a nivel mundial (2).

No obstante, este incremento no es directamente proporcional a la ingesta calórica ni al sedentarismo, lo que ha supuesto el inicio de nuevas líneas de investigación con motivo de comprender la causa del incremento en la incidencia de la obesidad (3). Para ello, los científicos han estudiado el efecto de la privación o los patrones irregulares de sueño, el uso de videojuegos, tratamientos médicos como la administración crónica de corticoides, toxinas como el Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) y la microbiota intestinal, entre otros factores. De esta manera, la microbiota intestinal se ha posicionado como un nuevo factor de riesgo en el desarrollo de la obesidad en la edad pediátrica (4,5).

El concepto de microbiota intestinal hace referencia al conjunto de microorganismos que residen a lo largo de todo el tracto gastrointestinal de los seres humanos. Dichos microorganismos son en su amplia mayoría bacterias. No obstante, se ha descrito la presencia de virus, hongos y otras células eucariotas en proporción minoritaria.

La microbiota intestinal es un elemento imprescindible en el funcionamiento de un individuo a nivel local y sistémico, afectando a la estructura tanto anatómica como fisiológica del intestino (aporte de una mayor superficie de absorción, aceleración de la renovación de las células epiteliales del intestino); estando implicada en las funciones enzimáticas y metabólicas del tracto gastrointestinal (digestión de los componentes de la dieta, síntesis de vitamina K y B12 entre otras, absorción de minerales como el hierro); o incluso actuando como inmuno-

moduladores (destrucción de toxinas, detención de la invasión de bacterias patógenas (3)).

De entre la extensa variedad de bacterias que pueblan el tracto gastrointestinal, tres grandes filos se erigen por encima del resto: *Firmicutes* (gram positivos), *Bacteroidetes* (gram negativos) y *Actinobacterias* (gram positivos). El más abundante de ellos es Firmicutes, representando un 60% de la población bacteriana (3) (Tabla 1).

Numerosas investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado que modificaciones en la composición de la microbiota intestinal en niños obesos con respecto a los niños con normopeso alteran los sistemas fisiológicos encargados de regular la ingesta y el balance energético. Por esa razón, la hipótesis de la revisión se basa en que los pacientes pediátricos con obesidad podrían presentar diferencias en la microbiota intestinal respecto al resto de la población infantil, que estarían implicadas en la etiopatogenia de esta.

Los objetivos planteados son tres: en primer lugar, recoger las diferencias existentes en la microbiota intestinal entre los pacientes pediátricos con obesidad y aquellos con normopeso; en segundo lugar, describir las implicaciones de dichas diferencias sobre la etiopatogenia de la obesidad pediátrica; y, en tercer lugar, recoger las intervenciones publicadas con relación a la modificación de la microbiota intestinal de cara al tratamiento de la obesidad infantil.

Métodos

El tipo de estudio realizado es una revisión bibliográfica. La búsqueda en la literatura científica se ha llevado a cabo en las bases de datos médicas PubMed, Scielo, Elsevier y Cochrane, y en las webs oficiales de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), la OMS, los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) y UpToDate.

Las palabras clave empleadas en la búsqueda han sido: *obesidad infantil, childhood obesity, obesidad pediátrica, pediatric obesity, intes-*

tino, gut, microbiota, etiopatogenia, etiopathogenesis, bacteroidetes, firmicutes, probióticos, probiotics, prebióticos, prebiotics, ejercicio, exercise, trasplante de microbiota fecal, fecal microbiota transplantation. Los conectores utilizados han sido “Y” y “AND”. El gestor bibliográfico empleado ha sido Zotero.

Los criterios de inclusión empleados en la búsqueda bibliográfica han sido: 1) Artículos publicados acerca de la microbiota intestinal y la obesidad infantil desde 2013 hasta 2021 con el texto completo accesible de manera gratuita, redactados en español y en inglés. 2) Artículos de investigación que traten sobre la fisiopatología de la obesidad en la edad pediátrica, la etiopatogenia de la microbiota intestinal en la obesidad infantil y los tratamientos moduladores de la microbiota intestinal. 3) Artículos de revisión sistemática acerca de la obesidad infantil, de la influencia de la microbiota intestinal en la edad pediátrica y en la obesidad infantil, de las intervenciones terapéuticas para la obesidad infantil con diana en la microbiota intestinal. 4)

Páginas web oficiales que incluyan estadísticas epidemiológicas sobre los índices de prevalencia e incidencia de la obesidad infantil desde 1980 hasta 2021, centrados principalmente en el intervalo de 2015 a 2021.

Los criterios de exclusión empleados en la búsqueda bibliográfica han sido los siguientes: 1) Artículos relacionados con la microbiota intestinal publicados con anterioridad a 2013, sin el texto completo de acceso gratuito, y redactados en otro idioma diferente al español o el inglés. 2) Artículos científicos acerca del tratamiento de la obesidad infantil no dirigidos a la microbiota intestinal. 3) Artículos científicos que traten exclusivamente otras causas de obesidad infantil en las que no intervenga la microbiota intestinal. 4) Artículos obtenidos de fuentes tales como periódicos, revistas u otras fuentes de divulgación no científicas. 5) Artículos que incluyan estudios repetidos que no aporten nueva información. La metodología queda esquematizada en la Figura 1.

Resultados

Diferencias en la microbiota entre pacientes obesos y con normopeso En términos generales, los tres grandes filos presentes en la microbiota intestinal de un niño con normopeso son Firmicutes (gram positivos), Bacteroidetes (gram negativos) y Actinobacterias (gram positivos). Incluidos en el filo Firmicutes, se pueden encontrar más de 200 géneros diferentes, entre los cuales destacan *Micoplasma*, *Bacillus*, *Bacteroides* y *Clostridium*. Más de 10 familias minoritarias completan la riqueza de la microbiota intestinal (3).

A lo largo de los años, han sido muchas las investigaciones que han demostrado modificaciones estadísticamente significativas en la microbiota intestinal entre los niños con normopeso y obesidad. Los niños obesos presentan como rasgo diferenciador principal y denominador común en la mayoría de las investigaciones, la desproporción en el ratio Firmicutes/Bacteroidetes (F/B), traducido en una baja concentración de Bacteroidetes en contraposición a altas concentraciones de Firmicutes, al contrario de lo que sucede en individuos con un índice de masa corporal (IMC) dentro de la normalidad (6-8).

Un estudio realizado en 2013 analizó estas diferencias en una muestra de 53 niños mediante las técnicas de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDITOF) y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qPCR), obtenido un ratio F/B aumentado; menor proporción de *Bacteroides vulgatus*, fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis intestinal; mayores concentraciones de *Lactobacillus*, responsables del aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR) en sangre; y de *Proteobacterias*, *Campilobacter* y *Shigella*, así como una disminución en la especie antiinflamatoria *Akkermansia muciniphilae* (3, 6-8).

Una extensa revisión sistemática de 2021 explica, no obstante, que la postura más acertada es considerar que las diferencias entre los niños obesos y con normopeso residen en la pérdida de abundancia y diversidad en varios de los géneros y especies bacterianas que constituyen la microbiota intestinal (8).

Tabla 1. Microorganismos predominantes en yeyuno, íleon y colon.

Yeyuno	10 ⁵ -10 ⁷ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Bacillus</i> (Filo: Firmicutes)
Íleon	10 ⁷ -10 ⁸ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Clostridium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Enterobacteriaceae</i> (Filo: Proteobacteria) <i>Enterococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Lactobacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Veillonella</i> (Filo: Firmicutes)
Colon	10 ¹⁰ -10 ¹¹ UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: Bacteroidetes) <i>Bacillus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Bifidobacterium</i> (Filo: Actinobacteria) <i>Clostridium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Enterococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Eubacterium</i> (Filo: Firmicutes) <i>Fusobacterium</i> (Filo: Fusobacteria) <i>Peptostreptococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Ruminococcus</i> (Filo: Firmicutes) <i>Streptococcus</i> (Filo: Firmicutes)

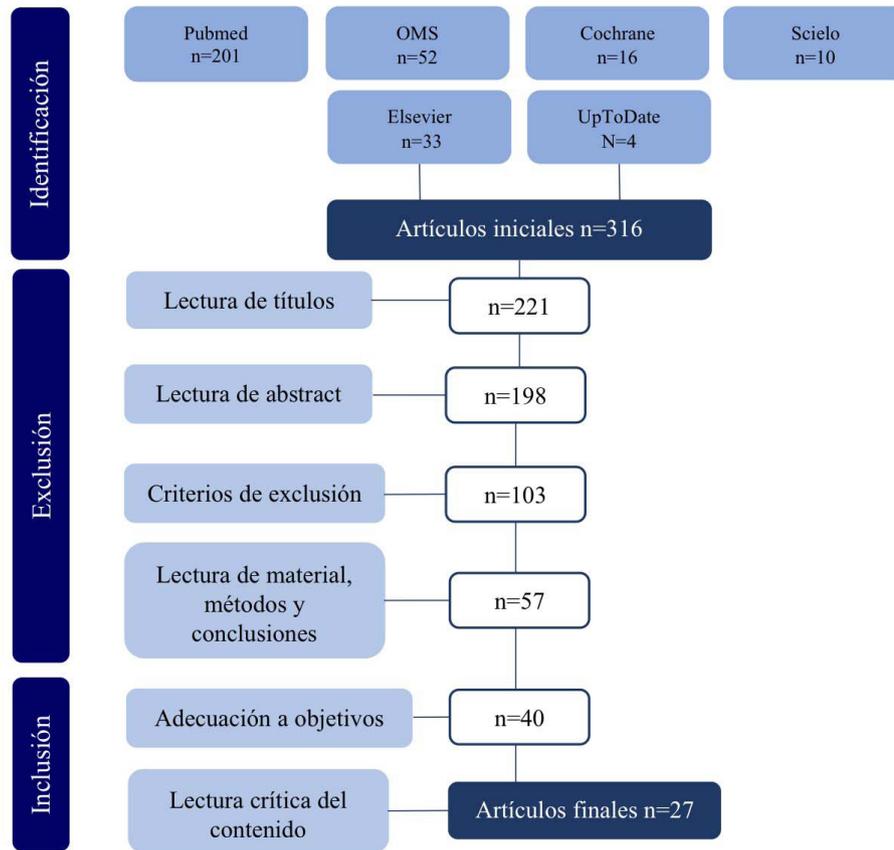


Figura 1. Metodología de la revisión bibliográfica

De este hecho se deduce la necesidad de efectuar más estudios reglados que tengan en cuenta no sólo la composición del microbioma, sino también la influencia de la dieta, factores socioculturales y grupos etarios. Las diferencias en la composición de la microbiota intestinal en niños con normopeso y obesidad queda resumido en la Figura 2.

Papel de la microbiota en la etiopatogenia de la obesidad infantil

Existen multitud de vías por las que la microbiota puede generar un aumento de peso, así como otras complicaciones propias de la obesidad, siendo cinco las más estudiadas: cambios en la proporción bacteriana, generación de metabolitos activos, aumento de la actividad del sistema endocannabinoide, disminución de la expresión intestinal del factor adipocitario inducido por ayuno (FIAP) y modulación intestinal (3,7).

Modificaciones en composición de las bacterias

Las bacterias del filo *Firmicutes* poseen la capacidad de fermentar los polisacáridos no digeribles de la dieta, generando de este modo diferentes ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Estos se unen a los receptores acoplados a proteínas G, GPR41 y GPR43, en los adipocitos y otras células corporales. La unión al GPR41 da lugar a la liberación de péptido similar al glucagón 1 (GLP1) mientras que la unión al GPR43 libera el péptido YY (PYY), hormona encargada de secretar insulina e inhibir la

liberación del glucagón y neuropéptido anorexígeno respectivamente (3,4,7-9).

En la obesidad, por las diferencias en la composición de la microbiota, se produce un aumento de la producción de SCFA asociada a una menor unión a estos receptores, de manera que se obtiene una mayor energía a partir de la misma ingesta, con el consecuente aumento de peso.

Producción de metabolitos activos

Los dos principales metabolitos activos producidos por la microbiota intestinal son los SCFA y los ácidos biliares. En condiciones normales, las bacterias comensales convierten los ácidos biliares primarios en secundarios, permitiendo la emulsificación de las grasas y su correcta circulación enterohepática, así como la producción de GLP1 a nivel intestinal, el cual reduce los niveles de triglicéridos circulantes.

En la disbiosis presente en la obesidad, se produce una disminución en la producción de ácidos biliares secundarios y de GLP1, con el consiguiente aumento del depósito lipídico (8).

Aumento del tono endocannabinoide

La microbiota intestinal afecta al sistema endocannabinoide principalmente mediante la unión al receptor cannabinoide 1 (CB1). Las diferencias en la composición de la microbiota en la obesidad provoca que la activación de dicho receptor aumente.

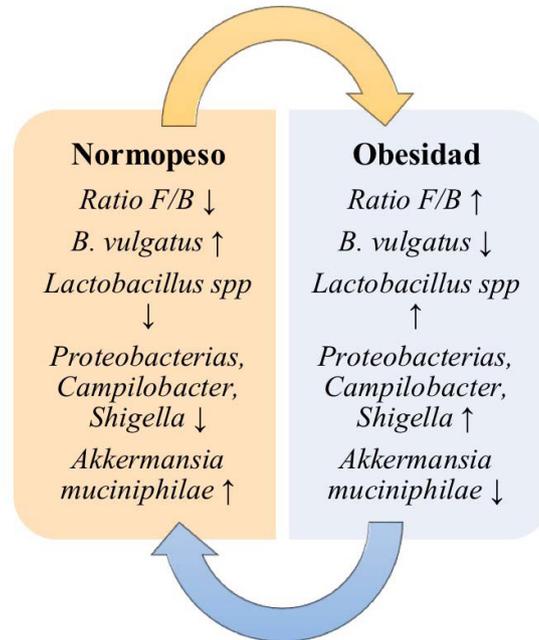


Figura 2. Diferencias en la composición de la microbiota intestinal en niños con normopeso y obesidad.

Esta activación conlleva un incremento en la permeabilidad de la mucosa intestinal, de forma que se facilita el paso de toxinas bacterianas, tales como el lipopolisacárido bacteriano (LPS), que en última instancia incrementan la lipogénesis al generar un estado proinflamatorio sistémico (4,7,8,10).

Disminución de la expresión intestinal del FIAF

El FIAF es una proteína encargada de inhibir a la lipoproteína lipasa (LPL) intestinal. La LPL hidroliza los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones en ácidos grasos libres y glicerol, utilizados en la obtención de energía por el músculo y en el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo.

En la disbiosis, se produce una disminución de la expresión del FIAF, dando lugar a una menor inhibición sobre la LPL, incrementándose la liberación de ácidos grasos de los quilomicrones y VLDL, dando lugar a un mayor acúmulo de lípidos en el tejido adiposo y muscular (3,4,7,8).

Modulación del tracto gastrointestinal

Otro de los principales mecanismos por el que la microbiota afecta al tracto gastrointestinal es el aumento de la permeabilidad intestinal. Recordando lo comentado, la disbiosis aumenta el tono endocannabinoide, lo cual tiene como vía final el incremento de la permeabilidad intestinal. Asimismo, las variaciones en la microbiota alteran a su vez la distribución de las proteínas de unión estrecha de los enterocitos, proteína de la zona oclusiva 1 (ZO1) y ocludina, generando así defectos en la barrera intestinal (4).

A través de esos defectos se produce la translocación del LPS bacteriano a la sangre, generando un estado de endotoxemia, el cual favorece la activación de citoquinas proinflamatorias

al unirse el LPS al receptor similar a toll 4 (TLR4), presente en la mucosa intestinal, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales (4,8).

Tanto la endotoxemia por el LPS, como la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 6 (IL6) e incluso la leptina, favorecen el desarrollo y mantenimiento de un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, factor fundamental en el desarrollo de la obesidad en la edad pediátrica (4,8,9). Los diferentes procesos explicados quedan ilustrados a modo de resumen en la Figura 3.

Por tanto, el mecanismo que prácticamente todos los estudios al respecto han reproducido en sus investigaciones consiste en el paso del LPS bacteriano a la circulación sanguínea a través de los defectos en la mucosa intestinal, favoreciendo el estado de inflamación crónica de bajo grado que induce a un mayor depósito de grasas en el tejido adiposo y, por lo tanto, al desarrollo y perpetuación de la obesidad (4,7-9).

No obstante, existen otras relaciones que no han sido validadas en todos los estudios, como el papel de la disbiosis en la modificación de los niveles de ghrelina y leptina, hormonas encargadas de la regulación del apetito y la ingesta. Si bien es cierto que han sido hallazgos observados en varias investigaciones, los mecanismos exactos por los que alteran sus concentraciones todavía no han sido aclarados (4,8).

Implicaciones terapéuticas

Son pocas las intervenciones existentes de cara al tratamiento de la obesidad con diana en la microbiota intestinal en niños. Entre las opciones disponibles en la población infantil destacan tres pilares: el suplemento dietético con prebióticos y probióticos, el trasplante fecal y el ejercicio físico.

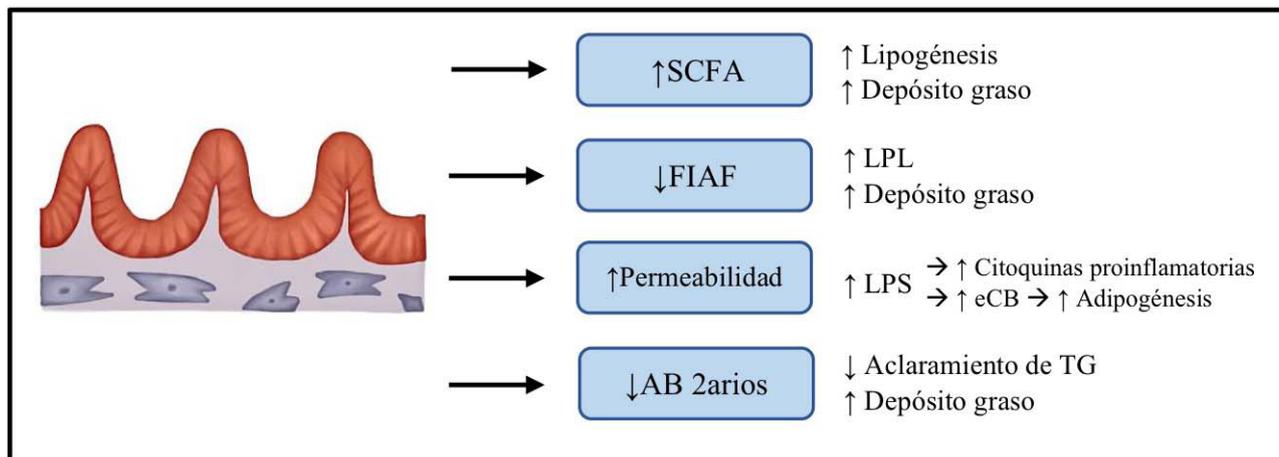


Figura 3. Mecanismos etiopatogénicos de la microbiota intestinal en la obesidad infantil.

eCB: endocannabinoide. AB: ácidos biliares. 2arios: secundarios. TG: triglicéridos. SCFA: short-chain fatty acids. FIAF: fasting-induced adipocyte factor. LPL: lipoprotein-lipasa. LPS: lipopolisacárido bacteriano.

Prebióticos y probióticos

Los *prebióticos* son un tipo de fibra o nutriente no digerible, siendo los más conocidos la inulina y algunos oligosacáridos. Sus efectos beneficiosos se deben a su positiva regulación sobre el sistema digestivo e inmune, la hipertensión, el apetito y la obesidad (4). No obstante, a día de hoy no se ha demostrado con la suficiente evidencia su papel en el tratamiento de la obesidad infantil (8,11).

Los *probióticos* son microorganismos vivos que ayudan en la regulación de la homeostasis intestinal y sistémica. Los más representativos son *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*. En la mayoría de los estudios, los probióticos y la combinación de estos con los prebióticos han demostrado modificar la composición de la microbiota hacia una más fisiológica, aunque sin lograr una reducción en el IMC en población pediátrica, excepto en una investigación llevada a cabo con 70 niños tratados con una combinación de probióticos, prebióticos y vitaminas A, E y C durante 8 semanas (4).

Por sus potenciales beneficios, los prebióticos constituyen una interesante posibilidad de tratamiento con objeto de resolver la disbiosis intestinal. Sin embargo, existe una notoria falta de estudios en relación al uso de estos productos en niños (8), por lo que a día de hoy no se pueden recomendar como estrategia eficaz.

En cambio, los probióticos (solos o en asociación con los prebióticos) han gozado de mayor protagonismo en las investigaciones que los prebióticos, aunque los resultados obtenidos hasta la actualidad no son concluyentes en cuanto a su impacto en la reducción de peso en los obesos. Esta controversia parece estar debida a sesgos de selección de las cohortes, falta de unificación de las dosis administradas, así como diferencias en la duración de los tratamientos e incluso los géneros de bacterias incluidas en los probióticos (4,8,11). Se deduce entonces la necesidad de investigar esta estrategia de forma más exhaustiva y sistemática, debido a su potencial en el tratamiento de la obesidad infantil.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una intervención terapéutica que consiste en administrar materia fecal en suspensión o encapsulada procedente de un donante sano, al sistema digestivo de un receptor con una patología determinada, en el caso de este estudio: la obesidad (12).

En población pediátrica, un ensayo clínico aleatorizado realizado en 87 adolescentes en 2020 demostró que el TMF es capaz de modificar la disbiosis, resolver el síndrome metabólico en los adolescentes que lo presentaban, y reducir el tejido adiposo abdominal (exclusivamente en niñas), aunque sin presentar un impacto significativo en la ganancia ponderal (13).

El TMF constituye así una nueva y esperanzadora línea de investigación en el campo de la obesidad pediátrica. Existe la posibilidad de que el TMF pueda ser una opción viable de tratamiento de la obesidad infantil por su corrección de la disbiosis. Sin embargo, la ausencia de estudios más completos y que tengan en cuenta factores como la dieta de cada localización geográfica, así como el patrón normal de la microbiota en cada región, hace que sea una opción lejana y todavía por aclarar.

Ejercicio físico

Investigaciones recientes han demostrado que el ejercicio físico tiene la capacidad de modificar la composición de la microbiota intestinal en niños obesos hacia una composición más cercana a la de los niños sanos.

Un ensayo clínico llevado a cabo en 2020 en 53 niños estudió el efecto que tenía un programa de entrenamiento físico de 12 semanas donde se combinaban ejercicios de fuerza y resistencia. El resultado demostró que el ejercicio era capaz de modificar la composición de la microbiota intestinal (se observó una disminución en el ratio F/B, una reducción de Proteobacteria y Gammaproteobacteria asociado a un aumento de Blautia, Dialister y Roseburia), mejorar la glucemia basal, reducir los nive-

les de lactato deshidrogenasa (LDH) y transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), y reducir discretamente el IMC (14,15).

Se puede afirmar, por tanto, que el ejercicio físico es un elemento fundamental en el tratamiento de la obesidad infantil, cuyo papel sobre la disbiosis está demostrado, aunque se requieren más investigaciones para estudiar el alcance real que tiene sobre la microbiota.

Conclusiones

Los microorganismos comensales del tracto gastrointestinal en los niños constituyen uno de los factores para el desarrollo de la obesidad. La principal diferencia en la composición de la microbiota intestinal entre los niños con normopeso y obesidad es el aumento del ratio Firmicutes/Bacteroidetes y del género *Lactobacillus* en los individuos obesos.

Los mecanismos etiopatogénicos de la microbiota intestinal en la obesidad respaldados con mayor evidencia científica son: 1) El aumento excesivo en la producción SCFA, generando un mayor aporte energético a partir de la misma ingesta calórica; así como una disminución en la unión de estos SCFA a los receptores GPR41 y 43, asociado a un mayor depósito de ácidos grasos en el tejido adiposo. 2) La disminución en la expresión del FIAF, dando lugar a un mayor depósito de ácidos grasos en el tejido muscular y adiposo; el incremento del tono endocannabinoide, que provoca un aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal; y el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado. 3) Las intervenciones terapéuticas dirigidas al restablecimiento de la microbiota intestinal con motivo de reducir la obesidad han sido el tratamiento con prebióticos y probióticos, el TMF y el ejercicio físico. Todos ellos modifican la composición de la microbiota, aunque sólo el ejercicio físico reduce el IMC. 4) Con todo, a excepción del ejercicio físico, estas intervenciones no se pueden recomendar como tratamiento efectivo para la obesidad infantil con la suficiente evidencia.

Desde 2010 se han llevado a cabo multitud de estudios con el fin de investigar acerca del papel de la microbiota intestinal en la etiopatogenia de la obesidad infantil, aumentando su número principalmente a partir de 2015. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios son de carácter observacional, con las limitaciones que ello conlleva. De cara al futuro de esta prometedora línea de investigación, se requieren realizar más estudios experimentales a largo plazo para precisar qué microorganismos constituyen una microbiota fisiológica, descubrir los mecanismos exactos por los que la microbiota influye en la obesidad y, con ello, obtener dianas terapéuticas específicas que vayan más dirigidas a determinados géneros y especies bacterianas a través las intervenciones descritas, pudiendo dar pie a una mayor adherencia terapéutica por parte de los pacientes y sus padres, así como de estrategias de tratamiento coste-efectivas para una enfermedad de creciente incidencia en el siglo XXI.

Referencias

1. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Aspectos genéticos de la obesidad. *Revista Española Endocrinología Pediátrica*. mayo de 2017;8(8 Suppl):21-32.
2. WHO. Obesity and overweight [Internet]. Obesity and overweight. 2021 [citado 3 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Tinahones FJ. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2017;6.
4. Sanchez M, Panahi S, Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(1):162.
5. J. Klish W, A. Skelton J. Obesity in children and adolescents [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents#H10>
6. Bervoets L, Van Hoorenbeek K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog*. 2013;5:10.
7. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. 2020 [citado 2 de agosto de 2021];92(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75312020000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Petraroli M, Castellone E, Patianna V, Esposito S. Gut Microbiota and Obesity in Adults and Children: The State of the Art. *Front Pediatr*. 19 de marzo de 2021;9:657020.
9. Mohammadkhah AI, Simpson EB, Patterson SG, Ferguson JF. Development of the Gut Microbiome in Children, and Lifetime Implications for Obesity and Cardiometabolic Disease. *Children (Basel)*. 2018;5(12):160.
10. Márquez L, Abanades S, Andreu M. Sistema endocannabinoide e inflamación intestinal. *Medicina Clínica*. octubre de 2008;131(13):513-7.
11. Yang YJ, Ni YH. Gut microbiota and pediatric obesity/non-alcoholic fatty liver disease. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl 1:S55-61.
12. García de Paredes A, Rodríguez-de-Santiago E, Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(3):123-34.
13. Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, et al. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030415.
14. Quiroga R, Nistal E, Estébanez B, Porras D, Juárez-Fernández M, Martínez-Flórez S, et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Exp Mol Med*. 2020;52(7):1048-61.
15. Aragón-Vela J, Solís-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, Álvarez-Mercado AI, Olivares-Arancibia J, Plaza-Díaz J. Impact of Exercise on Gut Microbiota in Obesity. *Nutrients*. 2021;13(11):3999.