

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

Alimentos probióticos y su impacto en biomarcadores de inflamación en enfermedades cardiometabólicas: una revisión sistemática global

Estudiantes:

- Godoy, Marcelo Maximiliano
- Rivadero, Melisa Lourdes
- Toledo, Melina Soledad



Directora: Dra. Perovic, Nilda Raquel



Co-directora: Mgter. Rivarola, Evangelina



CÓRDOBA, AGOSTO 2021

Página de aprobación
Trabajo de investigación para la Licenciatura en Nutrición

**“ALIMENTOS PROBIÓTICOS Y SU IMPACTO EN BIOMARCADORES DE
INFLAMACIÓN EN ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA GLOBAL”**

Estudiantes:

- Godoy, Marcelo Maximiliano
- Rivadero, Melisa Lourdes
- Toledo, Melina Soledad

Directora: Dra. Perovic, Nilda Raquel

Co-directora: Mgter. Rivarola, Evangelina

Tribunal evaluador:

- Presidente: Dra. Albrecht, Claudia
- Miembro: Lic. Avila, Natalia
- Miembro: Dra. Perovic, Nilda Raquel

Calificación final:

Fecha:

Artículo 28 del Reglamento Informe Final: “Las opiniones expresadas por los autores de este Seminario Final no representan necesariamente los criterios de la Escuela de Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas”

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Nutrición, por brindarnos la oportunidad de estudiar y formarnos como profesionales de la salud.

A nuestra directora de tesis Dra. Nilda R. Perovic y co-directora Mgter. Evangelina Rivarola, por el apoyo brindado a lo largo de nuestro trabajo de investigación.

Marcelo

A mis padres por estar siempre y ser ese pilar fundamental.

A mis hermanos y hermanas por el apoyo incansable.

A mi pareja, Agustina, que siempre supo darme esas palabras de aliento hasta en los momentos más difíciles.

A mis amigos y amigas, siempre incondicionales, haciendo más fácil transitar este camino.

Melisa

A mis padres por su apoyo incondicional y haber confiado siempre en mí.

A mi pareja, Matias, por su compañía en los momentos más difíciles, por mantenerme siempre motivada.

A mis amigos de la vida y de la facultad, por su apoyo constante desde el principio.

Melina

A mi familia por permitirme estudiar lo que me apasiona y apoyarme desde el comienzo.

A mi compañero, Gianfranco, por su contención, aliento y confianza total hacia mí.

A mi hijo, Giorgio, por su paciencia y cariño.

A mis amigos, incondicionales, por el apoyo constante y la escucha infinita.

Índice

Página

Resumen	1
Introducción	2
Planteamiento y delimitación del problema	4
Objetivo general	5
Objetivo específico	5
Marco teórico	6
Hipótesis y variables	14
Diseño metodológico	15
Tipo de estudio	15
Universo y muestra	15
Operacionalización de variables	16
Técnicas e instrumentos de recolección de datos	19
Análisis de datos	20
Resultados	21
Discusión	30
Conclusión	33
Referencias bibliográficas	34
Anexos	43

RESUMEN

Alimentos probióticos y su impacto en biomarcadores de inflamación en enfermedades cardiometabólicas: una revisión sistemática global

Área temática: Nutrición Clínica y Dietoterapia.

Autores: Godoy M.M., Rivadero M.L., Toledo M.S., Rivarola E., Perovic N.R.

Introducción: en los últimos años, algunos estudios han demostrado que la suplementación con probióticos inhibe las citoquinas proinflamatorias y mejora el perfil cardiometabólico en enfermedades no transmisibles. **Objetivo:** analizar la relación entre la ingesta de alimentos probióticos y marcadores de inflamación en enfermedades cardiometabólicas en personas adultas, a través de una revisión sistemática a nivel global, durante el período entre 2015 y 2020.

Metodología: revisión sistemática de estudios obtenidos de bases de datos *on line* (Pubmed, Oxford y BVS) durante el período entre 2015 y 2020. De los 859 artículos identificados 17 cumplieron los requisitos de inclusión. Entre los criterios de elegibilidad se consideraron los ensayos controlados aleatorizados.

Resultados: del total de los estudios que analizaron el efecto de los probióticos (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Acetobacter*) sobre los biomarcadores de inflamación en enfermedades cardiometabólicas se evidenció una disminución de las concentraciones de interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12) en ocho de ellos, lo mismo sucedió con el FNT α ; en el caso del IFN γ se vio disminuido en uno de tres estudios que lo analizaron; mientras que, el consumo de probióticos provocó el descenso de la concentración de PCRus, efecto que se observó en tres de seis estudios. **Conclusión:** la ingesta de probióticos presentó resultados diversos, siendo necesarios más estudios para identificar el efecto de las cepas, dosis y duración, a fin de poder implementar tratamientos clínicos nutricionales más consistentes con el objetivo de mejorar los niveles de biomarcadores de inflamación y los factores de riesgo en personas con enfermedades cardiometabólicas.

Palabras claves. Probióticos - Enfermedades cardiometabólicas - Biomarcadores de inflamación.

Introducción

La definición actual de probióticos propuesta por la OMS, refiere a microorganismos vivos que ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped cuando son consumidos en una cantidad adecuada (1). Según la Asociación Internacional para los Probióticos y Prebióticos, son todos aquellos microorganismos que tienen efectos beneficiosos para la salud (2).

Éstos pueden ser administrados por diferentes vías (oral, intravaginal y tópica; siendo el canal más habitual el oral) y/o a través de preparaciones (alimentos, suplementos dietéticos, fórmulas infantiles, medicamentos y/o dispositivos médicos). Los alimentos más comunes mediante los cuales son incorporados al organismo son el yogur, kéfir o los suplementos nutricionales.

También se pueden encontrar probióticos comerciales, tales como cepas microbianas específicas de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Saccharomyces*, y con menor frecuencia de *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus* y *Escherichia* (2).

Existe evidencia científica que los probióticos influyen en la respuesta de la mucosa intestinal y en el sistema endocrino; además, son capaces de accionar sobre el metabolismo de las células en diferentes tejidos del intestino, el hígado y el tejido adiposo, modulando la homeostasis de los lípidos y la glucosa, como así también la inflamación sistémica (3).

En los últimos años, diferentes estudios han demostrado que la suplementación con probióticos inhibe las citoquinas proinflamatorias y mejora el perfil cardiometabólico en Enfermedades no Transmisibles (ENT) (4).

Las ENT son aquellas enfermedades de larga duración y evolución que se caracterizan por la combinación de varios factores, entre los que se encuentran factores fisiológicos, genéticos, conductuales y ambientales; éstas presentan una alta tasa de mortalidad asociada. El grupo de ENT está constituido por las enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas (5).

Dentro de ellas, las enfermedades cardiometabólicas incluyen: obesidad, diabetes tipo II (DM), hipertensión arterial (HTA) y dislipemias (6).

Los procesos inflamatorios que caracterizan las ENT se evidencian a través de biomarcadores sanguíneos tales como la proteína C reactiva

ultrasensible (PCRus) y citoquinas. Además, la acumulación de grasa corporal que es un signo característico en las enfermedades cardiometabólicas, desencadena un aumento de adipocinas y lipopolisacáridos que estimulan la producción de proteínas de la fase aguda provocando una condición proinflamatoria (7).

En los últimos años, se ha observado un aumento del uso de alimentos probióticos con el objetivo de disminuir los biomarcadores inflamatorios en pacientes con enfermedades cardiometabólicas. Algunos estudios mostraron una disminución de los valores séricos de biomarcadores, esta reducción de la inflamación podría estar relacionada con el efecto beneficioso de los probióticos sobre el aumento de los niveles de glutatión, una reducción en la expresión de IL-6 en los adipocitos y una menor adiposidad (7).

Con base a estos antecedentes, en esta investigación se espera identificar aquellas intervenciones relacionadas con el consumo de alimentos probióticos y biomarcadores de inflamación en enfermedades cardiometabólicas, a fin de analizar su efecto en la salud, a través de una revisión sistemática.

Planteamiento y delimitación del problema

Se realizará una revisión sistemática que abarque los estudios realizados en los últimos cinco años sobre ¿Cómo se relaciona el consumo de alimentos probióticos con los biomarcadores de inflamación y las enfermedades cardiometabólicas en adultos de 18 a 85 años? ¿De qué características son estas intervenciones? ¿Cuáles son los alcances y limitaciones?.

Objetivo general

Analizar la relación entre la ingesta de alimentos probióticos y marcadores de inflamación en enfermedades cardiometabólicas en personas adultas, a través de una revisión sistemática a nivel global, durante el periodo comprendido entre 2015 y 2020.

Objetivos específicos

- Revisar sistemáticamente la literatura científica de los últimos cinco años sobre intervenciones con alimentos y suplementos con probióticos y biomarcadores de inflamación y enfermedades cardiometabólicas.
- Caracterizar las intervenciones seleccionadas en la revisión sistemática según el tipo de estudio, intervención, tiempo, tipo de enfermedad y sujetos de la muestra.
- Establecer la relación entre el consumo de probióticos, biomarcadores de inflamación y enfermedades cardiometabólicas.

Marco teórico

Probióticos

Definición conceptual y tipos

El término probióticos fue utilizado por primera vez por Lilly y Stillwell en 1965 para describir las "sustancias secretadas por un microorganismo que estimulan el crecimiento de otro". En 1974 Parker propuso que los probióticos son "organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal" (8).

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud (FAO/OMS) avalada por la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos definieron a los probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (8).

Según el comité del Codex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales (FAO/OMS), los alimentos con probióticos son aquellos que tienen un contenido de células viables de microorganismos probióticos de 10^9 UFC (Unidades Formadoras de Colonias) por porción diaria hasta el final de su período de conservación (9).

Los microbios utilizados como probióticos representan diferentes tipos, como bacterias, levaduras o mohos. Sin embargo, hay especies más comunes de cada uno, como por ejemplo (8):

- Bacterias: (i) *Lactobacillus: acidophilus, sporogenes, plantarum, rhamnosum, delbrueck, reuteri, fermentum, lactus, cellobiosus, brevis, casei, farciminis, paracasei, gasseri, crispatus*; (ii) *Bifidobacterium: bifidum, infantis, adolescentis, longum, thermophilum, breve, lactis, animalis*; (iii) *Streptococcus: lactis, cremoris, alivarius, intermedius, thermophilis, diacetyllactis*; (iv) *Leuconostoc mesenteroides*; (v) *Pediococcus*; (vi) *Propionibacterium*; (vii) *Bacillus*; (viii) *Enterococcus*; (ix) *Enterococcus faecium*.
- Levaduras y mohos: *Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces boulardii, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Candida pintolopesii, Sacaromyces boulardii*.

Para la selección de probióticos se buscan cepas no patogénicas del contenido intestinal o de heces de individuos sanos que cumplan las siguientes características (10):

- Seguro (no patógeno, ni inflamatorio y sin resistencia a antibióticos).
- Resistente al pH del estómago, jugos pancreáticos y ácidos biliares.
- Adhesión a mucus o a células epiteliales.
- Proliferación/colonización en el tracto gastrointestinal (temporal).
- Actividades deseables (inmunoestimulación, actividad anticancerígena).
- Con efectos beneficiosos validados clínicamente para condiciones específicas. El probiótico debe mantener activa su capacidad beneficiosa cuando alcanza los lugares donde interacciona con el hospedador.
- Estabilidad y viabilidad durante la vida útil del producto en el que se administra, el cual debe contener la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio.

El uso de los probióticos ocupa un lugar cada vez más importante en la medicina clínica. Según se desprende de las declaraciones consensuadas del Workshop "Probióticos y salud. Evidencia científica", la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) apuntó ya en 2010 que los efectos beneficiosos para la salud deben demostrarse mediante estudios realizados en población humana con metodología científica adecuada. Por otro lado, los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie y dependen del número de UFC (10).

Alimentos y suplementos

Los probióticos pueden ser considerados como "ingredientes funcionales" que se utilizan para "funcionalizar" alimentos, es decir agregar una propiedad funcional definida que le otorga un valor agregado al producto, aportando beneficios para la salud del consumidor, más allá de los beneficios nutricionales del alimento que los contiene (11).

Los productos probióticos comercializados actualmente se pueden dividir en tres tipos (12):

- Alimentos fermentados convencionales a los que se les adicionan probióticos y que se consumen, principalmente, con fines nutritivos (yogures).
- Leches cultivadas y fermentadas, utilizadas, básicamente, como vehículos de bacterias probióticas (kéfir).
- Suplementos dietéticos.

En Argentina, actualmente, se presentan en el mercado una amplia variedad de alimentos prebióticos y probióticos los cuales se comercializan bajo distintas marcas comerciales, principalmente lácteos, panificados, alimentos infantiles y bebidas. Algunos están contemplados en la Tabla 1 (13):

Tabla 1. Productos lácteos con probióticos

Producto	Género bacteriano (no se especifica cepa)	Conclusiones científicas
Leches fermentadas	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	-Prevención de enfermedades infecciosas -Modulación de la flora intestinal -Prevención y tratamiento de constipación y diarrea -Favorece la digestión de la lactosa y disminuye los síntomas de intolerancia a la lactosa -Prevención de enfermedades respiratorias -Estimulación del sistema inmune
Yogures	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Bifidobacterium Animalis</i> DN 173010	-Modulación y equilibrio de la microbiota intestinal -Favorece la absorción de nutrientes
Quesos	<i>Bifidobacterium sp.</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	-Normalización del tránsito intestinal -Protección contra gérmenes patógenos -Estimulación del sistema inmunológico -Disminución de la intolerancia a la lactosa

Fuente: Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de Argentina, n.d. Tecnologías para la Industria Alimentaria. Desarrollo de prebióticos y probióticos.

Actualmente, los yogures y otras leches fermentadas, como el kéfir, constituyen los principales vehículos para el aporte de probióticos, ya que, además de las propiedades funcionales de las bacterias inoculadas, estos alimentos tienen gran aceptación en los distintos grupos de población y son fáciles de digerir (12).

El yogur se obtiene fermentando la leche con diferentes bacterias que quedan en el producto final (14). Estas bacterias son principalmente miembros del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (15).

El kéfir es una bebida originaria de Medio Oriente, es producto de la fermentación de la leche con granos de kéfir y cultivos madre preparados a partir de granos. Los granos de kéfir contienen una mezcla compleja de bacterias (incluidas varias especies de *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostocs* y *Acetobacterias*) y levaduras (tanto fermentadoras de lactosa como no fermentadoras de lactosa). También contienen vitaminas, minerales y aminoácidos esenciales. (16).

Además de los alimentos, los probióticos también pueden consumirse como suplementos y existen diversas presentaciones: cápsulas, líquidos o sobres, los cuales deben ser diluidos en agua o jugos naturales para ser consumidos (17).

Los suplementos probióticos contienen organismos vivos. Una dosis única puede incluir una cepa particular o una mezcla de microbios. Al igual que con los suplementos prebióticos, las compañías productoras de suplementos probióticos comercializan productos para afecciones específicas, como el síndrome del intestino irritable (17).

Aunque todavía existe poca información sobre las dosis y la frecuencia de consumo adecuada para garantizar la efectividad de estos productos, en general, se considera necesario que diariamente entre 10^9 y 10^{10} UFC viables alcancen el intestino delgado. Por ello, se sugiere que estos productos mantengan unos valores de viables de 10^6 - 10^7 /UFC mL o g (12).

Debido a que las propiedades probióticas son cepa-específicas, es importante tener bien rotulados estos productos con el nombre de la(s) cepa(s) presente(s) (no solo el nombre de género y especies) de tal manera que tanto los profesionales de la salud como los consumidores puedan diferenciar entre los distintos productos disponibles en función de la cepa que contienen (11).

Es por lo anterior que para producir beneficios terapéuticos, los alimentos con probióticos que contienen bacterias vivas deben estar presentes a través de la vida útil del producto, manteniéndose estable y viable para permitir que el microorganismo pueda sobrevivir a las barreras defensivas naturales y al ecosistema del hospedador (18).

Funciones, beneficios e impactos en los biomarcadores de inflamación

En las últimas décadas, las investigaciones en torno a los beneficios de los probióticos para la salud humana han ido en aumento. Se ha descrito que estos pueden modular la respuesta inmune en animales y humanos no sólo a nivel de la mucosa intestinal, sino también a nivel sistémico. Dadas estas propiedades inmunomoduladoras, actualmente, se evalúa su utilidad en el manejo preventivo o terapéutico de algunas enfermedades (19).

El *Lactobacillus reuteri* produce compuestos biológicamente activos que pueden modular la inmunidad de la mucosa del huésped. La identificación de dichos metabolitos bioactivos bacterianos y sus correspondientes mecanismos de acción con respecto a la inmunomodulación, pueden conducir a estrategias antiinflamatorias mejoradas para enfermedades crónicas mediadas por inmunidad (20).

Las especies del género *Lactobacillus* han demostrado ser beneficiosas en la intolerancia a la lactosa -causada por una deficiencia congénita de la enzima betagalactosidasa que ocasiona dificultad en la digestión de dicho disacárido contenido en productos lácteos- ya que éste tipo de bacterias ácido lácticas degradan parcialmente la lactosa (21).

Las enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa de etiologías desconocidas, se producen por disturbios en la microbiota intestinal. Las evidencias preliminares sugieren que una combinación de cepas como *Lactobacillus spp*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus spp* y *Bifidobacterium spp* más que un sólo organismo, pueden mejorar los síntomas de estas enfermedades y disminuir las recaídas. El síndrome de colon irritable puede ser otra indicación clínica para la terapia con probióticos pero los resultados de los ensayos clínicos hasta ahora son inconsistentes (21).

El papel beneficioso de los probióticos en la protección y el tratamiento de las enfermedades alérgicas había avanzado en la comprensión de su causa y prevención. Los estudios *in vitro* de ciertos probióticos, como *Lactobacillus plantarum* L67, han demostrado el potencial de prevenir trastornos asociados a alergias con la producción de interleucina 12 (IL-12) e interferon gamma (IFN γ) en su huésped (22).

Con respecto al efecto de los probióticos en el SNC, se ha estudiado principalmente en ensayos clínicos, donde se ha evidenciado que la microbiota intestinal influye en la función de desarrollo del cerebro humano (22).

Efecto de los probióticos en las enfermedades cardiometabólicas

Obesidad:

La obesidad y las dietas ricas en grasas, se asocian con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal y con el desarrollo de endotoxemia metabólica, que se caracteriza por un aumento sérico de lipopolisacáridos (LPS) y un estado de inflamación sistémica. El LPS es capaz de inducir la producción de interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), IFN γ , inhibidor del plasminógeno, factor hístico de adhesión, y prostaglandinas (PG). La alimentación con determinados probióticos puede contribuir con modificaciones de la funcionalidad intestinal (a través de la modulación de la microbiota, el metabolismo y la respuesta inmune) evitando la permeabilidad intestinal y restringiendo el paso a la circulación sanguínea de LPS que desencadenarían la inflamación (23).

Enfermedades cardiovasculares:

Con respecto a las enfermedades cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial y accidente cerebrovascular isquémico, un ensayo clínico reciente demostró que la suplementación con *Lactobacillus Plantarum 299v* mejora la función del endotelio vascular y disminuye la inflamación sistémica en pacientes con enfermedad coronaria, independientemente de los cambios en los factores de riesgo tradicionales. Esto se debe a que dicha suplementación disminuye los niveles circulantes de interleucinas (IL-8 e IL-12) (24).

En otro estudio se midieron los efectos de los probióticos sobre la PCRus y el FNT α . Se obtuvo como resultado una disminución de dichos marcadores (25).

El impacto de los probióticos sobre la reducción de ambos biomarcadores puede explicarse por sus propiedades anti-oxidativas, además los probióticos pueden atenuar la inflamación de fase aguda al cambiar la barrera inflamatoria

intestinal e impactar el proceso inflamatorio a través del efecto de la microflora intestinal sobre la bilis y el metabolismo. La reducción de estos factores de riesgo mediante el consumo de probióticos tiene implicaciones significativas para reducir la mortalidad y morbilidad atribuible a las ECV (25).

Diabetes:

La DM2 es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia y se asocia con niveles elevados de citocinas inflamatorias como IL-6, IL-1 y FNT (26).

El uso de probióticos en el control metabólico de la diabetes, presupone beneficios potenciales y cuantificables bioquímicamente a través de los niveles séricos de glucosa, HbA_{1c} y niveles de insulina, lo que permite incluirlo como parte del control metabólico y glucémico de estos pacientes. Otro beneficio del uso de probióticos en personas con DM2 es el mejoramiento de las funciones inmunomoduladoras, antiinflamatorias y estimuladoras de hormonas, que disminuyen los niveles de colesterol, triglicéridos y masa grasa, reduciendo la resistencia a la insulina (27).

Las personas con diabetes corren el riesgo de sufrir una inflamación crónica de bajo grado, que puede ser causada o agravada por una función de barrera intestinal comprometida. Dado esto, el potencial de la suplementación probiótica para modular la microbiota intestinal puede conducir a resultados favorables en personas con diabetes (26).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los efectos beneficiosos de los probióticos para la salud dependen de las cepas administradas, la dosis, la forma de administración y las características inherentes al huésped (22).

Hipótesis

Más del 50% de los estudios analizados encuentran asociación positiva entre el consumo de alimentos probióticos y la disminución de los niveles de biomarcadores de inflamación en personas adultas con enfermedades cardiometabólicas.

Variables

- Población
 - Sexo
 - Edad
- Intervención con probióticos
 - Fuente
 - Cepa
 - Dosis
- Biomarcadores de inflamación
 - Citoquinas
 - PCRus
- Enfermedades cardiometabólicas
 - Obesidad
 - Diabetes mellitus tipo 2
 - Hipertensión arterial
 - Infarto agudo de miocardio
 - Accidente cerebrovascular

Diseño metodológico

Tipo de estudio: revisión sistemática.

Las revisiones sistemáticas son resúmenes claros y estructurados de la información disponible orientada a responder una pregunta clínica específica. Dado que están constituidas por múltiples artículos y fuentes de información, representan el más alto nivel de evidencia dentro de la jerarquía de la evidencia científica (28).

Universo y muestra

Estuvo constituida por artículos científicos que fueron utilizados para la realización de una revisión sistemática, de acuerdo a las recomendaciones Cochrane y las guías GRADE (29, 30).

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Diseños de los estudios: ensayos controlados, ensayos clínicos aleatorizados.
- Personas con diabetes mellitus tipo 2, obesidad, HTA, enfermedades cardiovasculares.
- Edades entre 18 a 85 años.
- Intervención con probióticos: alimentos y/o suplementos.
- Marcadores de inflamación: PCRus y citoquinas.

Se excluyeron aquellos trabajos que no cumplan con los criterios de calidad de la evidencia según las guías GRADE: riesgo de sesgo, resultados imprecisos, resultados inconsistentes, problemas de aplicabilidad de la evidencia y la existencia de sesgo de publicación (30).

Posterior a este proceso de depuración fueron seleccionados los artículos para ser incluidos en la revisión sistemática.

Para el control del sesgo, se utilizó la lista de verificación propuesta por Downs y Black (31), la puntuación máxima estimada por los autores es de 31 puntos. A fin de interpretar los resultados de cada estudio, se consideraron terciles de puntuación, según la siguiente escala: más de 20 puntos calidad alta, entre 19 – 10 calidad intermedia, y menos de 10 puntos calidad baja. La lista de verificación se encuentra en el Anexo 2.

Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Categoría/indicador
Población	Definición de población desde la epidemiología: conjunto de sujetos o individuos con determinadas características demográficas similares, de la que se obtiene la muestra o participantes en un estudio epidemiológico a la que se quiere extrapolar los resultados de dicho estudio (32).	<u>Sexo</u> : características de las estructuras reproductivas y sus funciones, fenotipo y genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino (33).	Femenino Masculino Otro
		<u>Edad</u> : tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento (34).	18 a 85 años.
Intervención con probióticos	Consumo de aquellos alimentos/suplementos con microorganismos vivos que, al ser agregados como suplemento en la dieta, afectan en forma beneficiosa al desarrollo de la flora microbiana en el intestino (35).	<u>Fuente</u> : alimentos y/o suplementos que tienen en su composición microorganismos vivos(36).	Yogur Kefir Suplementos probióticos
		<u>Cepa</u> : unidad operativa básica en bacteriología, formada por el descendiente de un único aislamiento en cultivo puro y generalmente formada por una sucesión de cultivos derivados en última instancia de una única colonia inicial (37).	Tipo de bacterias
		<u>Dosis</u> : cantidad de sustancia administrada o absorbida que recibe un individuo en proporción a su peso o volumen corporal (38).	Cantidad de bacterias en UFC

Operacionalización de variables (Continuación)

Biomarcadores de inflamación	Sustancias que inician y regulan las reacciones inflamatorias. Entre ellas, se encuentran la PCRus y las citoquinas (39).	<u>Citoquinas</u> : son una clase de polipéptidos de alto peso molecular que entregan señales celulares en el contexto de respuestas inmunológicas, reacciones inflamatorias, hematopoyesis y otras funciones biológicas básicas. Dentro del grupo de las citocinas se incluyen las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral (FNT α), los interferones (IFN), los CSF y las quimocinas (17).	pg/dL
		<u>PCRus</u> : es un biomarcador circulatorio que indica la existencia de inflamación. La PCRus es un factor de riesgo establecido para las enfermedades cardiovasculares (18).	mg/dL.
Enfermedades cardiometabólicas	Grupo de patologías que forman parte de las enfermedades no transmisibles. Las mismas incluyen obesidad, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (5, 6).	<u>Obesidad</u> : estado en el que el peso corporal es superior a lo aceptable o deseable y generalmente se debe a una acumulación excesiva de grasas en el organismo. Se considera esta condición cuando el índice de masa corporal es superior a 30 kg/m ² (40).	Presencia o ausencia
		<u>Diabetes mellitus tipo 2</u> : enfermedad caracterizada por la utilización ineficaz de la insulina por parte del cuerpo (insulinorresistencia). Como resultado de esto, la glucosa no entra en las células para ser almacenada como fuente de energía sino que se acumula en la sangre provocando hiperglucemia (41).	Presencia o ausencia
		<u>Hipertensión arterial</u> : elevación de la tensión arterial (fuerza que ejerce la sangre circulante contra las paredes de las arterias). Tensión sistólica superior o igual a 140 mmHg y diastólica superior o igual a 90 mmHg (42).	Presencia o ausencia

Operacionalización de variables (Continuación)

		<u>Accidente cerebrovascular</u> : condición en la cual la circulación sanguínea que se dirige hacia el cerebro se ve interrumpida por un coágulo, que bloquea uno de los vasos sanguíneos, en consecuencia luego de minutos las células del cerebro comienzan a morir (43).	Presencia o ausencia
		<u>Infarto agudo de miocardio</u> : afección provocada por un coágulo que bloquea una de las arterias coronarias que llevan sangre y oxígeno al corazón (44).	Presencia o ausencia

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para la búsqueda de la información se utilizaron las bases de datos electrónicas Pubmed/Medline, BVS y Oxford Academy. A fin de construir el mapa estratégico de búsqueda con los niveles más adecuados de precisión se empleó la herramienta MeSH, que permitió realizar búsquedas bibliográficas de alta calidad (45). Para dicha búsqueda se usaron las siguientes palabras claves: enfermedades cardiometabólicas, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus, probióticos, yogur, kéfir, marcadores de inflamación, PCRus y citoquinas (Anexo 1). La misma se realizó en el período abarcado entre el año 2015 al 2020. La búsqueda de la información estuvo restringida a textos en inglés y español.

Los artículos seleccionados estuvieron a cargo de tres revisores, que de forma independiente realizaron la extracción de los datos para disminuir el riesgo de sesgos.

Los datos de los artículos seleccionados fueron volcados a un formulario con la información que cumplió con los criterios establecidos, entre ellos: autores, año de publicación, país, características de la población, número de participantes, tipo de estudio, edad, sexo, característica de la intervención con probióticos, dosis, duración y resultados.

En la presente revisión sistemática se incluyeron estudios con rigurosidad científica, donde se identificaron los sesgos y la forma en que estos fueron controlados. Para los sesgos de selección, se tuvo en cuenta que se hayan descrito claramente los criterios de inclusión y exclusión.

El control de sesgos se concretó a través de una lista de verificación, la cual fue propuesta por Sara Downs y Nick Black (1998) para la evaluación de la calidad metodológica de intervenciones de cuidado de la salud tanto para estudios aleatorizados y no aleatorizados. La misma cuenta con 26 ítems distribuidos en cinco subescalas –informes, validez externa, sesgo, confusión y poder– (31). Para este análisis se identificó a cada uno de los estudios con un código del 1 al 17.

Análisis de datos

Todos los datos fueron volcados a una planilla de Excel, donde se organizó la información de cada publicación seleccionada a fin de sistematizar la información recolectada, posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos. Por ser una revisión cualitativa, se presenta la evidencia en forma descriptiva y sin análisis estadístico (46).

Resultados

En la búsqueda de literatura científica inicial se identificaron 859 estudios en las bases de datos seleccionadas (445 en Oxford, 239 en BVS y 175 en Pubmed) y se exportaron a un archivo Excel en el cual se eliminaron las publicaciones duplicadas, quedando como resultado 335 artículos. Luego se procedió a la lectura de los títulos y se eliminaron 270 estudios que no cumplían con los criterios de elegibilidad (180 estudios investigaron otras enfermedades como hígado graso, colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, enfermedad de Crohn, síndrome de ovario poliquístico, cáncer y Parkinson; 47 eran revisiones; 16 investigaciones usaron otros alimentos; 15 investigaron otras etapas fisiológicas como embarazo, lactancia y niñez y 12 eran estudios en animales) quedando 65 artículos. Posteriormente, se examinó cada uno de ellos en profundidad y se descartaron 48 estudios que no incluían mediciones de biomarcadores de inflamación.

Finalmente, quedaron seleccionados 17 estudios que conforman la presente revisión sistemática (Figura 1).

Según la lista de verificación propuesta por Downs y Black (31), el 88% de los estudios incluidos corresponde a calidad alta y el 12% a calidad intermedia.

En la Tabla 3 se pueden observar las principales características de los estudios incluidos.

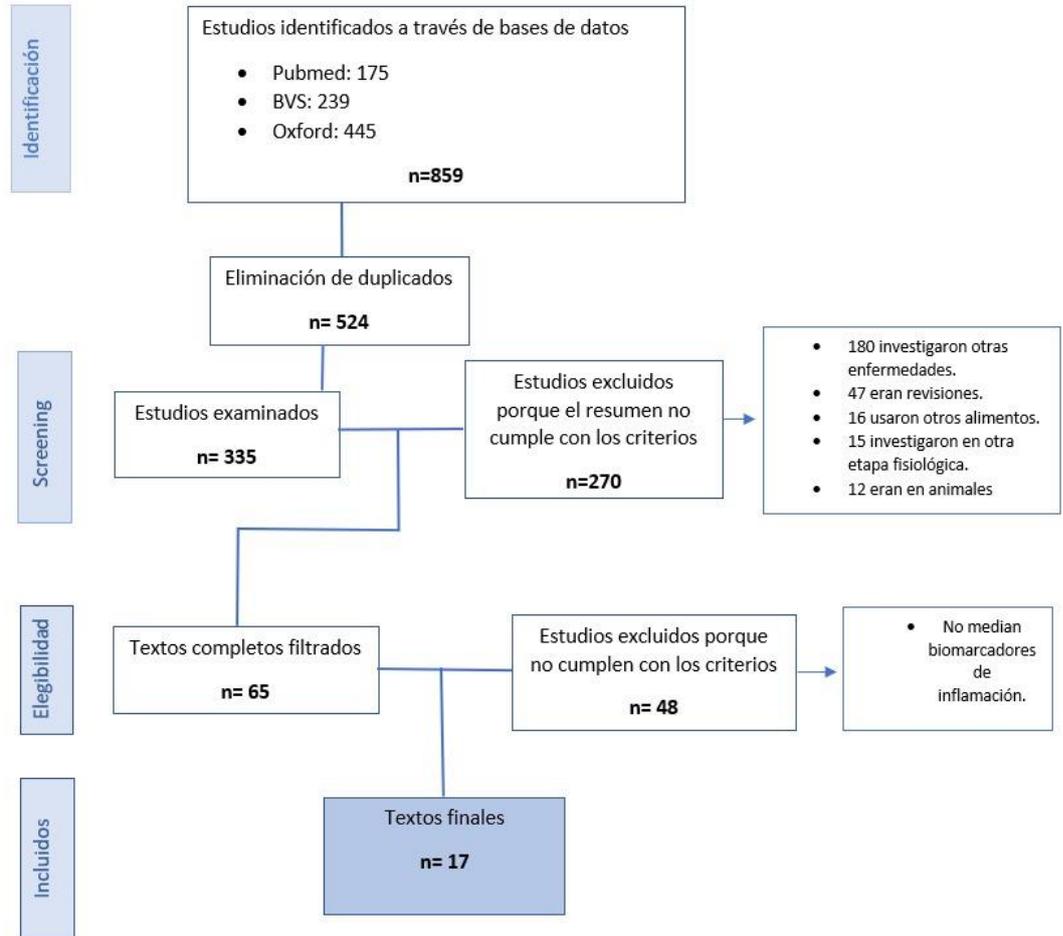


Figura 1. Selección de artículos

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

Autor- año	Nº de participantes (Pr/Cr)	Lugar	Edad	Sexo (M/F)	Fuente probiótica	Duración (semanas)	Cepa	Dosis (UFC)	Placebo	Enfermedad	Indicadores medidos	Marcador de inflamación	Resultado de la intervención
Bernini Jesús L. et al - 2015	51 (26/25)	Brasil	18-60	ND/51	Yogur	6,5	<i>Bifidobacterium lactis</i>	2,72 x 10 ¹⁰	Leche sin probióticos	SM	Peso, talla, IMC, cintura, PA, glucosa, insulina, HOMA, COL, HDL, LDL, TG.	FNT-α, IL-6	↓ FNT-α, IL-6, IMC, COL, LDL, en Pr y en Cr ↑ IMC, HDL y ↓ COL y LDL.
Bordalo Tonucci L. et al- 2015	50 (25/25)	Brasil	35-60	ND/50	Yogur	6	<i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12</i>	7,72x 10 ⁷ 5,82x 10 ⁷ 1,62x 10 ⁶ 4,45x 10 ⁸ 1,84x 10 ⁷ 1,56x 10 ⁷	Leche de cabra	DM 2	Peso, CC, insulina, HOMA-IR, COL, HDL, LDL, TG, FRU, TAS, F2-isopropano	FNT-α, IL-6, IL-10, AdipoQ y resistina	↓ FRU, FNT-α y resistina. S/C GPA, insulina, HOMA-IR, peso, CC, HDL, LDL, VLDL, TG, COL, TAS, F2-isopropano, IL-10, IL-6 y AdipoQ en Pr.
Kobyalaik N. et al- 2018	53 (31/22)	Finlandia	18-75	ND/53	Suplemento en polvo	8	<i>Lactococcus, lactobacillus, bifidobacterium, propionibacterium, acetobacter</i>	6x 10 ¹⁰ , 1x10 ¹⁰ , 3x10 ¹⁰ , 1x10 ¹⁰	Mismo suplemento sin probióticos	DM 2	Peso, talla, IMC, CC, glucosa, HbA1c, insulina, HOMA-IR.	FNT-α, IL-6, IL-8, IL1B, INF-γ	↓ FNT-α, IL-1β, IL-6, peso, IMC, CC, HOMA-IR y HbA1c, S/C en INF-γ, GPA e insulina en Pr.
Feizollahzadeh S. et al- 2016	136 (68/68)	Malasia	30-70	ND/136	Suplemento en polvo	8	<i>Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Lactobacillus lactis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium longum and Bifidobacterium infantis.</i>	3x 10 ¹⁰	Mismo sobre sin probióticos	DM 2	Peso, talla, IMC, cintura, PA, glucosa, HbA1c, insulina, HOMA-IR, COL, HDL, LDL, TG,	PCRus	↓ HbA1c, HOMA-IR y GPA en Pr. S/C en IMC, PCRus, PA, COL, HDL, LDL y TG en Pr y Cr.
Firouzi S. et al- 2016	48 (24/24)	Irán	35-68	ND/48	Suplemento liquido	8	<i>Lactobacillus plantarum A7</i>	2 x10 ⁷	Leche de soja sin probióticos	DM 2	Peso, talla, IMC, ICC, Glucosa, HDL, LDL, TG.	FNT-α, PCR y AdipoQ	↓ IMC, ICC, LDL, S/C FNT-α, PCR, AdipoQ, TG y ↑ HDL en Pr.

(Continuación) Tabla 3. Características de los estudios.

Autor-año	Nº de participantes (Pr/Cr)	Lugar	Edad	Sexo (M/F)	Fuente probiótica	Duración (semanas)	Cepa	Dosis (UFC)	Placebo	Enfermedad	Indicadores medidos	Marcador de inflamación	Resultado de la intervención
Sabico S. et al - 2019	61(31/30)	Arabia Saudita	30-60	26/35	Suplemento en polvo	24	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>L. lactis</i> W58	2,5 × 10 ⁹	Mismo sobre sin probióticos	DM 2	Peso, talla, IMC, CC, cadera, ICC, PA, Glucosa, insulina, HOMA, COL, HDL, LDL, TG	FNT-α, PCR, IL-6, leptina, AdipoQ y resistina.	↓ FNT-α, IL-6, PCR, resistina, glucosa, insulina, HOMA-IR, TG, COL, CT/HDL, S/C ICC, IMC leptina, ↑ AdipoQ en Pr.
Kim J. et al - 2018	90 (30+30/30)	Corea	20-75	27/63	Capsulas probióticas	12	<i>Lactobacillus Gasseri</i> BNR17	10 ⁸ y 10 ¹⁰	Cápsulas sin probióticos	Obesidad	Peso, talla, IMC, CC, cadera, ICC, glucosa, HbA1c, insulina, HOMA, COL, HDL, LDL, TG	FNT-α, PCR, leptina, adiponectina y MCP-1	↓ CC, TAV, S/C FTN-α, PCR, AdipoQ, MCP-1 y leptina en Pr.
Malik M. et al - 2018	20 (20/0)	EE. UU	40-75	20/0	Suplemento liquido	6	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	20 mil millones	NO HAY	Enfermedad arterial coronaria	Peso, talla, IMC, cintura, PA, glucosa, HgA1c, COL, HDL, LDL, TG, FC.	FNT-α, IL-8, IL-12, IL-1b, IFN-Y, leptina, adiponectina, TGF b, ICAM 1, VCAM 1.	↓ IL-8, IL-12, leptina, S/C IL-1b, FNT-α, IFN-Y, AdipoQ, TGF b, ICAM 1, VCAM 1, COL, GPA, IMC en Pr.
Tenorio-Jiménez C. et al - 2019	53 (28/25)	España	18-65	ND	Cápsulas probióticas	12	<i>Lactobacillus reuteri</i> V3401	5 × 10 ⁹	Cápsulas sin probióticos	SM	Peso, talla, IMC, CC, PA, glucosa, HgA1c, insulina, HOMA, COL, HDL, LDL, TG, GOT, GPT y γ-GT	FNT-α, PCR, IL-6, IL-8, leptina, AdipoQ, resistina, tPAI-1, HGF, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1, MPO, LPS, LBP	↓ FNT-α, IL-6 y VCAM-1, S/C PCR, AdipoQ, leptina, IL-8, tPAI-1, HGF, MCP-1, ICAM-1, MPO, LPS, LBP en Pr.

(Continuación) Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

Autor- año	Nº de participantes (Pr/Cr)	Lugar	Edad	Sexo (M/F)	Fuente probiótica	Duración (semanas)	Cepa	Dosis (UFC)	Placebo	Enfermedad	Indicadores medidos	Marcador de inflamación	Resultado de la intervención
Szulińska M. et al - 2018	71 (24+23/24)	Polonia	45-70	0/71	Suplemento en polvo	12	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19, y <i>Lactococcus lactis</i> W58	2,5 × 10 ⁹ (dosis baja) 1 × 10 ¹⁰ (dosis alta)	Sobre sin probiótico	Obesidad	Peso, talla, IMC, PA	FNT-α, IL-6, VEGF, TM.	↓ FNTα, IL-6, VEGF, TM, PAS, en Pr.
Corado Gomes A. et al - 2017	43 (21/22)	Brasil	20-59	0/43	Suplemento en polvo	8	<i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>casei</i> ; <i>Lactococcus lactis</i> ; <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>lactis</i>	2 × 10 ¹⁰	Sobre sin probióticos	Sobrepeso u obesidad	Peso, talla, IMC, CC, ICC, Hb1Ac, COL, HDL, LDL, VLDL, TG	FNT-α, IL-6, IL-10, AdipoQ, GPx, SOD, LPS.	↑ FNTα, IL-6, GPx, ↓ CC, ICA, S/C SOD, IL-10, AdipoQ, LPS en Pr.
Raygan F. et al - 2017	60 (30/30)	Irán	40-85	ND	Cápsulas probióticas	12	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , y <i>Lactobacillus acidophilus</i> .	2 × 10 ⁹	Cápsulas sin probióticos	DM 2.	Peso, talla, IMC, PA, glucosa, insulina, HOMA, COL, HDL, LDL, VLDL, TG.	PCRus, GSH, MAD, NO.	↓ PCRus, GPA, insulina, COL, ↑ HDL, GSH, S/C IMC, VLDL, LDL, TG, NO y MAD en Pr.
Farrokhan A. et al - 2016	60 (30/30)	Irán	40-85	22/38	Cápsulas simbióticas	12	<i>Lactobacillus acidophilus</i> cepa T16, <i>Lactobacillus casei</i> cepa T2, y <i>Bifidobacterium bifidum</i> cepa T1	2 × 10 ⁹	Cápsulas sin probióticos	SM	Peso, talla, IMC, PAS, PAD, glucosa.	PCRus, GSH, MAD y NO	↓ PCRus, MDA ↑NO, S/C GSH, IMC, PA y glucosa en Pr
Kullisaar T. et al - 2015	45 (45/0)	Estonia	50-75	10/35	Cápsulas probióticas	4	<i>Lactobacillus fermentum</i>	6 × 10 ⁹	No hubo placebo	Sobrepeso	Peso, talla, IMC, HbA1c, COL, HDL, LDL, oxLDL, TG.	PCRus, IL-6.	↓ PCRus, IL-6, COL, LDL, oxLDL, HbA1c y ↑ HDL, en Pr

(Continuación) Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

Autor-año	Nº de participantes (Pr/Cr)	Lugar	Edad	Sexo (M/F)	Fuente probiótica	Duración (semanas)	Cepa	Dosis (UFC)	Placebo	Enfermedad	Indicadores medidos	Marcador de inflamación	Resultado de la intervención
Chen Y. et al - 2015	92 (48/44)	China	36-66	0/92	Yogur	24	<i>Lactobacillus</i> ssp, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilis</i>	ND	Leche	SM	Peso, talla, IMC, cintura, glucosa, insulina, HOMA, COL, TG, GOT, GTP, grasa corporal.	FNT- α , IL-1, IL-6, LPS.	↓ FNT- α , LPS, HOMA-IR, COL, TG, GOT, GTP y grasa corporal, S/C IL-1 e IL-6 en Pr.
Bellikci-koyu e. et al - 2019	22 (12/10)	Turquía	18-65	ND/22	Kéfir	12	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>diacetyllactis</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> subsp. <i>cremoris</i> , <i>Lactobacillus</i> kéfir, <i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Saccharomyces unisporus</i>	ND	Leche	SM	Peso, talla, IMC, cintura, glucosa, insulina, HbA1c, COL, HDL, LDL, TG.	PCRus, FNT- α , IL-6, IL-10, IFN- γ	↓ FNT- α , IFN- γ , PAS, PAD, glucosa, insulina, HbA1c, COL, HDL, LDL, TG, S/C en PCRus, IL-6, IL-10 en Pr.
Romão da Silva L. et al - 2020	40 (20/20)	Brasil	20-50	0/40	Suplemento líquido	8	<i>Lactobacillus para casei</i> LPC-37, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM and <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	10 ⁹	Sachet de polidextrosa	HTA	Peso, talla, IMC, cintura, glucosa, COL, LDL, HDL, TG, VLDL, creatinina, PA, ECG	PCRus	↓ GPA, COL, ↑ HDL, S/C PCRus, IMC, PAS, PAD, TG, LDL en Pr.

Referencias: N/D: no determinado, S/C: sin cambios, Pr: grupo probiótico, Cr: grupo control, SM: síndrome metabólico, DM 2: diabetes mellitus tipo 2, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, CC: circunferencia de cintura, ICC: índice cintura/cadera, PA: presión arterial, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, COL: colesterol total, VLDL: colesterol VLDL, HDL: colesterol HDL, LDL: colesterol LDL, CT/HDL: cociente colesterol total/colesterol HDL, TG: triglicéridos, TAV: tejido adiposo visceral, FC: frecuencia cardíaca, ECG: electrocardiograma, GPA: glucosa plasmática en ayunas, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: alanina aminotransferasa, γ -GT: gama glutaril transferasa, FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa, PCR: proteína C reactiva, PCRus: proteína C reactiva ultrasensible, IFN- γ : interferón gamma, IL: interleucina, AdipoQ: adiponectina, tPAI-1: inhibidor 1 del activador total del plasminógeno, TGF: factor de crecimiento transformante, HGF: factor de crecimiento de hepatocitos, MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1, ICAM-1: molécula de adhesión intracelular soluble 1 VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular soluble 1, MPO: mieloperoxidasa, LPS: lipopolisacárido, LBP: proteína de unión a lipopolisacáridos, VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial, TM: trombosmodulina, GSH: glutatión, GPx: glutatión peroxidasa, SOD: superóxido dismutasa, MAD: malondialdehído, NO: óxido nítrico, FRU: fructosamina.

Descripción de los estudios incluidos

En el análisis se incluyeron 17 estudios aleatorizados que examinaron los efectos de los probióticos sobre los biomarcadores de inflamación en personas con enfermedades cardiometabólicas, incluyendo una muestra total de 995 sujetos, de los cuales el 78% corresponde a sexo femenino, el 10,5% sexo masculino y el 11,5% de los casos no se especificó el sexo.

Entre estos estudios, 14 estaban cegados los evaluadores y los participantes, 15 de los estudios tenían grupos controlados con placebo como grupos de comparación. Los grupos de placebo utilizaron cápsulas que eran idénticas en apariencia a las cápsulas de probióticos, excepto que las cepas bacterianas estaban ausentes. Los estudios que utilizaron yogur o kéfir como medio tenían productos placebo que se prepararon de la misma manera que la leche probiótica o el yogur, excepto que no se encontraron cepas bacterianas. Los países en los que se realizaron los estudios fueron Brasil, Finlandia, Malasia, Irán, Arabia Saudita, España, EE.UU, Corea del Sur, Polonia, Estonia, China y Turquía. Los estudios tuvieron una duración entre 4 y 24 semanas.

Las enfermedades que presentaron los sujetos incluyeron: diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso, obesidad, enfermedad arterial coronaria, HTA y síndrome metabólico. Todos los estudios midieron en una o más oportunidades las siguientes variables: peso, talla, IMC, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, circunferencia de la cintura, PCRus, interleucinas, FNT α e IFN γ .

En los estudios se utilizaron alimentos tales como yogur, kéfir y suplementos probióticos. Se analizó un total de 26 cepas distintas, las más frecuentes fueron del género *Lactobacillus*, seguidas por el género *Bifidobacterium* y *Lactococcus*.

Relación entre el consumo de probióticos, biomarcadores de inflamación y enfermedades cardiometabólicas

De la totalidad de estudios, once informaron el efecto de los probióticos sobre las interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12), doce estudios mostraron

evidencia de efectos en el FNT α , tres estudios informaron impactos sobre IFN γ , mientras que seis estudios lo hicieron sobre la PCR us .

De los once estudios que evaluaron la relación entre el consumo de probióticos y los valores de las interleucinas, ocho informaron una reducción en los niveles de las mismas (24, 47, 49, 50, 51, 52, 54, 56). Además, en dos estudios, no se informaron cambios en dichos niveles (48, 55) y, en uno, se observó un aumento de este biomarcador (53).

Del conjunto de estudios, ocho estudios analizaron el FNT α e informaron una reducción de este marcador como resultado del consumo de probióticos (47, 48, 49, 50, 51, 52, 55, 56). Hubo tres estudios en donde no se observaron cambios significativos en dicho biomarcador (24, 57, 58), mientras que uno informó un leve incremento del mismo (53).

Mientras que tres estudios evaluaron el efecto de los probióticos sobre el IFN γ , solo uno informó una disminución de este biomarcador como resultado del consumo de probióticos (56) y dos estudios arrojaron que no hubo cambios significativos en este biomarcador (24, 49).

Existieron seis estudios que valoraron el impacto en la PCR us , de los cuáles tres mostraron una reducción significativa de este biomarcador en relación con el consumo de probióticos (54, 60, 61), y hubo tres estudios en donde no se obtuvieron cambios significativos (57, 59, 62)

Enfermedades cardiometabólicas

La relación entre el efecto del consumo de probióticos en pacientes con sobrepeso u obesidad estuvo presente en cuatro estudios del total, de los cuáles, dos de ellos mostraron una reducción de los biomarcadores de inflamación (FNT α y PCR us) (52, 54), en uno no se observaron cambios significativos en biomarcadores (58) y en el restante hubo un aumento del FNT α e IL-6 (53).

Hubo seis estudios que se abocaron a medir el efecto de la ingesta de probióticos en pacientes con DM2, en cuatro de estos estudios se presentó una disminución de los biomarcadores de inflamación (citoquinas, FNT α , PCR us)

(48, 49, 50, 60), mientras que en los dos restantes no se observaron cambios significativos (57, 59).

La cuantificación sobre el efecto de los probióticos en pacientes con síndrome metabólico estuvo presente en cuatro estudios, en todos hubo una reducción de los biomarcadores: en tres disminuyó el FNT α , IL e IFN γ (47, 51, 55) y en uno se redujo la concentración de la PCRus (61).

Solamente un estudio investigó el efecto de los probióticos en sujetos con enfermedad arterial coronaria y concluyó en una reducción de las interleucinas, sin cambios en los niveles de FNT α ni en IFN γ (24).

En otro de los estudios, se evaluó el efecto de los probióticos en pacientes con hipertensión y el mismo informó que no hubo cambios significativos en los niveles de la PCRus (62).

Discusión

Esta revisión analizó 17 estudios clínicos aleatorizados y sus principales resultados fueron que el consumo de determinadas cepas de probióticos, principalmente del género *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium*, provenientes de alimentos o suplementos podrían mejorar los niveles de algunos biomarcadores de inflamación (interleucinas, FNT α , IFN γ y PCRus) en personas con enfermedades cardiometabólicas.

Una revisión similar publicada previamente por Tenorio-Gimenez et al en 2020 investigó el efecto del uso de probióticos sobre los componentes del síndrome metabólico y concluyó que la mayoría de los estudios incluidos (cinco de nueve) encontraron una mejoría en algunos de los biomarcadores, principalmente en la IL-6, FNT α , crecimiento endotelial vascular (VEGF) y homocisteína, en un solo estudio la PCRus aumentó. Además en tres estudios hubo una mejoría del IMC, metabolismo de la glucosa y perfil lipídico (63).

Otra revisión que estudió el efecto de los probióticos sobre los factores de riesgo cardiovascular, publicada por Sun et al en 2015, evidenció que el consumo de probióticos causó una reducción de la PCRus y el FNT α . También tuvo un efecto positivo sobre los indicadores antropométricos, logrando una reducción del IMC, circunferencia de cintura y sobre el perfil lipídico, disminución del colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y aumento del colesterol HDL (64).

Además, se conoce que el consumo de probióticos brinda múltiples beneficios no solo en la reducción de los niveles de biomarcadores de inflamación sino también en otras variables como por ejemplo en los valores antropométricos. En nuestra revisión cinco de los 17 estudios incluidos mostraron mejoría de algún indicador antropométrico, seis no mostraron cambios y en el resto de los estudios no se aclara. Con respecto a esta variable, un estudio publicado en 2019 por Sudha et al en India, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de un probiótico de múltiples cepas sobre parámetros relacionados con el sobrepeso/obesidad concluyó que la suplementación durante 12 semanas redujo significativamente el IMC y el peso corporal (65). Otro estudio, realizado en Japón en el año 2013, analizó el efecto antiobesidad del *Pediococcus pentosaceus* durante 12 semanas y concluyó que el consumo de dicho probiótico

redujo el IMC, el porcentaje de grasa corporal y la circunferencia de la cintura (66). Un estudio previo, publicado por Zarrati et al en 2014, sobre el consumo de *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* BB12 y *Lactobacillus casei* DN001 en una dosis de 10^8 UFC/g, en personas con obesidad en contraste con un grupo de personas obesas que no los consumen, evidencio que la expresión de FNT α no cambió entre ninguno de los grupos después de la intervención, sin embargo, hubo una reducción en los niveles séricos de PCRus y fue más evidente en el grupo que consumió el probiótico después de una intervención de 8 semanas (67).

La suplementación con probióticos además tiene efectos en el perfil de lípidos sanguíneos, esto fue observado en un estudio llevado a cabo por Tripp, que investigó el efecto del consumo de un probiótico de múltiples cepas durante 13 semanas y concluyó que el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos (TG) se redujeron en un 19%, 22% y 40%, respectivamente (68). En nuestra revisión la modificación del perfil lipídico se observó en nueve de diecisiete estudios, en tres no hubo cambios y en tres no se determinó. Dentro de los estudios que evidenciaron modificaciones, seis muestran reducción del colesterol total, tres disminución del colesterol LDL, tres reducción de los triglicéridos y en tres hubo aumento del colesterol HDL. Sin embargo, el estudio publicado por Sudha et al en 2019 informó que la suplementación con probióticos de múltiples cepas no impactó significativamente en el perfil de grasas y lípidos en sangre (65).

Otro beneficio del consumo de probióticos es probablemente el control metabólico de la diabetes. En nuestra revisión, dieciseis estudios midieron marcadores clínicos de esta patología (HbA1c, glucemia, insulinemia y HOMA-IR) y se obtuvieron modificaciones en siete de ellos (en cuatro estudios hubo reducción de HbA1c, en cinco estudios hubo disminución de la glucemia y en tres disminuyó la insulinemia). Sin embargo, el estudio realizado en 2016 por Higashikawa, que evaluó los efectos de un probiótico en marcadores metabólicos informó que los niveles de glucosa plasmática en ayunas, HbA1c, insulina en ayunas y HOMA-IR no se modificaron por la ingesta de *Pediococcus pentosaceus* (66). Otro estudio llevado a cabo en 2019 por Madempudi et al investigó el efecto de la suplementación con probióticos de múltiples cepas (L.

salivarius, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *B. breve*, y *B. coagulans*) durante 12 semanas sobre los niveles de glucemia, insulinemia, HbA1c y HOMA-IR. Sus resultados fueron una reducción significativa de la HbA1c en el grupo probiótico pero una disminución insignificante de los niveles de glucemia, insulinemia y HOMA-IR (70). En contraste, una investigación publicada en el año 2019 en Irán, evaluó los efectos del consumo de *Lactobacillus casei*, en una dosis de 10^8 UFC/g durante 8 semanas, sobre el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus. El resultado de esta intervención fue que la suplementación con este probiótico redujo de manera significativa los niveles de glucemia, insulinemia y HOMA-IR, sin producir cambios en la HbA1c (71).

Finalmente, está documentado mediante un análisis transversal que el consumo de alimentos que contienen probióticos tienen efectos beneficiosos para la hipertensión arterial, según datos de Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), en la población estadounidense. La ingestión de suplementos probióticos de múltiples cepas o yogur resultó en una reducción del 21% en las probabilidades de presentar hipertensión. La presión arterial sistólica y la diastólica fueron significativamente menores (69). Respecto de los estudios de nuestra revisión, nueve midieron la variable presión arterial, de los cuáles en tres no hubo modificación de la misma, mientras que en uno se evidenció una disminución de la presión arterial sistólica y, en otro, se informó una disminución tanto de la presión arterial sistólica como de la presión arterial diastólica.

A la fecha de nuestra revisión no se encontraron estudios que relacionen el consumo de probióticos y la disminución de biomarcadores de inflamación en personas con IAM y ACV.

Conclusión

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo analizar la relación entre la ingesta de alimentos probióticos y marcadores de inflamación en enfermedades cardiometabólicas en personas adultas.

Al comenzar la presente revisión se planteó la siguiente hipótesis: “Más del 50% de los estudios analizados encuentran asociación positiva entre el consumo de alimentos probióticos y la disminución de los niveles de biomarcadores de inflamación en personas adultas con enfermedades cardiometabólicas”. Teniendo en cuenta que en el 70% de los estudios hubo una disminución de estos biomarcadores se acepta la hipótesis.

Sin embargo, los resultados obtenidos en los estudios analizados fueron muy diversos, mientras algunos estudios mostraron efectos positivos en la disminución de los biomarcadores de inflamación luego de un consumo de probióticos, otros no demostraron tener beneficios en dichos biomarcadores.

Si bien hay un creciente aumento de estudios sobre esta temática, son necesarias nuevas investigaciones a largo plazo para identificar correctamente las cepas, dosis y duración para implementar tratamientos adecuados con el objetivo de mejorar los niveles de biomarcadores de inflamación en personas con enfermedades cardiometabólicas.

Cabe destacar el trascendental rol del Licenciado en Nutrición como promotor de la salud en la prevención y tratamiento de ENT, accionando estrategias orientadas a fomentar el consumo de alimentos probióticos, que protegen ante las enfermedades no transmisibles, en el marco de un estilo de vida saludable.

Referencias bibliográficas

1. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63(9):482-94. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.006.
2. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Probiotics. [Internet]. 2019 [consultado 03 Jun 2020]. Disponible en: <https://isappsience.org/for-clinicians/resources/probiotics/#toggle-id-1>
3. Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(11):639-46. DOI: 10.1038/nrendo.2011.126.
4. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri NM, et al. Effects of a 6-month multi- strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019; 38(4):1561-1569. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.009.
5. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2018 [Consultado 02 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
6. Chacón-Acevedo K, Castaño-Suárez D, Camacho Rojas S, Cueto-Vigil E, Maldonado-Vargas N, Diaz-Cely A, et al. Factores de riesgo y enfermedades cardiometabólicas en Risaralda 2017 proyectada a 2050. *Rev Méd Risaralda.* 2018; 24(2):96-101.
7. Bernini LJ, Simão AN, Alfieri DF, Lozovoy MA, Mari NL, de Souza CH, Dichi I, Costa GN. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. *Effects of probiotics on metabolic syndrome. Nutrition.* 2016; 32(6):716–19. DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.001.
8. Amara AA, Shibl A. Role of Probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharm J.* 2015; 23(2):107-14. DOI: 10.1016/j.jsps.2013.07.001.
9. Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias. Comité del Codex sobre nutrición y alimentos para regímenes especiales. 40ª reunión.

Documento de debate sobre las directrices armonizadas sobre el uso de probióticos en alimentos y complementos alimenticios. 2018; Disponible en: [http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/ar/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12s.pdf)

[proxy/ar/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12s.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/ar/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12s.pdf)

10. Prados-Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, Ascensión M. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutr Hosp*. 2015; 31(1):10-18. DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8702.

11. Hasler CM, Bloch AS, Thomson CA, Enrione E, Manning C. Position of the American Dietetic Association: Functional foods. *J Am Diet Assoc*. 2004; 104(5):814-26. DOI: 10.1016/j.jada.2004.03.015.

12. Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Probióticos: criterios de calidad y orientaciones para el consumo. *Acta Pediatr Esp*. 2003; 61(9):476-82. ISSN: 0001-6640.

13. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de Argentina, n.d. Tecnologías Para La Industria Alimentaria DESARROLLO DE PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS Ficha Nº 12. p.3. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gob.ar/contenido/sectores/tecnologia/Ficha_12_PreyPro.pdf

14. Salonen A, Lahti L, Salojärvi J. et al. Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *ISME J*. 2014; (8):2218-30. DOI: 10.1038/ismej.2014.63

15. Mamdoh O, Suliman A. Probiotics Bacteria in Fermented Dairy Products. *Pak J Nutr*. 2009; 8(7):1107-13. DOI: 10.3923/pjn.2009.1107.1113.

16. Semih O, Ozlem C. Kefir: A Probiotic Dairy-Composition, Nutritional and Therapeutic Aspects. *Pak J Nutr*. 2003; 2(2):54-59. DOI: 10.3923/pjn.2003.54.59.

17. Rountree R. The human microbiome: Humans as superorganisms. *Altern Complement Ther*. 2011; 17(2):17-70. DOI: 10.1089/act.2011.17206

18. Vallejo F, Toro MA. Análisis microbiológico de bacterias ácido lácticas en yogur con probióticos. *Bol Micol*. 2002; 17:15-19. DOI: 10.22370/bolmicol.2002.17.0.435

19. Manzano C, Estupiñán D, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. *Rev Chil Nutr.* 2012; 39(1):98-110. DOI: 10.4067/S0717-75182012000100010.
20. Thomas C, Hong T, Pijkeren J, Hemarajata P, Trinh D, Hu W, Britton R, Kalkum M, Versalovic J. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One.* 2012; 7(2):1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0031951
21. Castro L, De Rovetto C. Probióticos: utilidad clínica. *Colomb Méd.* 2006; 37(4):308-314. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?rc06060>
22. Kerry G, Kumar Patra J, Gouda S, Park Y, Shin H.S, Das G. Benefaction of probiotics for human health: A review *Rout. J Food Drug Anal.* 2018; 26(3):927-39. DOI: 10.1016/j.jfda.2018.01.002
23. Requena T, Barroso E, García-Cayuela T, Bustos I, Martínez-Cuesta M, Peláez C. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Alimen Nutri Salud.* 2013; 20(2):25-30. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/100212>.
24. Malik M, Suboc T. M, Tyagi S, Salzman N, Wang J, Ying R, Widlansky ME. *Lactobacillus plantarum* 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circ Res.* 2018; 123(9):1091–102. DOI:10.1161/circresaha.118.313565
25. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2015; 47(6):430-40. DOI: 10.3109/07853890.2015.1071872.
26. 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; 38(1):38-43. PMID: 23645956
27. Estrada-Riega I, Vizzuett-Cienfuegos K, Cruz-Vidaños J, Ortega-Pérez R, García-Domínguez I, Garduño-Alanís A. Uso de probióticos para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Hosp Jua Mex.* 2019; 86(4):202-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2019/ju194f.pdf>.

28. Moreno B, Muñoz M, Cuellar Ja, Domancic S, Villanueva J. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev Clin Periodoncia Implantol. Rehabil Oral.* 2018; 11(3):184-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072018000300184>.
29. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]. [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
30. Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. El sistema GRADE: un cambio en la forma de evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones. *Rev Med Chile.* 2014; 142(5):630-5. DOI: 10.4067/S0034-98872014000500012
31. Downs S, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52(6):377-84. DOI: 10.1136/jech.52.6.377.
32. Álvarez-Heredia F, Álvarez-Heredia A. *Epidemiología General y Clínica*. ECOE Ediciones. 1º Ed. Barcelona, España. 2009; 293-303.
33. Biblioteca Virtual en Salud. Descriptores en ciencias de la salud. Definición de sexo. [Internet]. [Consultado 01 Oct 2020]. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/this/resource/?id=13104&filter=this_exact_term&q=Sexo#:~:text=DeCS%20Server%20%2D%20List%20Exact%20Term&text=Definici%C3%B3n%20Espa%C3%B1ol%3A,al%20organismo%20MASCULINO%20del%20FEMENINO.
34. Oxford dictionaries. [Consultado 01 Oct 2020]. Disponible en: <http://www.oxforddictionaries.com/es/definicion/espanol/edad>
35. Fuller R. Probiotics in man and animal. *J Applied Bacter.* 1989; 66(5):365-78. PMID: 2666378.
36. Ramírez J, Ulloa P, Velázquez M, Ulloa J, Romero F. Bacterias lácticas: Importancia en alimentos y sus efectos en la salud. *Rev Fuent.* 2011; 2(7):1-16. Disponible en: <http://dspace.uan.mx:8080/jspui/handle/123456789/436>

37. Dijkshoorn L, Ursing B, Ursing J. Strain, clone and species: comments on three basic concepts of bacteriology. *J Med Microbiol.* 2000; 49(5):397-401. DOI: 10.1099/0022-1317-49-5-397.
38. Repetto M, Sanz P, Jurado C, López-Artíguez M, Menéndez M, de la Peña E. Glosario de términos toxicológicos IUPAC. *Asoc Española de Toxicología.* 1995; 24. Disponible en: <http://busca-tox.com/05pub/Glosario%20terminos%20toxicologicos%20toxicologia%20Repetto.pdf>
39. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J.* 2016; 57(2):134-9. DOI: 10.1536/ihj.15-346.
40. Organización mundial de la salud. Obesidad. [Internet]. 2002 [Consultado 4 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/obesity/es/>
41. Organización mundial de la salud. Diabetes [Internet]. 2020 [Consultado 09 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
42. Organización mundial de la salud. Hipertensión [Internet]. 2019 [Consultado 4 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
43. Accidente cerebrovascular isquémico. MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [Consultado 04 Jun 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ischemicstroke.html>
44. Ataque cardíaco. MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [Consultado 4 Jun 2020]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000195.htm>
45. Pinillo-León AL, Cañedo-Andalia R. El MeSH: una herramienta clave para la búsqueda de información en la base de datos Medline. *Acimed.* 2005; 13(2):1.
46. Aguilera-Eguía R. ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis?. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2014; 21(6):359-60.
47. Bernini L, Colado Simao A, Frizon Alfieri D, Batisti Lozovoy M, Lourenc N, Batista de Souza C, Dichi I, Nobre Costa G. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. *Effects of probiotics on metabolic síndrome. Nutrition.* 2015; 32(6): 716-719. DOI: 10.1016/j.nut.2015.11.0001

48. Bordalo Tonucci L, Olbrich K, Licursi de Oliveira L, Machado Rocha Ribeiro S, Stampini Duarte H. Clinical Application of Probiotics in Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clin Nut.* 2015; 36(1):85-92. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.011.
49. Kobylak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: randomized clinical trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(5):617-624. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.015.
50. Sabico S, Al-Mashharawi A, Al-Daghri b N, Wani K, Amer O, Hussain D, Ahmed Ansari M, Masoud M, Alokail M, McTerna P. Effects of a 6-month multi-strain probiotics supplementation in endotoxemic, inflammatory and cardiometabolic status of T2DM patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nut.* 2018; 38(4):1561-1569. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.009.
51. Tenorio Jiménez C, Martínez Ramírez M, Del Castillo Codes I, Arraiza Irigoyen C, Tercero Lozano M, Camacho J, Chueca N, García F, Olza J, Plaza-Díaz J, Fontana L, Olivares M, Gil A, Gómez Llorente C. Lactobacillus reuteri V3401 Reduces Inflammatory Biomarkers and Modifies the Gastrointestinal Microbiome in Adults with Metabolic Syndrome: The PROSIR Study. *Nutrients.* 2019; 11(8):1-14. DOI: 10.3390/nu11081761.
52. Szulinska M, Loniewski I, Skrypnik K, Sobieska M, Korybalska K, Suliburska J, Bogdanski P. Multispecies Probiotic Supplementation Favorably Affects Vascular Function and Reduces Arterial Stiffness in Obese Postmenopausal Women—A 12-Week Placebo-Controlled and Randomized Clinical Study. *Nutrients.* 2018; 10(11):1-18. DOI: 10.3390/nu10111672.
53. Corado Gomes A, Graziany Machado de Sousa R, Borges Botelho P, Nogueira Gomes T, Oliveira Prada P, Felipe Mota J. The Additional Effects of a Probiotic Mix on Abdominal Adiposity and Antioxidant Status: A Double-Blind, Randomized Trial. *Obesity.* 2017; 1(25):30-38. DOI: 10.1002/oby.21671.
54. Kullisaar T, Zilmer K, Salum T, Rehema A, Zilmer M. The use of probiotic *L. fermentum* ME-3 containing Reg'Activ Cholesterol supplement for 4 weeks has a positive influence on blood lipoprotein profiles and inflammatory cytokines: an

open-label preliminary study. *Nutr J.* 2016; 15(1):1-6. DOI: 10.1186/s12937-016-0213-6.

55. Chen Y, Feng R, Yang X, Dai J, Huang M, Ji X, Li Y, Paul Okekunle A, Gao G, Ucheojor Onwuka J, Pang X, Wang C, Li C, Li Y, Sun C. Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019; 109(6):1611-1619. DOI: 10.1093/ajcn/nqy358.

56. Bellikci Koyu E, Sarer Yurekli B, Akyon Y, Aydin Kose F, Karagozlu C, Ozgen A, Brinkmann A, Nistche A, Erguna K, Yilmaz E, Buyuktuncer Z. Effects of Regular Kefir Consumption on Gut Microbiota in Patients with Metabolic Syndrome: A Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Nutrients.* 2019; 11(9):1-23. DOI: 10.3390/nu11092089.

57. Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezae A, Khanahmad H, Sadeghi A, Hariri M. Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 2016; 9(1):41-47. DOI: 10.1007/s12602-016-9233-y.

58. Kim J, Moon Yun J, Kim M, Kwon O, Cho B. Lactobacillus gasseri BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food.* 2018; 21(5):454-461. DOI: 10.1089/jmf.2017.3937.

59. Firouzi S, Abdul Majid H, Ismail A, Kamaruddin N, BarakatunNisak M. Effect of multi-strain probiotics (multistrain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2016; 56(4):1535-1550. DOI 10.1007/s00394-016-1199-8.

60. Raygan F, Rezavandi Z, Bahmani F, Ostadmohammadi V, Mansournia M, Tajabadi-Ebrahimi M, Borzabadi S, Asemi Z. The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10(51):2-7. DOI: 10.1186/s13098-018-0353-2.

61. Farrokhian A, Raygan F, Soltani A, Tajabadi Ebrahimi M, Esfahani M, Karami A Asemi Z. The Effects of Synbiotic Supplementation on Carotid Intima-

Media Thickness, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in People with Overweight, Diabetes, and Coronary Heart Disease: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 2017; 11(1):133-142. DOI: 10.1007/s12602-017-9343-1.

62. Romão da Silva L, de Oliveira Y, Souza E, Freire M, Braga V, Magnani M, de Brito Alves J. Effects of probiotics therapy on cardio-metabolic parameters and autonomic modulation in hypertensive women: a randomized, triple blinded, placebo – controlled trial. *Food Funct.* 2020; 11(8):7152-7163. DOI: 10.1039/D0FO01661F.

63. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil Á, Gómez-Llorente C. Effects of Probiotics on Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2020; 12(1):124. DOI: 10.3390/nu12010124

64. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2015; 47(6):430-40. DOI: 10.3109/07853890.2015.1071872.

65. Sudha MR, Ahire JJ, Jayanthi N, Tripathi A, Nanal S. Effect of multi-strain probiotic (UB0316) in weight management in overweight/obese adults: a 12-week double blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2019; 10(8):855-866. DOI: 10.3920/BM2019.0052.

66. Higashikawa F, Noda M, Awaya T, Danshiitsoodol N, Matoba Y, Kumagai T, Sugiyama M. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(5):582-7. DOI: 10.1038/ejcn.2016.17.

67. Zarrati M. et al. Effects of Probiotic Yogurt on Fat Distribution and Gene Expression of Proinflammatory Factors in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Overweight and Obese People with or without Weight-Loss Diet. *J Am Coll Nutr.* 2014; 33(6):417-425. DOI: 10.1080/07315724.2013.874937.

68. Tripp ML, Dahlberg CJ, Eliason S, Lamb JJ, Ou JJ, Gao W, Bhandari J, Graham D, Dudleenamjil E, Babish JG. A Low-Glycemic, Mediterranean Diet and Lifestyle Modification Program with Targeted Nutraceuticals Reduces Body Weight, Improves Cardiometabolic Variables and Longevity Biomarkers in

Overweight Subjects: A 13-Week Observational Trial. *J Med Food*. 2019; 22(5):479-489. DOI: 10.1089/jmf.2018.0063.

69. Lau E, Neves JS, Ferreira-Magalhães M, Carvalho D, Freitas P. Probiotic Ingestion, Obesity, and Metabolic-Related Disorders: Results from NHANES, 1999-2014. *Nutrients*. 2019; 11(7):1482. DOI: 10.3390/nu11071482

70. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. *PLoS One*. 2019; 14(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0225168.

71. Khalili L, Alipou B, Asghari M, Faraji I, Hassanalilou T, Mesgari Abbasi M, EVaghef-Mehrabany E, Alizadeh Sani M. The Effects of *Lactobacillus casei* on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iran. Biomed. J*. 2019; 23(1):68-77. DOI: 10.29252/.23.1.68.

Anexos:

Anexo 1. Cruces de palabras claves que se utilizaron en la búsqueda bibliográfica y resultados que dicha búsqueda arrojó en cada base de datos.

Búsqueda N°	Palabras clave para la búsqueda	PUBMED	BVS	OXFORD
1	metabolic syndrome AND probiotic AND inflammation mediators	1	2	31
2	metabolic syndrome AND probiotic	18	24	61
3	probiotic AND inflammation mediators	21	15	49
4	obesity AND probiotic	45	66	50
5	diabetes mellitus AND probiotic	37	74	20
6	cardiovascular diseases AND probiotic	22	22	123
7	obesity AND probiotic AND cytokines	4	5	20
8	obesity AND probiotic AND hs-CRP	1	0	1
9	diabetes mellitus AND probiotic AND cytokines	3	1	7
10	diabetes mellitus AND probiotic AND hs-CRP	7	7	7
11	cardiovascular diseases AND probiotic AND cytokines	3	2	1
12	cardiovascular diseases AND probiotic AND hs-CRP	2	2	2
13	cardiovascular diseases AND probiotic AND yogurt	3	2	45
14	diabetes mellitus AND probiotic AND yogurt	2	0	3
15	obesity AND probiotic AND yogurt	2	1	21
16	cardiovascular diseases AND probiotic AND kefir	1	4	0
17	diabetes mellitus AND probiotic AND kefir	1	6	4
18	obesity AND probiotic AND kefir	2	6	0
TOTAL		175	239	445
TOTAL		859		

Anexo 2. Checklist de calidad propuesto por Downs y Black

Código de las investigaciones		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Reporte	Hipótesis/objetivos claramente descriptos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Metodología: describe como se medirán resultados	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Metodología: caracteriza participantes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Metodología: intervención claramente descrita	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Metodología: se consideran potenciales confundidores	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1
	Resultados: se describen principales hallazgos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Resultados: se describen medidas de variabilidad (DE, etc.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Resultados: se reportan eventos adversos consecuencia de la intervención	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Resultados: se describe seguimiento de participantes perdidos en el seguimiento	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
	Resultados: se reportan los valores de p exactos o se generaliza a $<0,05$ o $<0,001$	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Validez externa	Muestra: probabilística (representativa, aleatoria) o no probabilística (por conveniencia)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Muestra: representativa de la población de origen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Intervención: representativa o alcanzable para la población en general (facilidades, instrumentos, personal)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Validez interna - sesgos	Participantes: intervención a ciego	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	
	Investigadores que evaluaron: intervención a ciego	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	
	Se reportan análisis de resultados no planificados en metodología	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Análisis ajustado por tiempo de intervención (seguimiento de todos los participantes es igual)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Test estadísticos adecuados a muestra (tamaño, distribución de datos)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Confiabilidad en el cumplimiento de la intervención	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Precisión de los principales resultados	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Validez interna - sesgo selección	Participantes con o sin intervención provenientes de la misma población	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Reclutamiento de participantes en el mismo período de tiempo	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Asignación aleatoria de los sujetos a la intervención	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	
	Intervención aleatoria a ciego	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	
	Análisis ajustado por potenciales confundidores	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	Consideración de pérdida en el seguimiento de participantes	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	
Potencia																		
	La intervención detecta efectos $p<0,05$	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Puntaje		19	21	23	25	23	22	24	21	22	23	21	23	22	18	22	24	