

UNIVERSIDAD JAIME I

GRADO EN MEDICINA



TRABAJO FINAL DE GRADO

CAMBIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES OBESOS QUE SIGUEN UNA RESTRICCIÓN CALÓRICA

Revisión sistemática

Autora: Iuliana Alondra Bivolaru

NIE: X8188225H

Tutor: Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

Departamento: Medicina

Curso: 2020/2021



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: CAMBIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES OBESOS QUE SIGUEN UNA RESTRICCIÓN CALÓRICA

ALUMNO/A: Iuliana Alondra Bivolaru

NIE: X8188225H

PROFESOR/A TUTOR/A: Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. ABREVIATURAS | 4 |
| 2. RESUMEN | 6 |
| 2.1 ABSTRACT | 7 |
| 3. EXTENDED SUMMARY..... | 8 |
| 4. INTRODUCCIÓN | 11 |
| 4.1 MICROBIOTA INTESTINAL | 11 |
| 4.1.1 Composición de la microbiota intestinal | 11 |
| 4.1.2 Enterotipos de microbiota | 13 |
| 4.1.3 Microbiota y obesidad | 13 |
| 4.2 OBESIDAD | 14 |
| 4.3 RESTRICCIÓN CALÓRICA | 15 |
| 4.3.1 Historia de la RC | 17 |
| 5. JUSTIFICACIÓN | 18 |
| 5.1 OBJETIVO | 18 |
| 5.2 PREGUNTA PICO | 18 |
| 6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA | 19 |
| 6.1. BASES DE DATOS | 19 |
| 6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN | 19 |
| 6.3 PALABRAS CLAVE Y ECUACIONES ELABORADAS PARA LA BÚSQUEDA.. | 20 |
| 6.4 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA Y DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA | 21 |
| 6.5 LIMITACIONES | 22 |
| 6.6 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS | 22 |
| 7 RESULTADOS | 24 |
| 7.1 ANÁLISIS COMÚN DE LOS ESTUDIOS | 24 |
| 7.1.1 Efecto RC | 24 |
| 7.1.2 Variabilidad en el tipo de participante | 25 |
| 7.1.3 Tiempo de seguimiento | 25 |
| 7.2 CAMBIOS DE MI TRAS UNA RC | 26 |
| 7.3 DIFICULTADES SOBRE LA RC | 28 |
| 8. DISCUSIÓN | 28 |
| 9. CONCLUSIONES | 31 |
| 10.BIBLIOGRAFÍA | 33 |
| 11. ANEXOS | 37 |

1. ABREVIATURAS

AGCC / : ácidos grasos cadena corta

AMP: adenosín monofosfato cíclico

AMPK: proteína quinasa activada por AMP

ATP: trifosfato de adenosina

CHO: carbohidratos

CLA: ácido linoléico conjugado

Cpt1a: carnitina palmitoiltransferasa I

DM2: diabetes mellitus 2

DNL: lipogénesis de novo hepática

EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

Fiaf: Fat-Induced Adypocyte Factor

GLP: péptido similar al glucagón

HDH: dieta hipocalórica hiperproteica

HFD: alimentación por placer a demanda

ICR: restricción calórica intermitente

IFG-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (utiliza la glucosa y la insulina en ayunas)

IMC: índice de masa corporal

LPL: lipoproteína lipasa

MI: microbiota intestinal

mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero (mammalian Target of rapamycin)

mTORC1: diana del complejo de rapamicina 1 (target of rapamycin complex 1)

mTORC2: diana del complejo de rapamicina 2 (target of rapamycin complex 2)

ND: dieta normal, alimentación a demanda.

OMS: organización mundial de la salud.

pH: potencial de Hidrógeno

PKB: proteína quinasa B

PPAR: receptores activados por proliferadores peroxisomales

RC: restricción calórica

ROS: especie reactiva de oxígeno

SREBF-1: factor 1 de transcripción de unión a elementos reguladores de esteroides

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

UFC: unidad formadora de colonias

WOS: Web of Science

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La obesidad es un problema en aumento en la sociedad actual, por lo que se tiene que buscar estrategias para ayudar a disminuir esta incidencia. Múltiples estudios han demostrado que aquellos pacientes que siguen una restricción calórica (RC) consiguen un cambio en los filos predominantes de la microbiota intestinal (MI), suponiendo estos cambios efectos metabólicos y enzimáticos beneficiosos para su salud, además de una pérdida de peso.

OBJETIVOS: Investigar acerca de cuales son los principales cambios que ocurren en la microbiota intestinal en pacientes que siguen una RC y qué efectos suponen estos cambios en la salud del individuo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado una revisión sistemática crítica a partir de las bases de datos PubMed, Cochrane, Web of Science (WOS) y SciELO. Los criterios de inclusión han sido: publicaciones realizadas en los últimos 15 años (2006-2021), revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y estudios retrospectivos (casos y controles), experimentación en humanos y en otros animales, disponibilidad de texto completo y textos en inglés y español. De esta búsqueda se extrajeron finalmente los 14 artículos primarios que forman parte de esta revisión.

RESULTADOS: Se analizaron 14 estudios, demostrando en todos ellos que existen cambios en la MI tras una realizar dieta con RC, además de una pérdida de peso. En los 7 ensayos clínicos seleccionados se observa un aumento de Bacteroidetes y una disminución de Firmicutes, siendo este cambio beneficioso en cuanto a calidad de vida, pues supone una disminución de enfermedades metabólicas, una reducción de grasa visceral y hepática y reducción de la inflamación sistémica, además de mejorar los valores de los parámetros diabéticos. Los 4 ensayos prospectivos incluidos relatan los mismos cambios y las 4 revisiones sistemáticas utilizadas llegan a las mismas conclusiones.

CONCLUSIONES: Además de la hipótesis de que la RC aumenta la longevidad y el envejecimiento saludable mediante los filos correlacionados positivamente con la esperanza de vida, es una práctica dietética que ayuda a contrarrestar la disbiosis intestinal de pacientes obesos con enfermedades metabólicas, aumentando su calidad de vida y mejorando parámetros.

Es necesario seguir estudiando acerca del tema puesto que podría ser un enfoque prometedor en el tratamiento para la pérdida de peso y los beneficios que ello conlleva.

PALABRAS CLAVE: microbiota intestinal, restricción calórica, enfermedad metabólica, Bacteroidetes, Firmicutes, pérdida de peso.

2. 1 ABSTRACT

INTRODUCTION: Obesity is a global problem and is continuously on the rise. Accordingly it is necessary to look for different strategies in order to reduce its incidence. Multiple studies have shown that those patients who follow calorie restricted diets (CR), achieve positive changes in the predominant phyla of the intestinal microbiota (MI). Adopting these changes are shown to have beneficial metabolic and enzymatic effects to one`s overall health as well as an additional benefit of weight loss.

OBJECTIVES: To investigate what the predominant changes are which occur in the intestinal microbiota in patients who follow CR and what effects these changes have on the overall health of the individual.

MATERIAL AND METHODS: A critical systematic review has been carried out from the PubMed, Cochrane, Web of Science (WOS) and SciELO databases. The criteria includes: publications carried out in the last 15 years (2006-2021), systematic reviews, meta-analysis, clinical trials and retrospective studies (cases and controls), experimentation in humans and other animals, availability of full text and texts in English and Spanish. From this search, the 14 main articles that are part of this review were finally extracted.

RESULTS: 14 studies were analyzed, showing in all of them the existence of changes in MI after undertaking a CR diet. One of these changes included weight loss. In the 7 selected clinical trials, an increase in Bacteroidetes and a decrease in Firmicutes were observed. These changes were beneficial in terms of the quality of life of the individual, since it indicates a decrease in metabolic diseases, a reduction in visceral and hepatic fat, and a reduction in systemic inflammation in addition to improving the values of diabetic parameters. The 4 prospective trials reported the same changes in each and the 4 systematic reviews reached the same or similar conclusions.

CONCLUSIONS: It can be confirmed that as well as increasing longevity and healthy aging through phyla positively correlated with life expectancy, CR is a dietary practice that helps to counteract intestinal dysbiosis in obese patients with metabolic diseases, thereby increasing their quality of life and improving parameters. Further study is needed on the subject as it could be a promising approach to weight loss treatment and the benefits that come with it.

KEY WORDS: gut microbiota, caloric restriction, metabolic disease, Bacteroidetes, Firmicutes, weight loss.

3. EXTENDED SUMMARY

OBJECTIVE

To determine the main change of predominant phyla in the composition of the intestinal microbiota in obese patients who carry out a diet based on caloric restriction and assess if these changes are beneficial to the patient.

SUMMARY

The intestinal microbiota is the sum of microorganisms that inhabit our intestinal system, living in symbiosis with our eukaryotic cells and are necessary for the proper functioning of the body. Its composition is unique in each individual and it is influenced by various external factors, the 3 predominant phyla being: Firmicutes (60%) and Bacteroidetes (25-30%) and, to a much lesser extent, Actinobacteria, although there also exists many other minority phyla.

Obesity is a health problem with multifactorial origin whose prevalence is currently increasing, finding among its causative factors a dysbiosis of MI. One study examining the reduction of its incidence is that of caloric restriction (CR), which is a reduction in total caloric intake without leading to malnutrition.

The effect of CR on MI is to change the Firmicutes / Bacteroidetes ratio, which is elevated in patients with obesity. This has shown to help reduce systemic inflammation, prevent metabolic diseases, reduce visceral and liver fat, as well as increase the individual's quality of life.

MATERIALS AND METHODS

To carry out this review, after defining the main objective, the databases in which the search would be conducted were chosen. These were: Pubmed, Cochrane, Web of Science (WOS) and SciELO.

The MESH terms used for the search equations were "Gut microbiota", "Gut microbiota obesity", "Caloric restriction", "Hypocaloric diet" and "Intestinal microbiota". The following inclusion and exclusion criteria were applied to perform a search according to the objective of the study:

Inclusion criteria:

- Articles published in the last 15 years. From 2006 to 2021.
- Type of studies: systematic reviews, meta-analysis, clinical trials and retrospective studies (cases and controls).
- Studies in humans and other animals
- Complete text.
- Languages: English and Spanish

Exclusion criteria:

- Incomplete studies.
- Articles published before 2005.
- Studies that do not meet a quality criteria higher than II-c and endorsed by the US Preventive Services Working Group (ANNEX 1)

Finally, 29 articles were completely read, from which 14 were selected for our review. The quality of evidence and risk of bias of these articles was evaluated through the GRADE system, SIGN method, AMSTAR-2 statement and CASPe model.

RESULTS

14 studies were analyzed, showing in all of them the existence of changes in MI after conducting a CR diet, including weight loss. In the 7 selected clinical trials, an increase in Bacteroidetes and a decrease in Firmicutes were observed. These changes were seen as beneficial in terms of the individual's quality of life since it indicates to a decrease in metabolic diseases, a reduction in visceral and hepatic fat, and a reduction in systemic inflammation, in addition to improving the values of diabetic parameters. The 4 included prospective trials report the same changes and the 4 systematic reviews used reached the same or similar conclusions.

DISCUSSION AND CONCLUSION

There are two main biases in most of the articles included. These are the small sample size and the short duration of the studies. The results show that CR increases longevity, prevents metabolic diseases while also producing changes in MI.

The main changes were seen to occur in the Firmicutes / Bacteroidetes ratio, this proportion being shown to be higher in obese people. After a diet with CR, the proportion of Firmicutes decreased and the Bacteroidetes increased, showing this balance to be more beneficial to the individual.

It is a subject that is being studied continuously as it could be a way of treating obesity and metabolic diseases in the future.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal de pacientes que siguen una restricción calórica presenta un conjunto de cambios en los filos bacterianos predominantes en cada momento. Estas modificaciones suponen cambios en la función metabólica, en desarrollo de inflamaciones de bajo grado y en la regulación del balance energético, por lo que han sido motivo de estudio como posible tratamiento futuro para la pérdida de peso en pacientes con obesidad, además de mejorar el nivel de salud debido al aumento de filos con funciones beneficiosas sobre las funciones del sistema inmune o del aparato digestivo.

4.1.1 Composición de la microbiota intestinal

Se entiende por microbiota la suma de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos)¹. Encontramos estas asociaciones en diferentes partes de nuestro cuerpo como la piel, el tracto respiratorio, las mucosas, etc., sin embargo, donde mayor cantidad y diversidad de microbiota encontramos es en el aparato digestivo (particularmente en el colon³⁶) debido a una disminución del peristaltismo y del contenido de agua.

Tabla 1. Microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal humano

| | | |
|-----------------|---|---|
| Estómago | 10^4 UFC/g de contenido intestinal | <i>Helicobacter pylori</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) |
| Duodeno | 10^3 - 10^4 UFC/g de contenido intestinal | <i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Staphylococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) |
| Yeyuno | 10^5 - 10^7 UFC/g de contenido intestinal | <i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) |
| Íleon | 10^7 - 10^8 UFC/g de contenido intestinal | <i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Enterobacteriaceae</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i>) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Veillonella</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) |
| Colon | 10^{10} - 10^{11} UFC/g de contenido intestinal | <i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Bifidobacterium</i> (Filo: <i>Actinobacteria</i>) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Eubacterium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Fusobacterium</i> (Filo: <i>Fusobacteria</i>) <i>Peptostreptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Ruminococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) |

*UFC: unidad formadora de colonias

Fuente: Tinahones FJ. La importancia de la microbiota en la obesidad. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017; 8 (Supl)³⁶

Los diferentes microorganismos viven en simbiosis con nuestras células eucariotas y son necesarias para un buen funcionamiento de nuestro cuerpo, ya que tiene un papel imprescindible en el sistema inmune, además de funciones nutricionales y del mantenimiento de las funciones homeostáticas¹, protegiendo contra la colonización e invasión de patógenos, es más, diversos cambios en esta MI se han traducido en trastornos funcionales del tracto gastrointestinal y trastornos metabólicos como la obesidad²⁸. También tiene un papel importante en la fermentación de la dieta y en el crecimiento²⁸.

La composición de la MI de cada individuo es diferente y única^{1, 34}, influida por diversos factores externos, como la genética, tipo de parto, la ingesta dietética, el medio ambiente, la alimentación, etc. ^{7, 16, 34}. Esta composición tiene una función metabólica muy importante, por lo que se considera un órgano esencial que se adquiere tras el nacimiento y mantiene un equilibrio en nuestro organismo^{1, 3}. Tras la introducción de los alimentos sólidos, la MI alcanza su total madurez¹, se mantiene razonablemente estable³⁴, sin embargo también tiene capacidad de adaptación/alteración si un factor se mantiene continuo en el tiempo (la dieta y los antibióticos son los factores más importantes a la hora de alterar ese equilibrio¹). Cuando la simbiosis que existe entre estos microorganismos y el propio cuerpo se altera, se conoce como disbiosis¹, lo que se relaciona con estados patológicos.

La MI está formada por más de 1000 especies de bacterias, buena parte de ellas anaerobias³³. En general, la microbiota está formada por 3 filos bacterianos principales, siendo estos los Firmicutes y los Bacteroidetes que constituyen más del 90% de la MI y los Actinobacteria (con predominio de *Bifidobacterium*), en mucha menor proporción^{33, 37, 42}. En proporciones muy inferiores también encontramos *Ruminococcus*, *Proteobacteria* (*Escherichia* y *Enterobacteriaceae*), *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* entre otros^{1, 32, 41}. El filo de mayor proporción es el Firmicutes (60%), cuyos géneros más importantes son los *Micoplasma*, *Bacillus* y *Clostridium*, pero también destacan los *Lactobacillus*³⁶. Dentro del otro grupo importante que es el filo Bacteroidetes (25-30%) señalamos los géneros *Prevotella* y *Bacteroides*³⁵.

Dada la heterogeneidad de la MI en cada individuo, resulta complejo definir el término de una microbiota normal, por lo que, se contempla que cuanto más diversa y equilibrada sea la MI, mayor beneficio tendrá el individuo^{1, 8}. El criterio para evaluar este equilibrio es el ratio Firmicutes/Bacteroidetes^{1, 35}.

4.1.2 Enterotipos de microbiota

La alimentación y el tipo de dieta tienen un gran impacto en la composición de la microbiota³³, y según la distribución de la abundancia de los grupos, se conocen tres variantes denominadas “enterotipos”^{28, 34}. Estos enterotipos se diferencian según la prevalencia de bacterias, encontramos el enterotipo 1 cuando predominan los Bacteroidetes y está relacionado con dietas ricas en proteína y grasa, el enterotipo 2 donde hay un mayor número de Prevotella y está asociado a dietas ricas en carbohidratos y el enterotipo 3 con predominancia del género Ruminococcus^{28, 34}. Aunque hay que destacar que esta clasificación no es dependiente de edad, IMC, sexo o país de origen²⁸, sino que parece asociado mayoritariamente a la dieta, ya que según los alimentos ingeridos predominan un tipo de bacterias u otras.

4.1.3 Microbiota y obesidad

En los últimos años, se ha visto un aumento importante de la prevalencia de enfermedades metabólicas, entre las cuales predomina la obesidad y la diabetes³⁶. Es sabido que este incremento se debe a una mayor ingesta de calorías y una disminución del gasto energético, sin embargo, hay otros factores ambientales posiblemente que pueden favorecer el desarrollo de estas enfermedades como es el caso de cambios en la MI.

La idea de que la MI está relacionada con el desarrollo de la obesidad surge en un estudio llevado a cabo por Bäckhed et. al en 2004³, en el cual se observa que los ratones axénicos (aquellos en los que no vive ninguna especie microbiana), a pesar de consumir un 30% más de alimentos que los ratones convencionales de la misma edad y peso tienen un 42% menos de grasa corporal. La idea de que la MI actúa favoreciendo el almacenaje de tejido adiposo viene explicada en el mismo estudio como un aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), una enzima encargada del almacenamiento de los ácidos grasos, está aumentada en los ratones convencionales, es decir, en aquellos en los que si existe MI. La actividad LPL se encuentra alterada y aumentada debido a que en los ratones que presentan especies microbianas, se inhibe la Fiaf (Fat-Induced Adipocyte Factor), una hormona encargada de inhibir la LPL que forma parte de esa MI²⁰.

Otros mecanismos implicados serían el aumento de la permeabilidad intestinal, y la producción de ácidos grasos de cadena corta como el butirato, propionato y acetato²². Los AGCC (ácidos grasos de cadena corta) son unas moléculas que están producidas por las bacterias que albergan nuestra microbiota resultado de la descomposición de carbohidratos de la dieta (CHO), y una hipótesis que relaciona estos AGCC con la obesidad es que estos

sirven de sustrato para lipogénesis de novo hepática (DNL), lo que aumenta la capacidad de absorber energía de los alimentos³¹. Martina Goffredo et. al en 2016¹⁰ llegaron a la conclusión de que las personas obesas presentan una mayor cantidad de AGCC, que aumenta la absorción de la cantidad de energía de los alimentos que acaba almacenada en forma de tejido adiposo.

4.2 OBESIDAD

Se conoce como obesidad a una acumulación excesiva de tejido adiposo que puede condicionar problemas para la salud del individuo. Se trata de una enfermedad crónica de origen multifactorial, muy prevalente y en aumento en la sociedad, que condiciona un aumento de problemas de salud. La obesidad se mide mediante el IMC (índice de masa corporal) que se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros cuadrados, y podemos afirmar que un paciente sufre obesidad cuando tiene un IMC ≥ 30 kg/m².

Tabla 2. Clasificación del estado nutricional

| IMC (kg/m ²) | Estado del peso |
|--------------------------|-------------------|
| < 18'5 | Bajo peso |
| De 18'5 a 24,9 | Normal |
| De 25'0 a 29'9 | Sobrepeso |
| De 30'0 a 34'9 | Obesidad grado I |
| De 35'0 a 39'9 | Obesidad grado II |
| ≥ 40 | Obesidad mórbida |

Fuente: elaboración propia

En su origen multifactorial podemos encontrar que, aunque se ha confirmado que los pacientes obesos presentan disbiosis, no se ha establecido aún las bacterias responsables de la obesidad¹¹, lo único que está demostrado es que presentan una menor biodiversidad^{11, 43} teniendo más capacidad de recolectar energía de los alimentos, resistencia insulínica y mayor depósito corporal de tejido adiposo²⁶.

La dieta influye en la composición de MI, es decir, determina el tipo de bacterias predominantes, lo que tiene un gran impacto en la obesidad. En 2017, Tinahones³⁶ propuso varios mecanismos que relacionaban la MI con la obesidad:

1. *“Cambios en la proporción de bacterias intestinales podría hacer que predominaran las bacterias que degradan polisacáridos indigeribles y esta composición de la microbiota rentabilizaría más la energía de los alimentos [...]. Por lo tanto, existe una microbiota específica que es capaz de obtener más energía de la misma ingesta calórica diaria”. Esto se podría traducir como un aumento en la extracción de energía que en pacientes con diferente MI se eliminaría directamente.*
2. *“La generación de metabolitos activos como AGCC o ácidos biliares implicados en efectos antiinflamatorios y de regulación del metabolismo hidrocarbonado-lipídico”.*
3. *“Incremento del sistema endocannabinoide con su importante papel en la homeostasis energética mediante la regulación del apetito y la motilidad intestinal”*
4. *“La disminución de la expresión génica intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF-Fat- Induced Adipocyte Factor) encargado de inhibir la actividad de la lipoproteína lipasa en relación con el almacenamiento hepático y adiposo de grasas”.*
5. *“La modulación intestinal derivada de la secreción de péptidos (GLP-1, GLP-2, péptido intestinal YY, ...)”.*

Debido al aumento de obesidad en la población, hay una atención aumentada en el estudio de la MI debido a que la manipulación de esta puede ayudar a conseguir una disminución y un mantenimiento del peso corporal³⁴, lo que haría disminuir el riesgo de padecer enfermedades asociadas en gran número de pacientes.

4.3 RESTRICCIÓN CALÓRICA

La restricción calórica (RC) se conoce como una reducción del aporte calórico total pero sin conllevar malnutrición³⁰. Se pretende llevar a cabo una ingesta apropiada y equilibrada de todos los nutrientes esenciales para evitar desequilibrios de los mecanismos internos de mantenimiento del cuerpo humano. En los humanos, se ha demostrado que una reducción mayor del 25-30% de las calorías totales diarias puede disminuir la inflamación sistémica, prevenir enfermedades metabólicas e inducir cambios en la MI^{17, 24}, además de aumentar la longevidad^{35, 38}, aunque los mecanismos definitivos por los cuales se llevan a cabo estos cambios siguen siendo desconocidos¹⁴. Se ha visto que aquellos animales que siguen una RC son más activos y sanos que aquellos alimentados a demanda, pues estos últimos suelen acabar desarrollando obesidad¹⁴.

Las dos vías utilizadas para conseguir esta reducción son mediante la reducción de la ingesta diaria de calorías totales o realizando periodos de ayuno intermitente. El ayuno intermitente se entiende como una abstinencia de alimento durante un cierto periodo de tiempo y luego tener una ‘ventana de alimentación’ durante la cual se puede comer; un ejemplo sería el ayuno 16-8 en el cual se mantiene el ayuno durante 16 horas y la ventana de alimentación dura 8 horas²¹, sin embargo, este tiempo de ayuno-ventana se puede modificar.

Tabla 3. Tipos de ayuno intermitente

| | |
|---|---|
| Ayuno completo en días alternos | Días alternos de ayuno (sin consumir alimentos y bebidas de alta energía) con días de alimentación (comer y beber <i>ad libitum</i>) |
| Ayuno en días alternos | Permite consumir del 20 al 25% de la demanda energética en los días programados de ayuno. Este esquema forma la base de la popular dieta 5:2, que se asocia con una severa restricción de energía durante 2 días ininterrumpidos a la semana y una alimentación <i>ad libitum</i> durante los 5 días restantes. |
| Alimentación con restricción de tiempo | Consumir comidas con cierto valor energético durante la “ventana de alimentos”, que dura varias horas. La modificación más común es comer durante 8 horas, seguido de ayuno durante las 16 horas siguientes. Las horas de ayuno y alimentación se pueden acortar y ampliar. |
| Ayuno religioso | Se realiza una amplia gama de ayunos con fines religiosos o espirituales. |

**ad libitum*: expresión latina que significa ‘a gusto’, ‘a demanda’.

Fuente: Nowosad K, Sujka M. Effect of various types of intermittent fasting (IF) on weight loss and improvement of diabetic parameters in human. *Curr Nutr Rep.* 2021;10(2):146–54²¹

Hay que tener en cuenta que una RC del 30-40% en los seres humanos es una práctica difícil de mantener debido al fácil acceso y gran variedad de alimentos que tenemos actualmente disponibles, por lo que, el ayuno intermitente sería una forma de una disminución de las kilocalorías ingeridas en los pacientes²⁸. No obstante, en el último artículo publicado el 23 de marzo del presente año (2021) por Nowosad y Sujka²¹ se expone que aún no hay suficiente evidencia que demuestre que el ayuno intermitente pueda igualar

a los resultados de la restricción calórica, por lo que sigue siendo una vía en estudio que puede conllevar futuros avances en este campo.

4.3.1 Historia de la RC

El primer estudio que muestra que la restricción calórica sin asociar desnutrición incrementa la longevidad fue llevada a cabo por Clive McCay et al. en 1935¹⁹. Se dividió a las ratas en 3 grupos (34 en un grupo y 36 en cada grupo de los dos restantes): un grupo alimentadas a demanda, otro grupo con RC desde el destete y el tercer grupo empezó la RC dos semanas después de dejar de mamar. La alimentación se basaba en un pienso estándar y la dieta fue complementada con micronutrientes para evitar la desnutrición. En los resultados se observó una diferencia según el sexo: las ratas macho que habían estado en los grupos con RC comparándolos con el grupo control de alimentación a demanda, tenían una esperanza de vida mayor en el 85% aproximadamente, mientras que las hembras solo un 5%; atribuyendo este resultado al hecho de que las ratas hembra necesitan mayor cantidad de calorías porque son menos eficientes en la utilización de los alimentos. En este experimento, se vio que las ratas que habían tenido una alimentación basada en RC presentaban un promedio de vida más elevado. La hipótesis que se barajó fue que si se retrasaba el crecimiento de las ratas, se aplazaría el envejecimiento y eso conllevaría a un aumento de la duración de vida¹⁹, por lo que, el papel de la RC fue posponer el crecimiento.

A raíz de este descubrimiento, se llevaron a cabo varias investigaciones que siguieron la hipótesis del retraso del envejecimiento en la misma línea demostrando que los animales que sigue una RC, además del aumento de la esperanza de vida, consiguen una vida con menos enfermedades y más salud que aquellos con alimentación a demanda^{6, 37}. No fue hasta el año 1979, cuando Weindruch et. al³⁸ expusieron que los mecanismos mediante los cuales la RC aumentaba la longevidad eran poco conocidos y se alejó de la hipótesis vigente hasta ese momento. Años más tarde, tras diversas investigaciones, este autor llegó a unos resultados que demostraban que la esperanza de vida aumentaba cuanto más estricto era la dieta de RC³⁹ intentando adentrarse en los mecanismos que relacionaban la RC con el envejecimiento sin plantearla como un retraso del inicio del crecimiento¹⁹. Sin embargo, la teoría que tiene mayor consenso es aquella que expresa que el envejecimiento se ralentiza debido a una disminución de la producción de radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS)¹.

5. JUSTIFICACIÓN

5.1 OBJETIVO

Principal: Determinar el cambio principal de filos predominantes en la composición de la microbiota intestinal en pacientes obesos que llevan a cabo una alimentación basada en restricción calórica.

Secundario: Evaluar si este cambio es beneficioso para el paciente.

5.2 PREGUNTA PICO

Para la elaboración de este trabajo se realiza una pregunta clínica, siguiendo la Medicina Basada en la Evidencia, para extraer información que nos sea útil y de calidad de diferentes estudios. Esta pregunta se enuncia mediante la metodología **PICO**:

- P (problema o paciente).
- I (intervención).
- C (comparador).
- O (resultados).

La **pregunta PICO** es: ¿Cuáles son los cambios de filos predominantes en la composición de la microbiota intestinal en pacientes obesos que llevan a cabo una alimentación basada en restricción calórica?

P: pacientes obesos

I: modificación de la microbiota intestinal tras la restricción calórica.

C: pacientes con dieta normocalórica.

O: tipos de microorganismos predominantes tras un periodo de restricción calórica.

En la presente revisión sistemática se busca definir qué cambios en los filos bacterianos de la microbiota intestinal se producen tras una alimentación basada en restricción calórica en pacientes obesos, y si estos cambios son beneficioso para el paciente.

6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

6.1. BASES DE DATOS

Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo para obtener información actualizada sobre los cambios que se realizan en la microbiota intestinal de pacientes que siguen una dieta con restricción calórica. Para llevarlo a cabo, se han realizado diferentes búsquedas en bases de datos especializadas como PubMed, Cochrane, Web of Science (WOS) y SciELO; además de utilizar como material adicional información obtenida en los siguientes medios: OMS, Elsevier o Guías de práctica clínica.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Los criterios que se han tenido en cuenta a la hora de la selección de los artículos son los incluidos en la **Tabla 4**:

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Publicaciones realizadas en los últimos 15 años (entre 2006 y 2021). | <ul style="list-style-type: none"> Estudios no finalizados |
| <ul style="list-style-type: none"> Tipos de estudios: revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y estudios retrospectivos (casos y controles). | <ul style="list-style-type: none"> Estudios que no cumplan con un criterio de calidad superior a II-c y avalado por la US Preventive Services Task Force (ANEXO 1). |
| <ul style="list-style-type: none"> Estudios en humanos y en otros animales. | <ul style="list-style-type: none"> Publicaciones anteriores a 2005 |
| <ul style="list-style-type: none"> Texto completo | |
| <ul style="list-style-type: none"> Idiomas: inglés y español | |

Fuente: elaboración propia

6.3 PALABRAS CLAVE Y ECUACIONES ELABORADAS PARA LA BÚSQUEDA

En primer lugar, se definieron los criterios de inclusión y de exclusión descritos en el apartado anterior para restringir la búsqueda a artículos relevantes para la revisión. Después, se realizó la búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos especializadas descritas en el apartado 6.1.

Las palabras clave para la búsqueda fueron: “Gut microbiota”[Mesh], “Gut microbiota obesity”[Mesh], “Caloric restriction”[Mesh], “Hypocaloric diet”[Mesh], “Intestinal microbiota”[Mesh]. Para combinar dichos términos y formular las ecuaciones de búsqueda se utiliza el operador booleano “AND” y “OR”.

Al final, se ha decidido centrar la búsqueda en la base de datos PubMed, pues es donde está la mayoría de los ensayos clínicos que hemos utilizado para realizar esta revisión sistemática. Se han limitado las ecuaciones de búsqueda para ofrecer mayor cantidad y calidad a los estudios. La estrategia definitiva de búsqueda ha sido:

((“Gut microbiota”[Mesh]) AND (“Caloric restriction”[Mesh]))

- Todos los resultados de la búsqueda = 127 estudios.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios comparativos y estudios retrospectivos (casos y controles) = 61 estudios.
- Texto completo = 61 estudios.
- Últimos 16 años = 61 estudios.
- Humanos y otros animales = 55 estudios.
- Idioma (inglés y español) = 55 estudios.

((“Gut microbiota”[Mesh]) AND (“Hypocaloric diet”[Mesh]))

- Todos los resultados de la búsqueda = 13 estudios.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios comparativos y estudios retrospectivos (casos y controles) = 13 estudios.
- Texto completo = 13 estudios.

- Últimos 16 años = 13 estudios.
- Humanos y otros animales = 13 estudios.
- Idioma (inglés y español) = 13 estudios.

((“Intestinal microbiota”[Mesh]) AND (“Caloric restriction”[MESH]))

- Todos los resultados de la búsqueda = 95 estudios.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios comparativos y estudios retrospectivos (casos y controles) = 49 estudios.
- Texto completo = 49 estudios.
- Últimos 16 años = 49 estudios.
- Humanos y otros animales = 47 estudios.
- Idioma (inglés y español) = 47 estudios.

6.4 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA Y DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

A la hora de determinar los estudios elegidos para incluirlos en esta revisión sistemática, se ha enfocado la atención en el título, el tipo de estudio, los objetivos y las conclusiones obtenidas en cada uno de ellos, excluyendo aquellos irrelevantes o duplicados. A partir de los trabajos que se han seleccionado, se ha realizado una tabla con los datos más significativos de cada uno de ellos (**Tabla 5**, ANEXO 2). Se ha realizado una lectura crítica de los estudios elegidos mediante el modelo **CASPe** (ANEXO 3). También se han analizado a través del método **SING** (ANEXO 4) para valorar la calidad de los ensayos clínicos y su riesgo de sesgos, y se ha utilizado el sistema **GRADE** (ANEXO 5) para evaluar el nivel de evidencia científico. Finalmente, para la evaluación del nivel de evidencia científica de las revisiones sistemáticas, la escala utilizada para valorarlos ha sido la **declaración AMSTAR-2** (ANEXO 6).

6.5 LIMITACIONES

Las principales **limitaciones** durante la búsqueda fueron principalmente: estudios sin publicación de resultados, estudios no finalizados y temas no relacionados. Hay que destacar que el objetivo de esta revisión es un tema de investigación muy actual y la mayor evidencia ha sido encontrada en estudios realizadas en ratas, por lo que, se podría encontrar el sesgo de que algunos resultados no fueran extrapolables a humanos.

6.6 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

En un primer momento, se realizó una búsqueda ampliada en la que se localizaron un total de **2800** artículos. Tras definir las estrategias de búsqueda para encontrar artículos de mayor calidad y utilidad, se obtuvieron **235** artículos; y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos, se obtuvieron un total de **115** artículos. En este momento se empezó a seleccionar los diferentes artículos que se iban a incluir en dicha revisión sistemática.

Tras una criba inicial mediante la lectura del título y el resumen del abstract se excluyeron un total de **86** estudios, la mayoría por no presentar análisis de parámetros relacionados con el título de la presente revisión sistemática. Los **29** restantes estudios fueron sometidos a una lectura completa con el fin de seleccionar aquellos que cumpliesen unos mínimos requisitos como la originalidad, un objetivo claro y una especificación de la forma de realizar el estudio, que el número de la muestra final no se viese muy disminuida respecto a la inicial y la posible presencia de conflictos de intereses. Finalmente, se obtuvieron **14** artículos que componen esta revisión sistemática: 7 ensayos clínicos, 4 revisiones sistemáticas y 4 estudios observacionales prospectivos.

En el siguiente **diagrama de flujo** vemos el proceso total de búsqueda utilizado para la selección de los estudios, y después, en anexos (**Tabla 5, ANEXO 2**), encontramos la tabla que simplifica los datos y características de los diferentes estudios, para plasmar las ideas de manera descriptiva. Además, esa tabla evalúa la calidad y evidencia de cada estudio.

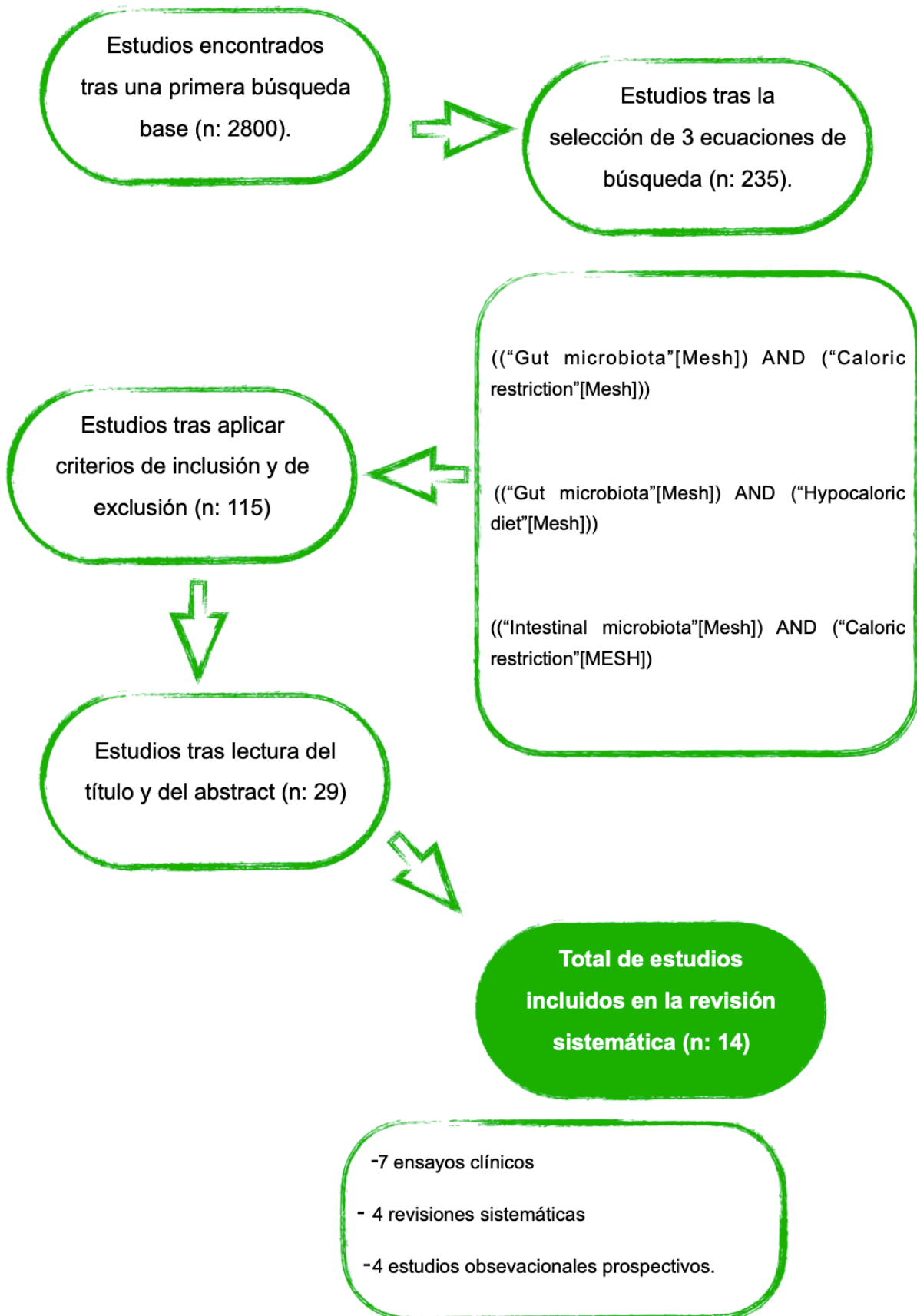


Figura 1. Diagrama de flujo en el que se resume la estrategia de búsqueda y selección de artículos

7. RESULTADOS

En la revisión sistemática actual se están analizando 14 publicaciones para averiguar los cambios que se producen en la microbiota intestinal cuando se disminuye el total de calorías ingeridas. Como la restricción calórica es una práctica que ha demostrado que incrementa la longevidad, es un tema bastante estudiado y de actualidad, aunque muchos artículos presentan una duración muy corta para observar efectos a largo plazo. Sin embargo, este tema abre las posibilidades a muchas líneas de investigación, tanto por la pérdida de peso debido a la menor ingestión de calorías como por el aumento de la longevidad.

7.1 ANÁLISIS COMÚN DE LOS ESTUDIOS

En todos los artículos incluidos en esta revisión, se llega a una conclusión final de que la restricción calórica produce cambios en los tipos de microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal, además de una pérdida de peso. Tras una lectura crítica, se observan diferencias entre los estudios, tanto en la duración, en el número total de muestra, en el tipo de participante, en los grupos comparadores y, en algunos casos, no presentan grupo control para analizar los resultados. Pese a todos estos posibles sesgos, sí que se llega a la misma conclusión en todos los estudios incluidos.

7.1.1 Efecto RC

La intervención nutricional en pacientes que siguen una dieta hipocalórica o reducción calórica causan un cambio en su microbiota intestinal¹, tanto en abundancia como en tipo de microorganismos. Como consecuencia, tal como afirmaron Oh et al. en 2016²², la dieta condiciona la composición de las bacterias de la MI^{16, 28, 42}. Todos estos cambios producen también unas alteraciones, tanto moleculares como enzimáticas, que influyen sobre la obesidad afectando la eliminación y el almacenamiento de los adipocitos⁷, sin embargo, este cambio no condiciona la cantidad de pérdida de peso²⁶. Con esto llegamos a la conclusión inicial de que mediante la pérdida de peso por diferentes tipos de intervención hay un cambio en la composición de la MI, pero esta variación no estipula la cantidad de pérdida de peso³⁴.

También hay que destacar que una dieta pobre en calorías es capaz de cambiar la MI sin tener en cuenta el contenido de grasa y el ejercicio físico⁸. Kong et al. en 2019¹⁷ introdujeron también la idea de que ciertos alimentos vegetales integrales ayudan a modular la MI; por tanto, podemos deducir que una dieta de restricción calórica que se base en este tipo de alimentos contribuiría más al cambio de bacterias beneficiosas.

7.1.2 Variabilidad en el tipo de participante

En esta revisión sistemática además de estudios en humanos, se han añadido estudios en animales, ya que aumenta el abanico de opciones y el tipo de intervenciones. Ciertos estudios en roedores han tenido una homogeneidad en cuanto a participantes, ya que todos estaban viviendo en las mismas condiciones desde el nacimiento e inclusión en el estudio. Hay otros en los que se han analizado roedores de diferente edad y diferentes condiciones para ver la diferencia. En cuanto los estudios en humanos, un posible sesgo es que han estado viviendo durante muchos años en diferentes condiciones y dietas, lo que ha dado lugar a una variabilidad en su microbiota.

No hay que olvidar que la MI de cada persona es diferente y las diversas dietas (por el lugar de origen o residencia) contribuyen a las heterogeneidad existentes entre ellas, además de la etapa de la vida en la que nos encontramos, pues el envejecimiento hace que la MI mantenida a lo largo de nuestra vida cambie⁴¹. Este hecho fue observado y comentado por Zheng et al. en 2018⁴²; tras una restricción calórica, el cambio de microorganismos en la MI resulta ser diferente en ratones de edad media y de edad avanzada. Por lo que podemos afirmar que, según el estilo de vida y la edad de los pacientes, la interacción entre peso y MI es variable. Un cambio en la MI promueve la salud y la longevidad³⁵.

7.1.3 Tiempo de seguimiento

Un sesgo bastante importante y recurrente en los diferentes estudios utilizados es la corta duración de intervención. La mayoría de ellos presentan un seguimiento de la intervención menor de 5 meses^{4, 16, 17, 22 - 26, 43}, con un seguimiento corto, por lo que serían insuficiente a la hora de observar efectos a largo plazo, tanto positivos como negativos.

En 2013, Zhang et al⁴¹ llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado y controlado durante 4 años, hasta que los roedores murieron, donde se observan los cambios ocurren en la MI de ratones si se mantiene la restricción calórica (con dieta alta o baja en grasas) a lo largo de toda su vida. En este estudio se encontraron cambios significativos en la estructura general de la MI, mientras que el ejercicio físico no intervenía tanto como la RC. Esta modificación conlleva una mejoría para la salud, ya que supone una disminución de marcadores inflamatorios sistémicos^{24, 42}, disminuye el peso^{4, 12, 26} mejorando la calidad de vida y disminuyendo el riesgo de enfermedades sistémicas, mejora de los parámetros de la diabetes^{12, 16, 21, 23}, y además, favorece el aumento de aquellos filos correlacionados con un aumento en la esperanza de vida³⁸.

7.2 CAMBIOS DE MI TRAS UNA RC

La MI en un paciente con sobrepeso comparada con un normopeso está formada principalmente por un mayor número de Firmicutes y una menor concentración de Bacteroidetes^{35, 41}, y si estos pacientes pierden peso varía la abundancia²⁶ y la concentración, disminuyendo los Firmicutes y aumentando los Bacteroidetes³⁵. Sin embargo, no hay una correlación entre IMC y la relación Bacteroidetes a Firmicutes²⁵, pero sí que hay estudios que expresan que el IMC influye de manera importante en la diversidad de la microbiota²³. Estas composiciones se han visto reflejadas en varios estudios, en los cuales, se comparan dietas con baja y alta densidad energética (bajas o altas en grasas)⁴¹; pero hay que destacar que los cambios que ocurren con mayor rapidez también tienen más probabilidad de ser restaurados al abandonar las dietas³⁵. Los cambios en la MI tras una RC se ajustan de tal modo que, la microbiota de pacientes obesos se llega a asemejar mucho a la de los sujetos normopeso y se reducen los efectos secundarios debidos a la variación del porcentaje de bacterias del estado inicial⁴².

Santacruz et al. en 2009³¹, llevaron a cabo una intervención mediante reducción energética (10-40% del total de calorías diarias) en pacientes adolescentes con obesidad. El estudio se llevó a cabo durante un periodo de diez semanas, se midió el IMC y la actividad física antes y después del estudio. La observación concluyó con los siguientes cambios de MI: un aumento de *B. Fragilis* y grupo *Lactobacillus* y disminución del grupo *C. coccoides* que luego comparó con otros estudios donde pudo confirmar el aumento de Bacteroidetes y la disminución de Firmicutes (donde se encontraba el grupo *Clostridium*) tras dieta hipocalórica. En la misma línea, Fraumene et al. en 2008⁸ analizaron la MI en un grupo de ratas Fisher tras una intervención de 8 semanas con restricción calórica, donde observaron también un aumento significativo de la especie *Lactobacillus* en aquellas ratas con una pérdida de peso tras la RC⁸. En la misma investigación se comprobó que las ratas alimentadas con dieta alta en grasa presentaban, tan solo 30 días después del inicio, un aumento de los Firmicutes, Proteobacteria y Verrucomicrobia, además de una disminución de Bacteroidetes^{8, 35}. Tanca et al. en 2008³⁵ afirman que todos estos cambios debidos a la RC empiezan a establecerse pasadas unas semanas, sin embargo, afirman que el principal cambio temprano se realiza en los *Lactobacillus*, y que esta variación se puede seguir observando pasados hasta nueve meses tras el cambio dietético, pero hay que tener en cuenta que un simple periodo de tres meses podría no ser suficiente para llegar a un cambio sustancial²⁶ y que ayudase a mejorar la calidad de vida, por lo que debería intentar alargarse un poco en el tiempo y acompañar la RC con un estilo de vida más saludable.

Los cambios debidos a la modulación de la MI están relacionados con la esperanza de vida^{41, 42}, ya que hay microorganismos que ayudan a aumentarla o a disminuirla. En el caso de la RC, Zhang et al. en 2013⁴¹ observaron que una de sus principales acciones es aumentar la concentración de Lactobacillus, cuyas funciones son beneficiosas y engloban la *'inhibición de la adhesión de patógenos a la pared del intestino, proteger contra patógenos que rompen la barrera intestinal y reducir las citocinas inflamatorias'*^{16, 41, 42}. Siguiendo la misma línea de investigación, Fraumene et al. en 2018⁸ afirmaron que el efecto antiinflamatorio de este grupo de bacterias se debía a las funciones estructurales o enzimáticas de sus antígenos de superficie⁴².

Otros estudios han dejado en evidencia que una restricción calórica de al menos 30% puede mejorar la salud de los pacientes reduciendo la probabilidad de sufrir inflamaciones sistémicas y previniendo enfermedades metabólicas (como EHGNA y la resistencia a la insulina, por ejemplo)¹⁷, ya que ha sido demostrado que estas dietas modifican la microbiota intestinal, la cual tiene una función destacada en dichas patologías. Una disbiosis de MI puede conllevar enfermedades del aparato digestivo, como cáncer colorrectal o EII, o sistémicas como la diabetes mellitus⁴². Como ya ha sido expuesto, estos cambios que se generan en la MI ayudan a aumentar la calidad de vida de las personas, debido a que la microbiota de pacientes con mayor cantidad de Bacteroidetes y menor de Lactobacillus está más relacionada con trastornos metabólicos (obesidad y síndrome metabólico, por ejemplo) y trastornos gastrointestinales funcionales²⁶. El número mayor de Firmicutes que se observa en pacientes obesos asocia un aumento de lípidos y exportación de grasa al hígado²⁶, lo que disminuye con intervenciones dietéticas y en el estilo de vida.

7.3 DIFICULTADES SOBRE LA RC

Sin embargo, podemos encontrar algunos inconvenientes, como la dificultad para mantener en el tiempo la restricción calórica^{12, 17} o que alguna dieta usada para reducir peso puede tener efectos perjudiciales sobre el colon al cabo de muchos años, como bien dicen Seganfredo et al. en 2017³⁴, por la producción de componentes y metabolitos que contribuyen a la inflamación intestinal, a la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) y la genotoxicidad.

Con todos estos resultados, podemos deducir que la manipulación de la MI podría seguir en estudio para establecerse como un tratamiento de la pérdida de peso y la obesidad^{35, 41}.

8. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta revisión sistemática es observar si se producen cambios en la microbiota intestinal tras una dieta con restricción calórica y ver cuáles son esos cambios. Después de realizar una búsqueda detallada, los artículos que se han analizado en la presente revisión han señalado que sí que existen cambios en la microbiota intestinal y que esas variaciones son beneficiosas para la salud del individuo. Aunque los estudios incluidos se realicen tanto en humanos como en animales, principalmente roedores, los resultados son similares en ambos casos y son extrapolables de una especie a otra.

Los cambios en la microbiota intestinal provocados por la dieta con restricción calórica vienen acompañados, como es de esperar, por una pérdida de peso (provocada por alteraciones moleculares y enzimáticas que afecta a los adipocitos, tanto en almacenamiento como en eliminación⁷). Aunque, sigue siendo objetivo de estudio los mecanismos mediante los cuales la restricción calórica interviene en el cambio de MI. Es sabido que la dieta condiciona el tipo predominante de MI²², sin embargo, no es el único factor que interviene en su desarrollo, también encontramos que depende del tipo de parto, del ambiente y de la genética^{7, 16, 34}, entre otros.

Los cambios más importantes se obtienen en el ratio Firmicutes/Bacteroidetes^{35, 41}, ya que este se encuentra aumentado en pacientes obesos y disminuido en aquellos con valores de peso normales. Siguiendo una RC, los pacientes obesos pueden alterar este valor y mover la balanza hacia un filo predominante más saludable, como es el caso del ratio disminuido. Aunque, hay que destacar que el ratio principal no se correlaciona directamente con el IMC²⁵, por lo que, aunque eso se encuentre en la mayoría de los casos, puede haber excepciones.

Se destaca también que aquellos cambios bruscos tienen más posibilidad de restaurarse al modificar un poco la pauta inicial de RC, por lo que, como en el caso de las dietas para perder peso, se aconseja que los cambios se lleven paulatinamente y no se pretenda conseguir un objetivo definitivo en una semana. Aunque los primeros cambios se observan pasadas unas semanas y el filo *Lactobacillus* es el primero en cambiar³⁵, hay que tener en cuenta que para mejorar la calidad de vida y disminuir el riesgo de enfermedades asociadas, hay que mantener estos cambios en el tiempo.

El cambio en la microbiota intestinal mediante la restricción calórica ayuda a disminuir el riesgo de enfermedades metabólicas¹⁷ como el caso de la obesidad y la resistencia a la insulina, disminuir el riesgo de inflamación sistémica²⁴ mediante la disminución de las cepas

proinflamatorias, reducir la esteatosis hepática y el nivel de lípidos y transaminasas en suero. Todo esto en conjunto ayuda a aumentar la calidad de vida de las personas y a alargar la longevidad³⁵.

La RC supone una disminución de las calorías ingeridas, pero no conlleva desnutrición, por lo que no supone riesgo para el paciente ni se han observado efectos secundarios negativos. Aunque hay que destacar que es una práctica de seguir a largo plazo debido a que hoy en día existe un fácil acceso a los alimentos y una gran abanico de opciones alimentarias diferentes.

Teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la RC mostrados a lo largo de la presente revisión sistemática y la dificultad de implementar su práctica en la vida humana, se están desarrollando líneas de investigación para conocer sus bases moleculares exactas y poder buscar moléculas exógenas que imiten los resultados que produce la RC.

A raíz del estudio CALERIE⁵, en el cual se mantuvo durante 2 años una dieta de RC en 50 adultos voluntarios, se observó que la práctica de RC era capaz de realizar un cambio en el metabolismo que conllevaba un uso más eficiente de la energía que aquellos sujetos no expuestos a una dieta basada en RC. Uno de los resultados de este estudio fue que el cambio del metabolismo disminuía el daño realizado por los radicales libres.

Existen diversas bases moleculares que podrían influir en el efecto antienvjecimiento que presenta la RC:

Se han descrito evidencias de que la proteína mTOR *“actúa como un sensor de los niveles de nutrientes en el organismo y regula la producción de proteínas y la utilización de energía en respuesta a las señales que generan los nutrientes, como la secreción de insulina”*³⁰. La función de esta proteína quinasa es actuar como regulador del crecimiento y del metabolismo celular¹⁵. La mTOR tiene dos complejos:

- mTORC1 o “Raptor” (target of rapamycin complex 1): es un complejo sensible a la rapamicina (explicada más adelante), activado por la insulina, IGF-1 y los aminoácidos como la leucina, además de otros factores de crecimiento y frenado por la AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y en momentos de baja energía celular². Entre sus funciones encontramos la formación de lípidos, el crecimiento y la diferenciación, y frenar la degradación celular mediante autofagia^{2, 15}.
- mTORC2 o “Rictor” (target of rapamycin complex 2): es un complejo insensible a rapamicina que regula la regulación de apoptosis, la regulación del citoesqueleto y *“la señalización de la insulina mediante la fosforilación de la quinasa PKB”*¹⁵.

Ambos complejos estimulan el crecimiento celular y la proliferación debido a que se inhiben las vías de mantenimiento celular¹⁵ como la autofagia (cuya función es degradar células dañadas), por lo que es interesante poder inhibir esta proteína para poder disminuir los marcadores de envejecimiento y aumentar la esperanza de vida^{15, 30}.

Como ya ha sido expuesto, el mTORC1 puede ser inhibido por agentes como la rapamicina. Esta es un macrólido que actúa de inhibidor del mTORC1 impidiendo la progresión de las células y aumentando la autofagia⁹ (3), lo que supone un aumento de la longevidad. Por otra parte, la RC puede realizar la misma función inhibitoria, puesto que, entre otras, disminuye el aporte de aminoácidos necesarios para la activación de mTORC1 (1). Aunque no están claros los mecanismos exactos mediante cuales su inhibición aumenta la longevidad, sí que existen evidencias de que la reducción de su expresión conlleve beneficios para la salud y aumente la esperanza de vida.

Tras una dieta basada en RC, disminuye la cantidad de glucosa y los niveles de ATP, lo que activa la vía AMPK (proteína quinasa activada por AMP) para regular el equilibrio energético. La AMPK está presente en la parte de órganos del cuerpo y se encarga de regular el balance energético y la ingesta de calorías controlando el metabolismo de glucosa y lípidos (5). Esta vía es activada por diferentes estímulos como el ejercicio físico, la glucosa baja, estrés oxidativo, hipoxia, etc. (5).

Tal como exponen Yokoyama et al. en 2015⁴⁰, esta activación de la vía AMPK supone la inhibición de mTORC1 y la activación de p27, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina, dando como resultado el cese del ciclo celular, *“esencial para evitar la apoptosis e inducir la autofagia para la supervivencia en respuesta al estrés bioenergético durante la privación calórica”*.

Otra vía para activar la AMPK sería mediante la metformina, un fármaco antidiabético utilizado en la DM2 que ayuda a reducir la producción de glucosa en el hígado, aumentar la sensibilidad a la insulina y disminuir tanto la lipólisis en adipocitos como la absorción intestinal de glucosa⁴⁰. Aunque no se conozca el mecanismo de acción exacto³⁰, se baraja la hipótesis de que esto ocurre mediante la inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, disminuyendo la relación ATP:ADP, lo que activaría esta vía.

Esto es solo una pequeña parte de todas las bases moleculares que hay en estudio actualmente, ya que descubrimientos que abren la puerta a diferentes vías de investigación para que en un futuro se encuentren mecanismos que ayuden a aumentar la longevidad con una buena calidad de vida.

9. CONCLUSIONES

1. La obesidad es una enfermedad que está en aumento en los últimos años³⁶. Esto es debido a que cada vez tenemos más acceso a alimentos, por lo que la ingesta de calorías es mayor, además de una mayor tasa de sedentarismo que favorece esta situación. Este hecho asocia varias comorbilidades que suponen una disminución en la calidad de vida, ya que predispone a mayor prevalencia de enfermedades crónicas^{12, 17}.
2. La microbiota intestinal es la suma de microorganismos que habitan en simbiosis en nuestro sistema intestinal. Su composición se diferencia de un individuo a otro^{1, 34} y está influida por varios factores externos como la genética, la alimentación, el tipo de parto, el medio ambiente, etc.
Cuando este estado de beneficio mutuo se ve afectado, se produce lo que se conoce como disbiosis¹, dando lugar a estados patológicos.
3. La MI se forma durante el primer año y se mantiene más o menos constante a lo largo de la vida, hasta el envejecimiento, donde se puede observar un cambio en el filo dominante⁴¹, siendo este cambio diferente en cada individuo, pues cada uno parte de una MI única.
4. Hay estudios que plasman que la obesidad está asociada a una menor diversidad de MI¹². La MI interviene en el progreso de la obesidad mediante diferentes mecanismos como un aumento de la permeabilidad intestinal y la producción de AGCC²².
5. La restricción calórica es una práctica que ha demostrado que incrementa la longevidad^{35, 37}, previene enfermedades metabólicas y produce cambios en la microbiota intestinal^{17, 34} favoreciendo los filos que influyen positivamente en el aumento de la esperanza de vida⁴¹.
6. La utilización de las dietas basadas en restricción calórica ha supuesto una vía de estudio para conseguir, mediante la manipulación de la MI, disminuir el peso corporal y el riesgo de enfermedades metabólicas³⁴ a largo plazo de pacientes con riesgo elevado. Sin embargo, a pesar de ser un tema actual y bastante estudiado con algunas hipótesis más claras que otras, aún faltan por conocer los mecanismos exactos mediante los cuales se consigue este beneficio²⁰.
7. Con una reducción de >25% de las calorías totales ya se pueden observar beneficios, tanto a nivel inflamatorio como en la prevención de enfermedades, además de inducir cambios en la MI^{17, 24, 35}.

8. Aunque el tiempo de seguimiento suponga un sesgo para valorar los efectos a largo plazo, se ha visto que con tan solo 3 semanas de restricción calórica^{4, 8, 23, 43} ya se observan pequeños cambios beneficiosos en la microbiota intestinal de los sujetos sometidos a este tipo de dieta.
9. Los principales cambios ocurren en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, siendo esta proporción mayor en personas obesas^{8, 35, 41}. Durante la RC, a la vez que se produce una pérdida de peso, va disminuyendo la proporción de Firmicutes (del 75'7% al 47'3%) y aumentando los Bacteroidetes (hasta el 47'7%)²².
10. Estos cambios que supone una dieta con RC pueden ser restaurados volviendo a la dieta basal que se llevaba antes³⁵.
11. Las intervenciones dietéticas que, por ejemplo mediante la restricción calórica, consigan modificar el microbiota intestinal podrían ser una vía de estudio para el tratamiento de la obesidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón Caverro T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno, R, Ferrer Martínez, M. Microbiota. 59. Del Campo Moreno R (coordinadora). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016.
2. Arbor S. Where and how in the mTOR pathway inhibitors fight aging: Rapamycin, resveratrol, and metformin. En: Resveratrol - Adding Life to Years, Not Adding Years to Life. IntechOpen; 2019.
3. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–23.
4. den Hartigh LJ, Gao Z, Goodspeed L, Wang S, Das AK, Burant CF, et al. Obese mice losing weight due to trans-10,cis-12 Conjugated linoleic acid supplementation or food restriction harbor distinct gut Microbiota. *J Nutr*. 2018;148(4):562–72.
5. Dorling JL, Ravussin E, Redman LM, Bhapkar M, Huffman KM, Racette SB, et al. Effect of 2 years of calorie restriction on liver biomarkers: results from the CALERIE phase 2 randomized controlled trial. *European journal of nutrition*. 2021;60(3):1633–43.
6. Everitt AV, Rattan SIS, Couteur DG, De Cabo R, editores. *Calorie Restriction, Aging and Longevity*. 2010a ed. Dordrecht, Netherlands: Springer; 2014.
7. Gómez-Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repert Med Cir*. 2011; 20 (2): 74-82.
8. Fraumene C, Manghina V, Cadoni E, Marongiu F, Abbondio M, Serra M, et al. Caloric restriction promotes rapid expansion and long-lasting increase of *Lactobacillus* in the rat fecal microbiota. *Gut Microbes*. 2018;9(2):104–14.
9. Gillespie ZE, Pickering J, Eskiw CH. Better Living through Chemistry: Caloric Restriction (CR) and CR Mimetics Alter Genome Function to Promote Increased Health and Lifespan. *Front Genet*. 2016;7: 142.
10. Goffredo M, Mass K, Parks EJ, Wagner DA, McClure EA, Graf J, et al. Role of gut Microbiota and short chain fatty acids in modulating energy harvest and fat partitioning in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4367–76.

11. Gotteland M. El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev chil endocrinol diabetes*. 2013;155–62.
12. Hu D, Xie Z, Ye Y, Bahijri S, Chen M. The beneficial effects of intermittent fasting: an update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(5):597–602.
13. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78(4):240–8.
14. Jiménez R. Restricción calórica, ¿un camino para la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 2? *Rev Chil Nutr*. 2012;39(3):88–93.
15. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013; 493(7432): 338-345.
16. Karl JP, Berryman CE, Young AJ, Radcliffe PN, Branck TA, Pantoja-Feliciano IG, et al. Associations between the gut microbiota and host responses to high altitude. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(6):G1003–15.
17. Kong C-Y, Li Z-M, Han B, Zhang Z-Y, Chen H-L, Zhang S-L, et al. Diet consisting of balanced yogurt, fruit, and vegetables modifies the gut Microbiota and protects mice against nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(19):e1900249.
18. Le Couteur DG, Simpson SJ. 90th anniversary commentary: Caloric restriction effects on aging. *J Nutr*. 2018;148(10):1656–9.
19. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition*. 1989;5(3):155–71; discussion 172.
20. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Med Chil*. 2010;138(8):1020–7.
21. Nowosad K, Sujka M. Effect of various types of intermittent fasting (IF) on weight loss and improvement of diabetic parameters in human. *Curr Nutr Rep*. 2021;10(2):146–54.
22. Oh B, Kim JS, Kweon M, Kim B-S, Huh IS. Six-week diet correction for body weight reduction and its subsequent changes of gut Microbiota: A case report. *Clin Nutr Res*. 2016;5(2):137–40.

23. Ott B, Skurk T, Hastreiter L, Lagkouvardos I, Fischer S, Büttner J, et al. Effect of caloric restriction on gut permeability, inflammation markers, and fecal microbiota in obese women. *Sci Rep.* 2017;7(1):11955.
24. Pan F, Zhang L, Li M, Hu Y, Zeng B, Yuan H, et al. Predominant gut *Lactobacillus murinus* strain mediates anti-inflammaging effects in calorie-restricted mice. *Microbiome.* 2018;6(1):54.
25. Pataky Z, Genton L, Spahr L, Lazarevic V, Terraz S, Gaïa N, et al. Impact of hypocaloric hyperproteic diet on gut Microbiota in overweight or obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A pilot study. *Dig Dis Sci.* 2016;61(9):2721–31.
26. Pisanu S, Palmas V, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, et al. Impact of a moderately hypocaloric Mediterranean diet on the gut Microbiota composition of Italian obese patients. *Nutrients.* 2020;12(9):2707.
27. Ravussin E, Redman LM, Rochon J, Das SK, Fontana L, Kraus WE, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: Feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(9):1097–104.
28. Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp.* 2013;28(3):553–7.
29. Sala VP, Martínez FD, Biescas AP. Restricción calórica, un método eficaz, sencillo y saludable para perder peso. *Nutr clín diet hosp.* 2017;37(4):77–86.
30. Sánchez-Andrés JV. *La Edad del cerebro : ¿se puede frenar el envejecimiento cerebral?*. Primera edición. Barcelona: RBA Libros; 2019.
31. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, Moreno LA, Veiga O, Redondo-Figuero C, Garagorri JM, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(10):1906–15.
32. Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Contribución de la microbiota intestinal y del género “*Bifidobacterium*” a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales. *Acta pediatr esp.* 2006;74–8.

33. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(1):51–6.
34. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande DS, Spolidoro JVN, et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obes Rev.* 2017;18(8):832–51.
35. Tanca A, Abbondio M, Palomba A, Fraumene C, Marongiu F, Serra M, et al. Caloric restriction promotes functional changes involving short-chain fatty acid biosynthesis in the rat gut microbiota. *Sci Rep.* 2018;8(1):14778.
36. Tinahones FJ. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8 (Supl)
37. Walford RL, Liu RK, Gerbase-Delima M, Mathies M, Smith GS. Longterm dietary restriction and immune function in mice: Response to sheep red blood cells and to mitogenic agents. *Mech Ageing Dev.* 1973;2(6):447–54.
38. Weindruch RH, Kristie JA, Cheney KE, Walford RL. Influence of controlled dietary restriction on immunologic function and aging. *Fed Proc.* 1979;38(6):2007–16.
39. Weindruch R, Walford RL, Fligiel S, Guthrie D. The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr.* 1986;116(4):641–54.
40. Yokoyama NN, Denmon A, Uchio EM, Jordan M, Mercola D, Xiaolin Z. When Anti-Aging Studies Meet Cancer Chemoprevention: Can Anti-Aging Agent Kill Two Birds with One Blow?. *Curr Pharmacol Rep.* 2015; 1(6): 420–433.
41. Zhang C, Li S, Yang L, Huang P, Li W, Wang S, et al. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. *Nat Commun.* 2013;4(1):2163.
42. Zheng X, Wang S, Jia W. Calorie restriction and its impact on gut microbial composition and global metabolism. *Front Med.* 2018;12(6):634–44.
43. Zou H, Wang D, Ren H, Cai K, Chen P, Fang C, et al. Effect of caloric restriction on BMI, gut Microbiota, and blood amino acid levels in non-obese adults. *Nutrients.* 2020;12(3):631.

11. ANEXOS

ANEXO 1: criterio de calidad superiores a II-c (avalado por la US Preventive Services Task Force)

| Nivel evidencia | Tipo de estudio |
|-----------------|--|
| I | Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada. |
| II-a | Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados |
| II-b | Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos. |
| II-c | Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas. |
| III | Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos. |

ANEXO 2: Tabla 5. Análisis individual de los estudios incluidos en la revisión

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|--|--|---|--|--|---|--|
| Obese Mice Losing Weight Due to trans-10,cis-12 Conjugated Linoleic Acid Supplementation or Food Restriction Harbor Distinct Gut Microbiota⁴ | <p>Ensayo clínico controlado aleatorizado.</p> <p>Ratones macho de diez semanas con deficiencia del receptor LDL</p> <p>N: 10-15 ratones/grupo (2 grupos)</p> <p>El objetivo es averiguar si los efectos metabólicos que acompañan a la pérdida de peso debido a suplementación con t10, c12-CLA o restricción calórica están relacionados con una microbiota intestinal alterada.</p> | <p>20 semanas.</p> <p>Los pesos corporales se registraron semanalmente.</p> | <p>Tamaño de la muestra pequeño.</p> <p>Duración inadecuada para observar cambios a largo plazo.</p> | <p>Calidad SIGN: Moderada.</p> <p>Nivel evidencia GRADE: Moderada.</p> | <p>Los ratones alimentados con t10, c12-CLA o con RC pierden el 14'5% del peso corporal inicial, además de tener un butirato fecal aumentado en 2 y un acetato plasmático aumentado en 1,5 en comparación con el grupo control. Además, la pérdida de peso obtenida en cada modelo da como resultado fenotipos significativamente diferentes, que se asocian con diferencias de microbiota.</p> | <p>Los dos tipos de intervenciones resultan en una pérdida de peso similar, pero con efectos metabólicos diferentes debido a la composición de la microbiota intestinal del ratón.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|--|--|----------|--|--|--|---|
| <p>The beneficial effects of intermittent fasting: an update on mechanism, and the role of circadian rhythm and gut microbiota¹²</p> | <p>Revisión sistemática (los estudios incluyen modelos animales y cohortes humanas).</p> <p>El objetivo es observar los beneficios que tiene el ayuno intermitente y apuntar hacia el patrón de alimentación más ventajoso para los seres humanos.</p> | | <p>No hay justificación de los estudios excluidos.</p> | <p>AMSTAR-2: Confianza media.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada.</p> | <p>El ritmo de alimentación-ayuno ayuda a la fluctuación de la MI mediante la restauración de un reloj circadiano más saludable y aunque no produzca tanta pérdida de peso como la RC, logra efectos similares en cuanto a la reducción de grasa, concentración de insulina y resistencia a la insulina.</p> | <p>El conocimiento de los mecanismos beneficiosos del ayuno intermitente ayudan a abrir la puerta a la búsqueda de una dieta personalizada para ayudar a disminuir las enfermedades y problemas de salud asociados a un IMC alto, ya que durante el ayuno intermitente hay un periodo en el que nuestro cuerpo activa vías de reparación.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Associations between the gut microbiota and host responses to high altitude¹⁶ | <p>Ensayo clínico controlado aleatorizado.</p> <p>Humanos. N:17 hombres.</p> <p>El estudio tuvo dos objetivos: el primero determinar los efectos de la proporción proteína-grasa en la dieta sobre la microbiota intestinal y en segundo lugar valorar la asociación entre la MI, pérdida de peso y respuesta del huésped en altitudes altas.</p> | 43 días (dos fases, una de 21 y otra de 22 días). | <p>Tamaño de la muestra pequeño.</p> <p>Muestra solo de hombres.</p> <p>Duración corta.</p> <p>No hay grupo control.</p> <p>Resultados evaluados en diferentes puntos temporales.</p> <p>Evaluación de la respuesta solo en el intestino delgado (resto no estudiado)</p> | <p>Calidad SIGN: Baja.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Baja. Ensayo clínico con alto riesgo de sesgos.</p> | Se demostró que las asociaciones entre la microbiota intestinal y las respuestas del huésped a altitudes altas no son dependientes de las proporciones de proteína-grasa de la dieta. | La MI contribuye a la variabilidad de respuestas del huésped cuando se traslada a un lugar de altitud alta, independientemente de la proporción proteína-grasa. |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|--|---|--|---|---|---|---|
| Diet Consisting of Balanced Yogurt, Fruit, and Vegetables Modifies the Gut Microbiota and Protects Mice against Nonalcoholic Fatty Liver Disease¹⁷ | <p>Ensayo clínico, aleatorizado y controlado (asignación al azar 1:1:1:1)</p> <p>Animales. N: 40 ratones C57BL/6 (10 por grupo, 4 grupos):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ND (alimentación normal a demanda). - ND + ICR (5 días de alimentación a demanda seguida de 2 días con una RC del 50%). - HFD (alimentación por placer a demanda). - HFD + ICR (5 días de alimentación por placer a demanda seguido por 2 días de una RC del 50%). <p>El objetivo es encontrar un nuevo método de RC que suponga una mayor adherencia por parte de los pacientes. Se estudia un método de RC mediante una dieta combinada de ICR durante 2 días que combina frutas, verduras con yogur seguida de una ND de 5 días.</p> | <p>16 semanas.</p> <p>Se registraron semanalmente el peso y la ingesta de alimentos.</p> | <p>Duración corta del período experimental para observar efecto en la enfermedad crónica relacionada con el hígado graso no alcohólico.</p> <p>El estudio incluye en la dieta manzana, zanahoria y pepino, por lo que se desconoce el papel que puedan desarrollar el resto de frutas y verduras.</p> | <p>Calidad SIGN: Moderada.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada-Alta</p> | <p>Los ratones alimentados con restricción calórica intermitente tienen un peso corporal más bajo, menor esteatosis hepática, niveles reducidos de lípidos y transaminasas en suero, aumento del gen de oxidación de ácidos grasos de Cpt1a y disminución del gen de síntesis de lípidos hepáticos de Pparγ y Srebf-1c, así como una mejor resistencia a la insulina y un menor nivel de inflamación. Además, se observa un cambio en la MI mediante una disminución de los índices de diversidad y menor abundancia de Lactobacillus (Firmicutes).</p> | <p>El nuevo método de RC mediante una dieta combinada de restricción calórica intermitente (restricción del 50% de las calorías) durante 2 días que combina frutas, verduras con yogur seguida de una dieta normal a demanda de 5 días es una buena solución para atenuar la esteatosis hepática en el tratamiento del hígado graso no alcohólico, pues posee una nutrición equilibrada y saciante. Este nuevo método de RC tiene un valor de referencia muy importante debido a que es un modelo muy fácil de implementar y puede suponer más adherencia que la RC típica.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|---|--|----------|--|---|--|--|
| Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human²¹ | <p>Revisión sistemática.</p> <p>El objetivo es revisar si el ayuno intermitente es tan eficaz como la RC tradicional para la pérdida de peso y la cardioprotección, además de mejorar los indicadores de riesgo de diabetes.</p> | | <p>Se necesitan estudios adicionales en población de riesgo para demostrar la mejoría de marcadores.</p> <p>Se necesitan estudios a largo plazo para averiguar los posibles efectos negativos para la salud que informan algunos estudios.</p> | <p>AMSTAR-2: Confianza alta.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Alta.</p> | <p>Esta revisión revela que el ayuno intermitente tiene efectos beneficiosos sobre la pérdida de peso y una mejoría de los parámetros diabéticos; además de una mejora en el índice HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina).</p> | <p>Diferentes tipos de ayuno intermitente ayudan a la pérdida de peso y disminuyen los parámetros de la diabetes como la glucosa y la insulina en ayunas, el índice HOMA-IR y la hemoglobina glucosilada (HbA1c), por lo que podría ser un enfoque prometedor para la pérdida de peso y mejoría de parámetros.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|--|--|---|--|--|--|---|
| Six-week Diet Correction for Body Weight Reduction and Its Subsequent Changes of Gut Microbiota: A Case Report²² | <p>Estudio observacional prospectivo (informe de un caso)</p> <p>Humanos. N:1 (mujer de 27 años con IMC 23'2 kg/m²), causa de su sobrepeso el consumo frecuente de alcohol y carne a última hora de la noche.</p> <p>El objetivo es investigar sobre la asociación entre las bacterias intestinales y las enfermedades del estilo de vida en coreano.</p> | 6 semanas. | <p>Pequeño tamaño de la muestra.</p> <p>No grupo control.</p> <p>Validez externa limitada.</p> <p>No sirve para comprobar hipótesis.</p> | <p>Calidad SIGN: Baja</p> <p>Nivel evidencia GRADE: Baja. Alta probabilidad de sesgos.</p> | Tras la corrección y disminución de la dieta, se modificó la MI mediante una disminución del filo Firmicutes (del 75,7% al 47,3% en la microbiota total) y un aumento de Bacteroidetes (hasta un 47,7%). | El cambio de la MI resultante de este estudio coincide con otros estudios previos que exponen que la proporción Firmicutes/ Bacteroidetes es mayor en una persona obesa que en una persona delgada. |
| Effect of caloric restriction on gut permeability, inflammation markers, and fecal microbiota in obese women²³ | <p>Ensayo clínico no aleatorizado.</p> <p>Humanos. N:20 mujeres (edad 46'8 ± 11'5 años) con IMC ≥ 30 kg/m².</p> <p>El objetivo fue observar el efecto de la RC sobre la permeabilidad intestinal en mujeres obesas y su pérdida de peso.</p> | <p>7 semanas.</p> <p>El 100% completan el seguimiento.</p> <p>Se tomaron muestras de las participantes antes de la intervención, inmediatamente después de la dieta y 14 días después de la intervención.</p> | <p>No hay seguimiento de los pacientes hasta el momento de las medidas.</p> <p>Pequeño tamaño de la muestra.</p> <p>Muestra solo de mujeres.</p> | <p>Calidad SIGN: Moderada.</p> <p>Nivel evidencia GRADE: Moderada.</p> | La RC durante 4 semanas conllevó una pérdida de peso media de 6'9 ± 1'9kg, además de una disminución de HOMA-IR, glucosa plasmática en ayunas e insulina, leptina plasmática y expresión génica de leptina en tejido adiposo subcutáneo. | Una RC de 4 semanas supuso una pérdida de peso significativa, mejoró la integridad de la barrera intestinal y redujo la inflamación sistémica en mujeres obesas. |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|---|--|---|--|---|--|--|
| <p>Predominant gut Lactobacillus murinus strain mediates anti-inflammatory effects in calorie-restricted mice²⁴</p> | <p>Ensayo clínico, aleatorizado y controlado (asignación al azar 1:1)</p> <p>Ratones. N: 20 ratones (20 ratones por grupo: - un grupo alimentados a demanda con dieta normal. - otro grupo alimentado con el 70% de la alimentación del otro grupo).</p> <p>El objetivo es averiguar si la microbiota intestinal contribuye a la atenuación de la inflamación durante la restricción calórica, y qué tipo de microorganismo podrían influir en este proceso.</p> | <p>12 semanas.</p> <p>El peso se midió semanalmente desde el inicio hasta el final del estudio.</p> | <p>Tamaño de la muestra pequeño.</p> <p>Duración inadecuada para observar cambios a largo plazo.</p> <p>No ciego (ensayo clínico abierto).</p> | <p>Calidad SIGN: Moderada.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Alta (gradiente dosis-respuesta relevante).</p> | <p>Tras 84 días de restricción calórica en ratones se consigue una microbiota intestinal predominante de Lactobacillus que ayuda a disminuir los niveles de antígenos microbianos circulantes y marcadores inflamatorios sistémicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).</p> | <p>Los ratones que siguen una restricción calórica del 30% sufren un cambio en la microbiota que se mantiene estable tras sólo 14 días de RC; con un aumento de la cepa Lactobacillus murinus que contribuye a la atenuación de la inflamación asociada al envejecimiento.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|--|--|--|--|--|---|--|
| Impact of Hypocaloric Hyperproteic Diet on Gut Microbiota in Overweight or Obese Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study²⁵ | <p>Estudio observacional prospectivo.</p> <p>Humanos. N:15 (11 hombres y 4 mujeres) de 50 años de edad (47-55 años) y un IMC de 34,6 km²/m² (32,4-36,7)</p> <p>El objetivo es analizar el impacto de una dieta hipocalórica hiperproteica (HDH) sobre la microbiota intestinal en pacientes con EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólico).</p> | <p>3 semanas.</p> <p>Recogida de muestras al inicio del estudio y después de las 3 semanas, visita de seguimiento a la semana 6 tras acabar.</p> | <p>Pequeña muestra poblacional.</p> <p>Duración corta.</p> <p>Diferencias en las características basales de los participantes.</p> <p>No hay información sobre la permeabilidad intestinal</p> | <p>Calidad SIGN: Alta.</p> <p>Nivel evidencia GRADE: Moderada. Alta probabilidad de sesgos</p> | <p>Una dieta hipocalórica hiperproteica conllevó una pérdida de peso corporal, disminución de grasa visceral, del porcentaje de grasa hepática y de la inflamación sistémica.</p> <p>Sin embargo, no hubieron grandes cambios en la estructura y diversidad de la microbiota intestinal, a excepción de la modificación de la abundancia de algunos filos como los Clostridiales y Bacteroidales.</p> | <p>La dieta hipocalórica hiperproteica cambia la composición y función de la microbiota intestinal en pacientes IMC >30, además de una disminución del peso corporal, la grasa hepática y la inflamación sistémica. Estudios futuros podrían centrarse en estudiar el modo de acción.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|---|--|---|---|---|--|---|
| Impact of a Moderately Hypocaloric Mediterranean Diet on the Gut Microbiota Composition of Italian Obese Patients²⁶ | <p>Ensayo clínico no aleatorizado.</p> <p>Humanos. N: 23 pacientes obesos y 46 pacientes normo-peso.</p> <p>Evaluación del impacto de una dieta mediterránea hipocalórica en la microbiota intestinal de pacientes obesos.</p> | <p>3 meses.</p> <p>Evaluación antes y tras 3 meses de intervención.</p> | <p>Tamaño de la muestra pequeño y duración inadecuada para observar cambios a largo plazo.</p> <p>No muestra datos del grupo control (normo-peso), solo medidas iniciales, es decir, no grupo control sometido a dieta.</p> <p>No seguimiento de los pacientes durante la intervención (simplemente a la hora de las muestras).</p> | <p>Calidad SIGN: Baja.</p> <p>Nivel evidencia GRADE: Baja. Alta probabilidad de sesgos.</p> | <p>Tras 3 meses de intervención, se observó una reducción estadísticamente significativa de peso y una disminución de la grasa corporal, además de cambios en la abundancia de algunos microorganismos de la MI: aumento de Bacteroidetes y una disminución de Firmicutes.</p> | <p>El potencial beneficio de la RC en alimentación con dieta mediterránea ayuda a contrarrestar la disbiosis intestinal, que es bastante común en pacientes obesos y con sobrepeso.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|--|--|----------|--|---|---|--|
| Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review³⁴ | <p>Revisión sistemática,</p> <p>El objetivo es evaluar la asociación entre MI y la pérdida de peso en adultos con sobrepeso u obesidad y su posible manipulación como un objeto para el tratamiento dela obesidad.</p> | | <p>Diferencias tanto en metodología como en la duración de las intervenciones de los estudios seleccionados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocolos diferentes para recolectar material fecal. - Diferentes niveles de evaluación de los resultados. - Duración de los periodos de intervención y observación. - Diferencias entre poblaciones a estudio. - Varios diseños de estudio. | <p>AMSTAR-2: Confianza media.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada-Baja.</p> | <p>Las dietas restrictivas y la cirugía bariátrica reducen la abundancia de la MI y promueven cambios en la composición. Los prebióticos pueden restaurar un genoma saludable y ayudar a disminuir la grasa corporal.</p> | <p>Todas las intervenciones han supuesto impacto en la MI; pero no siempre correlacionadas con la pérdida de peso. La composición inicial de la MI influye en las respuestas individuales de la pérdida de peso.</p> |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|--|---|---|---|---|--|---|
| Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice⁴¹ | <p>Ensayo clínico, aleatorizado y controlado (asignación al azar 1:1:1:1:1:1).</p> <p>Ratones macho. N:180 (6 grupos de 30 ratones cada uno:</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1: dieta baja en grada con actividad sedentaria. -G2: Dieta baja en grasa con 30% de RC y actividad sedentaria. - G3: dieta baja en grasas con ejercicio de carrera voluntaria. - -G4: dieta alta en grasa con actividad sedentaria. - G5: Dieta alta en grasas con 30% de RCy actividad sedentaria. - G6: dieta alta en grasas con ejercicio de carrera voluntaria.) <p>El objetivo es mostrar los cambios que acontecen en la MI en ratones que siguen diversos tipos de RC.</p> | <p>4 años (hasta que todos los ratones murieron).</p> <p>Se tomaron muestras para el estudio a las semanas 0, 62, 83 y 141.</p> | No ciego en muestra (ensayo clínico abierto). | <p>Calidad SIGN: Alta.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Alta.</p> | La RC de por vida en una dieta alta o baja en grasas cambia significativamente la estructura general de la MI, mientras que el ejercicio voluntario no interviene tanto en esta modificación. Esta modificación ejerce un beneficio para la salud mediante la reducción de carga del antígeno del intestino. | Los resultado apuntan a una conexión entre una modulación nutricional de la microbiota y el envejecimiento saludable, ya que mediante la RC se favorece el aumento de los filotipos correlacionados positivamente con la esperanza de vida y una reducción de aquellos correlacionados negativamente. |

| TITULO | DISEÑO Y OBJETIVOS | DURACION | SESGOS | CALIDAD EVIDENCIA | RESULTADOS | CONCLUSIÓN |
|---|--|---|---|--|---|--|
| Calorie restriction and its impact on gut microbial composition and global metabolism⁴² | <p>Revisión sistemática (incluye estudios observacionales y ensayos clínicos)</p> <p>El objetivo es destacar aquellos estudios que se centran en las relaciones entre la microbiota intestinal y los cambios metabólicos que ocurren con la restricción calórica.</p> | | No hay información sobre las bases de datos utilizadas para obtener los estudios. | <p>AMSTAR-2: Confianza críticamente baja.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Moderada</p> | Resultados muestran que tras una RC se produce una disminución en la abundancia de cepas proinflamatorias y un aumento en las cepas productoras de probióticos y butirato, así como una modificación de los co-metabolitos. | La restricción calórica promueve un cambio en la microbiota intestinal que beneficia a aquellos pacientes que tienen riesgo de desarrollar una enfermedad metabólica. |
| Effect of Caloric Restriction on BMI, Gut Microbiota, and Blood Amino Acid Levels in Non-Obese Adults⁴³ | <p>Ensayo clínico no aleatorizado ni controlado.</p> <p>Humanos. N:41 (dos grupos de 28 y 13 pacientes, divididos según enterotipo intestinal inicial).</p> <p>El objetivo es observar la asociación existente entre la MI y la pérdida de peso inducido por restricción calórica.</p> | <p>3 semanas.</p> <p>Evaluación al inicio y al final de la intervención</p> | <p>Tamaño de la muestra pequeño.</p> <p>Duración corta y inadecuada para observar cambios a largo plazo.</p> <p>No hay seguimiento de los pacientes hasta el momento de las medidas.</p> <p>No grupo control.</p> | <p>Calidad SIGN: Baja.</p> <p>Nivel de evidencia GRADE: Baja.</p> <p>Ensayo clínico no controlado con alto riesgo de sesgos.</p> | El estudio demostró que existen asociaciones significativas entre la MI inicial y la pérdida de peso inducida por RC. | Una RC del 40% durante 3 semanas ayudó a disminuir el IMC en la mayoría de sujetos, y que aquellos pacientes con enterotipo Prevotella tuvieron una mayor pérdida de peso que el enterotipo Bacteroides. |

ANEXO 3: escala **CASPe**.**Lectura crítica de un ensayo clínico.**

Para valorar un ensayo hay que considerar tres grandes epígrafes: ¿Son válidos los resultados del ensayo?, ¿Cuáles son los resultados? y ¿Pueden ayudarnos estos resultados?. Las 11 preguntas siguientes están diseñadas para ayudarte a centrarte en esos aspectos de modo sistemático. Las primeras tres preguntas son de eliminación y pueden ser respondidas rápidamente. Si la respuesta a las tres es "sí", entonces vale la pena continuar con las preguntas restantes.

1. ¿Son validos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación":

- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida (incluye población de estudio, intervención realizada y resultados considerados)?
- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos (oculta la secuencia de aleatorización)?
- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él (se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron asignados aleatoriamente desde el inicio)?

Preguntas "de detalle":

- ¿Se mantuvo el cegamiento pacientes + clínicos + personal del estudio?
- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

2. ¿Cuáles son los resultados?

- ¿Es muy grande el efecto del tratamiento (desenlaces medidos en el estudio)?
- ¿Cuál es la precisión del efecto (intervalos de confianza)?

3. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Lectura crítica de una revisión sistemática.

Hay tres aspectos generales a tener en cuenta cuando se hace la lectura crítica de una revisión: ¿Son válidos esos resultados?, ¿Cuáles son los resultados? y ¿Son aplicables en tu medio?. Las 10 preguntas siguientes están diseñadas para ayudarte a pensar sistemáticamente sobre estos aspectos. Las dos primeras preguntas son preguntas "de eliminación" y se pueden responder rápidamente. Sólo si la respuesta es "sí" en ambas, entonces merece la pena continuar con las preguntas restantes. Puede haber cierto grado de solapamiento entre algunas de las preguntas.

1. ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación":

- ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido (población de estudio, intervención realizada y resultados considerados)?
- ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado (el estudio se dirige a la pregunta objeto de la revisión y tiene un diseño apropiado para poder responderla)?

Preguntas "detalladas":

- ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes (bases de datos consultadas, búsqueda de estudios no publicados, estudios en idiomas distintos del inglés, etc.)?
- ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?
- Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso (todos los resultados están incluidos y estos eran similares)?


2. ¿Cuáles son los resultados?

- ¿Cuál es el resultado global de la revisión?
- ¿Cuál es la precisión del resultado/s (análisis de los intervalos de confianza)?

3. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?

- ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio (pacientes similares)?
- ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?
- ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

ANEXO 4: método **SING**. Estudio de la calidad

|  Methodology Checklist 2: Controlled Trials | |
|--|--|
| Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i> | |
| Guideline topic: | Key Question No: Reviewer: |
| <p>Before completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Is the paper a randomised controlled trial or a controlled clinical trial? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a controlled clinical trial questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+ 2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist. | |
| Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify): | |
| SECTION 1: INTERNAL VALIDITY | |
| <i>In a well conducted RCT study...</i> | <i>Does this study do it?</i> |
| 1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.2 The assignment of subjects to treatment groups is randomised. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.3 An adequate concealment method is used. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.4 The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.5 The treatment and control groups are similar at the start of the trial. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.6 The only difference between groups is the treatment under investigation. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |
| 1.7 All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way. | Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> |

| | | |
|------|---|--|
| 1.8 | What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed? | |
| 1.9 | All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis). | Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/> |
| 1.10 | Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites. | Yes <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/> |

| SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY | | |
|--|---|---|
| 2.1 | How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i> | High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/> |
| 2.2 | Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention? | |
| 2.3 | Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline? | |
| 2.4 | Notes. Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. | |
| | | |

ANEXO 5: sistema **GRADE**. Evaluación del nivel de evidencia científica de los ensayos clínicos

| Calidad de la evidencia científica | Diseño de estudio | Disminuir si* | Aumentar si** |
|------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Alta | ECA | <ul style="list-style-type: none"> • Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio | <ul style="list-style-type: none"> • Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación: RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia científica de una muy fuerte asociación RR > 5 o < 0,2 basada en evidencia científica sin posibilidad de sesgos (+2) |
| Moderada | Estudio observacional | <ul style="list-style-type: none"> • Inconsistencia importante (-1) • Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la que evidencia científica sea directa | <ul style="list-style-type: none"> • Gradiente dosis respuesta (+1) |
| Baja | | | |
| Muy baja | Cualquier otra evidencia científica | <ul style="list-style-type: none"> • Datos escasos o imprecisos (-1) • Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1) | <ul style="list-style-type: none"> • Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1) |

ANEXO 6: declaración **AMSTAR-2**.

Herramienta de valoración de la confianza general en los resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.

Cuadro 1. Dominios críticos de la herramienta AMSTAR-2

| | |
|----|---|
| 1. | Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2) |
| 2. | Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4) |
| 3. | Justificación de los estudios excluidos (ítem 7) |
| 4. | Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9) |
| 5. | Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11) |
| 6. | Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13) |
| 7. | Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15) |

Tabla 1. Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión

| CONFIANZA | JUSTIFICACIÓN |
|-------------------|--|
| Alta | Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles. |
| Media | Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles. |
| Baja | Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles |
| Criticamente Baja | Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es confiable |