



## Trabajo Original

## Obesidad y síndrome metabólico

### Doble efecto en hombres frente a mujeres de la ingesta de antibióticos y la obesidad: una muestra de 29.904 sujetos españoles

*Double effect in men than women of antibiotic intake and obesity: a 29,904 sample of Spain*

Ismael San Mauro Martín<sup>1,2</sup>, Elena Garicano Vilar<sup>1</sup>, Joana León Fernández<sup>1</sup>, María José Ciudad Cabañas<sup>2</sup> y Luis Collado Yurrita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Nutrición y Salud. Grupo CINUSA. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

### Resumen

**Introducción:** recientemente ha surgido el interés por el posible papel de la microbiota intestinal como agente potenciador del rápido aumento que se está observando en el aumento de la prevalencia de obesidad en todo el mundo.

**Objetivos:** relacionar las modificaciones que puede ocasionar el consumo de antibióticos en la microflora intestinal con la obesidad.

**Métodos:** se extrajeron, de las encuestas nacionales de salud de España, entre los años 2001 y 2011, las cifras de ingesta de antibióticos y la prevalencia (%) de obesidad en el mismo rango de edad, género y año. La media total de encuestados fue de 29.904 participantes.

**Resultados:** se encontraron correlaciones significativas ( $p = 0,09$ ) en la asociación de la prevalencia de obesidad y la ingesta de antibióticos. Además, se objetivó que en el sexo masculino esta influencia es el doble que en el femenino.

**Conclusiones:** los descubrimientos recientes en el campo de la microbiota intestinal y su relación con el huésped abren nuevos caminos en la comprensión de ciertas enfermedades inflamatorias y metabólicas, como la obesidad.

#### Palabras clave:

Antibiótico. Obesidad.  
Microbiota.  
Metabolismo.

### Abstract

**Introduction:** Recently there has been interest in the possible role of intestinal microbiota as enhancing agent of the rapid increase being observed in the increased prevalence of obesity worldwide.

**Objectives:** To relate the changes may cause the consumption of antibiotics in the intestinal microbiota with obesity.

**Methods:** Were extracted from the National Health Survey of Spain, between 2001 and 2011, the numbers of intake of antibiotics and the prevalence (%) of obesity in the same age range, gender and year. The mean total respondents was 29,904 participants.

**Results:** Significant correlations ( $p = 0.09$ ) in the association of the prevalence of obesity and intake of antibiotics were found. Furthermore, in order that this influence males it is twice that in women.

**Conclusions:** The recent discoveries in the field of intestinal microbiota and its relationship with the host break new ground in the understanding of certain inflammatory and metabolic diseases such as obesity.

#### Key words:

Antibiotic. Obesity.  
Microbiota.  
Metabolism.

Recibido: 29/09/2015  
Aceptado: 27/10/2015

San Mauro Martín I, Garicano Vilar E, León Fernández J, Ciudad Cabañas MJ, Collado Yurrita L. Doble efecto en hombres frente a mujeres de la ingesta de antibióticos y la obesidad: una muestra de 29.904 sujetos españoles. Nutr Hosp 2016;33:842-847

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.379>

#### Correspondencia:

Ismael San Mauro Martín. Centros de Investigación en Nutrición y Salud. Grupo CINUSA. Paseo de la Habana, 43. 28036 Madrid  
e-mail: [research@grupocinusa.com](mailto:research@grupocinusa.com)

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha visto un rápido incremento de personas obesas en todo el mundo. Recientemente ha surgido el interés por el posible papel de la microbiota intestinal como un contribuyente potencial al rápido aumento en la prevalencia de obesidad (1). Por ello, se están incrementando los esfuerzos para identificar los factores ambientales y las características del huésped que afectan al balance energético (2).

La obesidad está asociada con un gran grupo de trastornos metabólicos y sistémicos. La causa principal de la obesidad es un balance energético positivo como resultado de un aumento del aporte calórico de la dieta y una disminución del gasto de energía asociado con baja actividad física (1). Las diferencias genéticas también parecen contribuir a la obesidad ocasionando entre otros aspectos, diferencias en el almacenamiento y gasto de energía. Además, las evidencias actuales sugieren que la microbiota intestinal representa un factor importante que contribuye a la respuesta del huésped a los nutrientes (1).

El intestino humano alberga una población de microorganismos vivos enormemente compleja (3), denominada microbiota. Esta población se compone principalmente de microorganismos pertenecientes a cuatro especies: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un franco predominio de los dos primeros; mientras las bacterias anaerobias superan en número a las aerobias (4). Esta diversidad de microorganismos conlleva una increíble complejidad genética (metagenoma) (5). Se estima que la microflora intestinal debe contener 150 veces más genes que nuestros propios genomas de acogida (3).

Entre las funciones de la microbiota destacan el metabolismo de nutrientes y la regulación del metabolismo energético del organismo, participando activamente en el almacenamiento de la grasa en los adipocitos. En el caso concreto de las personas obesas la microbiota está alterada, lo que podría explicar su mayor eficiencia en la extracción de energía a partir de los alimentos (4). Así pues, el contenido en grasa de la dieta es un factor que puede alterar la composición de la microbiota a través del aumento de las concentraciones plasmáticas de lipopolisacáridos y el consiguiente desarrollo de un estado proinflamatorio que facilita la aparición de la resistencia a la insulina (4).

Se ha demostrado que la microbiota interactúa con el huésped de varias maneras tanto en los estados de salud como de enfermedad, influyendo entre otros aspectos en la modulación de la respuesta inflamatoria del intestino del huésped, la síntesis de moléculas pequeñas y proteínas que son absorbidas por el huésped, y en el balance energético disponible en la dieta (5).

Se ha descrito una microbiota humana denominada "tipo obeso", asociada a la obesidad y al síndrome metabólico, con un incremento de la razón Firmicutes/Bacteroidetes (4). La experimentación con dietas altas en grasa ha mostrado una "microbiota con mayor capacidad de cosechar energía" que predispone al huésped a la obesidad (4).

Además de otros factores intrínsecos y extrínsecos, el consumo regular de medicamentos (antiinflamatorios, laxantes, antiácidos), especialmente la administración de antibiótico impacta de forma

considerable en el equilibrio de la microbiota intestinal reduciendo drásticamente las poblaciones dominantes y favoreciendo la emergencia de patógenos oportunistas (4).

## OBJETIVOS

El objetivo fue relacionar las modificaciones que puede ocasionar el consumo de antibióticos en la microflora intestinal y su influencia en el desarrollo de obesidad.

Así como revisar las últimas investigaciones sobre la relación entre la ecología microbiana, la adiposidad, y los mecanismos por los que los microorganismos en el intestino pueden mediar en el metabolismo del huésped en el contexto de la obesidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO

Estudio de cohorte observacional transversal. Los datos utilizados fueron recogidos en las encuestas nacionales de salud entre los años 2001 y 2011. La media total de encuestados fue de 29.904 participantes. Con una muestra estratificada por género y edades comprendidas entre los siguientes rangos: 2-4, 5-9, 10-14, 15-17, 18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 años, representativa de la población española (Tabla I).

### FACTORES DE ESTUDIO

Se extrajeron las cifras de ingesta de antibióticos en cada año y rango de edad, y la prevalencia (%) de obesidad en el mismo rango de edad, género y año.

### ESTADÍSTICA

La estadística se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 20.0. El efecto de los antibióticos en la obesidad se estudió median-

**Tabla I. Número de participantes por año y grupo de edad de las encuestas nacionales de salud, entre los años 2001-2011**

Año en el que se realizó la encuesta					
Edad	2001	2003	2006	2011	Media
2-14/15	5.280	6.463	9.122	5.495	6.590
15/16-> 84	21.120	21.650	29.478	21.007	23.314
Total					29.904

te el análisis de correlación bilateral de *pearson*, y mediante regresión, estimando diferencias significativas para cambios de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS**

El efecto de los antibióticos en la obesidad se estudió mediante el análisis de correlación bilateral de *pearson*, encontrando diferencias significativas ( $p = 0,09$ ) en la asociación de la prevalencia de obesidad y la ingesta de antibióticos, cuyo efecto de la regresión medido ( $R^2$ ), fue de 0,165.

Esta asociación es diferente según el género al que atendemos. Observamos cómo, en los varones, es más dependiente la prevalencia de obesidad según la ingesta de antibióticos, 23,8%,  $R^2 = 0,238$  ( $p = 0,001$ ), que la de mujeres,  $R^2 = 0,118$  ( $p = 0,030$ ), es decir, en los varones, esta influencia es el doble que en las mujeres (Figs. 1-3).

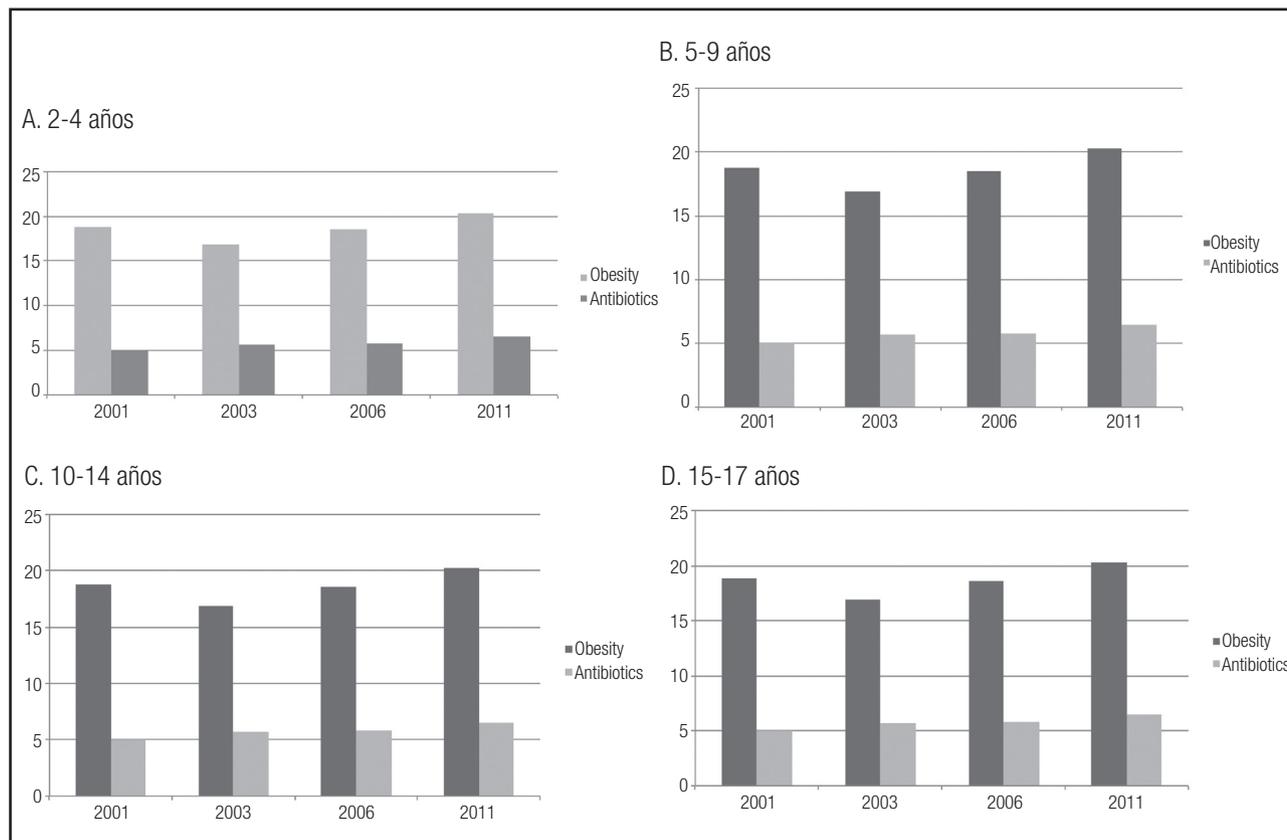
**DISCUSIÓN**

El desarrollo de la obesidad y el síndrome metabólico es un proceso complejo que implica factores genéticos y ambientales y se asocia con las vías que conectan el metabolismo con el sistema

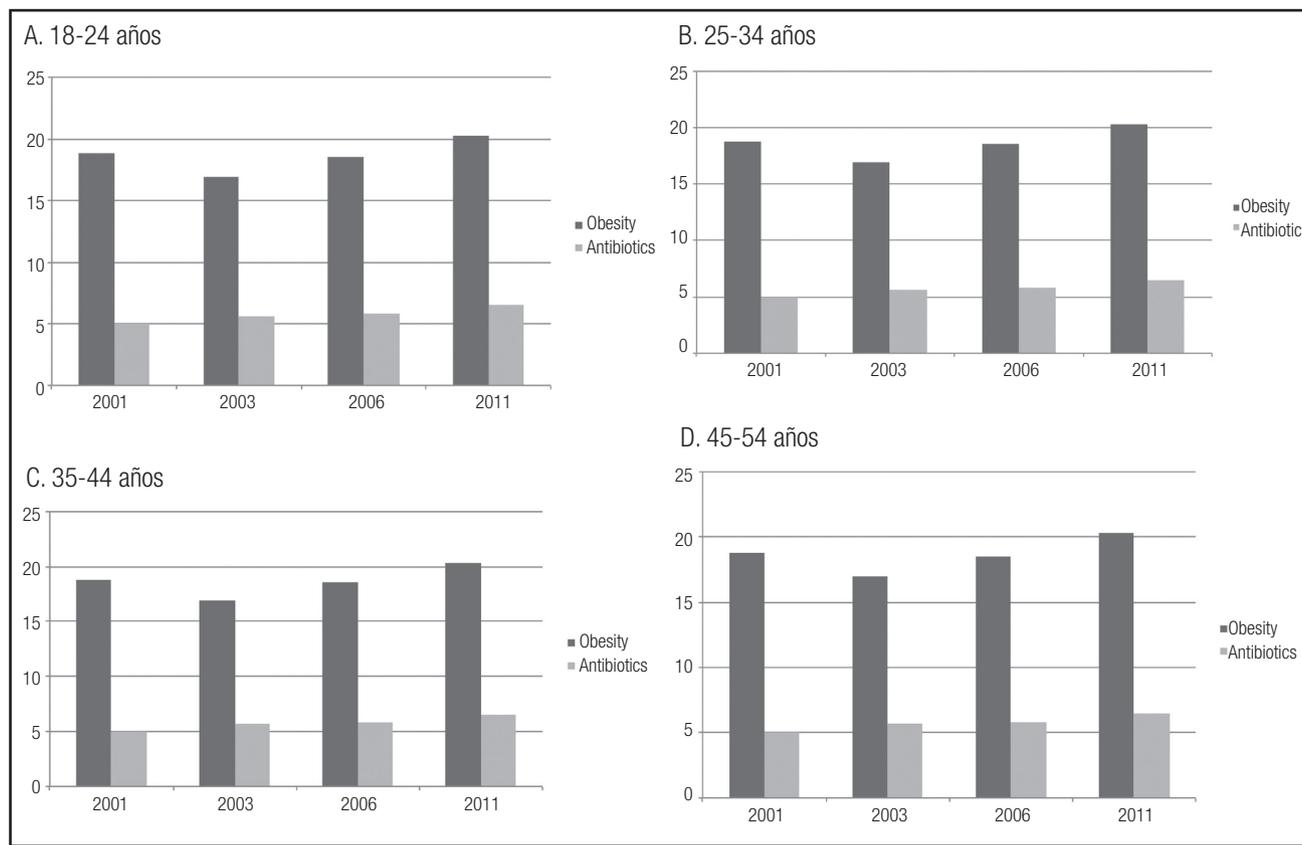
inmune y viceversa (3). Importantes estudios sobre la relación de la flora microbiana intestinal con la obesidad han mostrado cambios profundos en la composición y la función metabólica de la microbiota intestinal en personas obesas (3). Por otra parte, estos estudios han señalado que la microbiota intestinal interactúa con las células epiteliales de acogida para controlar indirectamente el gasto y almacenamiento de energía.

Los antibióticos han demostrado afectar de forma general la composición microbiana intestinal. Un ciclo de administración oral de ciprofloxacino de 5 días disminuyó considerablemente la diversidad de la comunidad microbiana fecal (6). En este estudio, aunque la mayoría de la comunidad microbiana reapareció dentro de las 4 semanas después de la administración de ciprofloxacino, e incluso algunos microorganismos no reapareciendo después de 6 meses de suspendido el tratamiento.

Un estudio reciente (7) ha demostrado que la administración subterapéutica de antibióticos altera la estructura de la población de la microbiota intestinal, así como sus capacidades metabólicas. En este estudio, los investigadores administraron dosis subterapéuticas de antibióticos a los ratones jóvenes, lo que produjo un aumento de la adiposidad y de los niveles de la incretina GIP-1. Además, estos investigadores observaron cambios sustanciales en la taxonomía de la microbiota (aumento de *Lachnospiraceae* y *Firmicutes* y disminución de *Bacteroidetes*), también observaron cambios en los genes



**Figura 1.**  
De 2 a 17 años.



**Figura 2.**

De 18 a 54 años.

clave implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono a AGCC (aumento de los niveles de acetato, propionato y butirato), aumento de niveles de AGCC en colon, y alteraciones en la regulación del metabolismo hepático de los lípidos y el colesterol.

Los resultados de un estudio realizado en el Hospital Infantil de Filadelfia (EE. UU.) (8) también apuntan a que el consumo de antibióticos en edades tempranas aumenta los riesgos de una posible infancia con signos de obesidad. Sugieren que el uso de antibióticos de amplio espectro y de uso extra hospitalario antes de cumplir 24 meses puede ser uno de esos factores de riesgo (8), destruyendo las bacterias intestinales que influyen en cómo absorbemos los nutrientes en nuestro cuerpo (9). Igualmente, Saari y cols. (10) en su estudio afirman que la exposición a los antibióticos antes de los 6 meses de edad, o reiteradamente durante la infancia, se asocia con un aumento de la masa corporal en niños sanos (diferencia del z-score ajustado para IMC-edad en los varones 0,13 SD [95% intervalo de confianza 0,07 hasta 0,19,  $p < 0,001$ ] y en las niñas 0,07 SD [0,01-0,13,  $0 < 0,05$ ]).

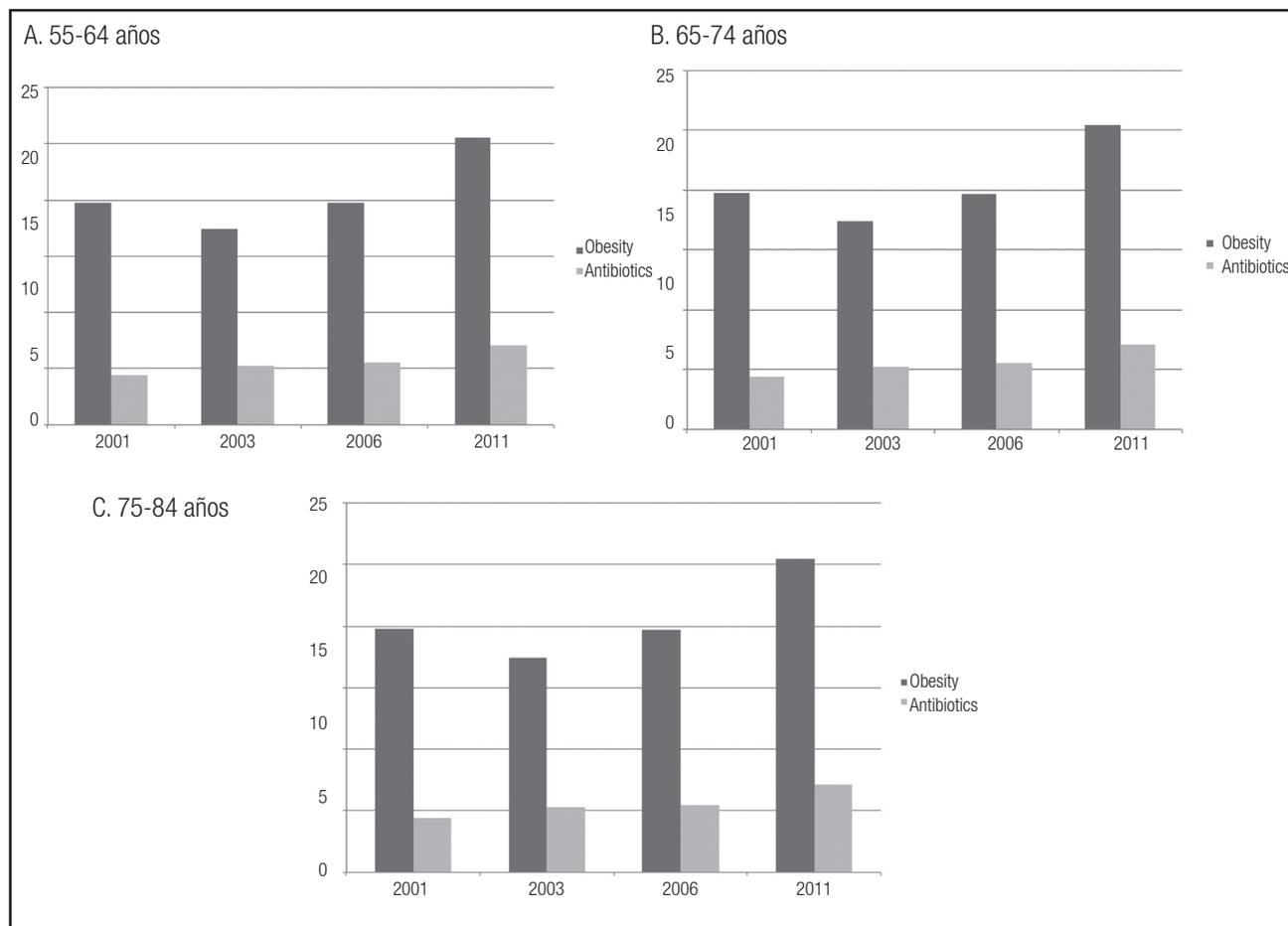
En el estudio de Sá del Fiol y cols. (11), los grupos tratados con antibiótico mostraron una mayor acumulación de grasa corporal que el grupo control.

Más allá del consumo de antibióticos, el estudio realizado por Turnbaugh y cols. (12), fue uno de los primeros en demostrar cómo el contenido genético de la flora intestinal contribuye a

la obesidad. Se comparó la microbiota obtenida del intestino distal de ratones deficientes en leptina y genéticamente obesos y de sus compañeros de camada delgados. En este estudio, los investigadores informaron que la microbiota en los ratones obesos contenía los genes que codifican enzimas que hidrolizan los polisacáridos dietarios no digeribles. También se encontraron mayores cantidades de productos finales de fermentación (tales como acetato y butirato) y disminución de calorías en las heces de los ratones obesos. Estos datos sugieren que la microbiota intestinal, en este modelo de ratón, promovió la extracción de calorías adicionales de la dieta.

Por tanto, la composición de la microbiota intestinal parece ser importante en la regulación del peso corporal. Para demostrar este punto, Ley y cols. (13) realizaron experimentos en los que se trasplantaron flora intestinal de ratones obesos o delgados a ratones delgados. Después de 2 semanas, los ratones que recibieron microbiota de ratones obesos fueron capaces de extraer más calorías de los alimentos y también mostraron un aumento significativo de grasa respecto a los ratones que recibieron microbiota de ratones delgados. Por lo tanto, las diferencias en la extracción de calorías de sustancias alimenticias ingeridas puede ser en gran parte un resultado de la composición de la microbiota intestinal.

Las comparaciones de la microbiota intestinal distal de ratones genéticamente obesos y sus compañeros de camada delgados,

**Figura 3.**

De 55 a 84 años.

así como los de voluntarios humanos obesos y delgados han revelado que la obesidad se asocia con cambios en la abundancia relativa de las dos divisiones bacterianas dominantes, la *Bacteroidetes* y la *Firmicutes* (2).

En ratones genéticamente obesos y sus homólogos delgados, alimentados con la misma dieta rica en polisacáridos, Ley y cols. (13) analizaron secuencias de genes de la microbiota fecal e informaron que los ratones obesos presentaron un 50% menos de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* respecto a sus compañeros de camada delgados y que esta diferencia no estaba relacionada con diferencias en el consumo de alimentos.

Backhed y cols. (14) confirmaron estos hallazgos y encontraron que ratones jóvenes, criados convencionalmente presentaban 40% más contenido graso corporal y 47% más contenido de grasa gonadal que los ratones libres de gérmenes, aunque su consumo de alimentos fue menor respecto a sus homólogos libres de gérmenes. Cuando la microbiota del intestino distal de ratones jóvenes, criados convencionalmente, se trasplantó a los ratones gnotobióticos se observó un aumento del 60% en la grasa corporal dentro de 2 semanas, sin ningún aumento en el consumo de alimentos o el gasto de

energía. Este aumento de grasa corporal fue acompañado por insulino-resistencia, hipertrofia de los adipocitos, y aumento de las concentraciones circulantes de leptina y glucosa. Estudios mecanísticos demostraron que la microbiota promovió la absorción de monosacáridos desde el intestino e indujo la lipogénesis hepática en el huésped.

Cani y cols. (15-17) postularon otro mecanismo que relaciona la microbiota intestinal con el desarrollo de la obesidad. Los autores plantearon la hipótesis de que el lipopolisacárido bacteriano (LPS) derivado de bacterias gram-negativas residentes en la microbiota intestinal puede ser el disparador del aumento en la inflamación observada en el síndrome metabólico inducido por dietas ricas en grasas.

En experimentos en humanos, Ley y cols. (18) y Ravussin y cols. (19) monitorearon en forma seriada la microbiota intestinal fecal de 12 individuos obesos que participaron en un programa de adelgazamiento durante un año, siguiendo una dieta hipocalórica restringida en grasa o en hidratos de carbono. Al igual que en los experimentos con ratones, en seres humanos, se encontró una relativa abundancia de microbiota que perteneció a los géneros *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y la microbiota mostró una estabilidad

intraindividual notable en el tiempo. Antes de la iniciación de la dieta baja en calorías se detectó una abundancia relativa de *Firmicutes* y cantidades reducidas de *Bacteroidetes* en los participantes obesos en comparación con los controles delgados. Después de la pérdida de peso, se observó aumento de cantidades de *Bacteroidetes* (3% a 15%) y una disminución de la abundancia de *Firmicutes*, y estos cambios se correlacionaron con el porcentaje de pérdida de peso, pero no con los cambios en el contenido calórico de la dieta. Estos estudios en humanos confirman lo observado en animales sugiriendo que las alteraciones en la composición microbiana intestinal están asociadas con la obesidad.

Kalliomäki y cols. (20) evaluaron en un estudio prospectivo, niños desde el nacimiento y hasta los 7 años de edad, recogiendo muestras de heces a los 6 y 12 meses de edad. Este trabajo evidencia una abundancia de los géneros *Bifidobacterium* y una disminución de la proporción de *Staphylococcus aureus* en niños cuyos pesos estaban dentro de los intervalos de referencia a los 7 años de edad, respecto a los que tenían sobrepeso u obesidad. A pesar de que no se examinaron factores como la dieta y la actividad física, estos datos sugieren que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal preceden al sobrepeso y la obesidad.

Los efectos de los antibióticos, por tanto, pueden desempeñar un papel en la epidemia de la obesidad infantil en todo el mundo y poner de relieve la importancia del uso racional de los antibióticos en la infancia, lo que favorece los antibióticos de espectro reducido (10).

Los resultados anteriores apoyan un papel central para la microbiota intestinal en la patogénesis de la obesidad y sus trastornos relacionados. La manipulación de la microbiota intestinal podría ser una importante estrategia terapéutica para regular el equilibrio de energía en personas obesas, diabéticas o con diagnóstico de síndrome metabólico (1).

Es importante tener en cuenta los cambios no solo en el perfil de la microbiota intestinal, sino también en su metabolismo; deben ser tenidas presentes para valorar su posible contribución en la fisiopatología de la obesidad y trastornos relacionados (21).

## LIMITACIONES

Los datos expuestos en el presente estudio son de correlación, sin poder sugerir causalidad directa. Son necesarios estudios prospectivos que evalúen este efecto.

## CONCLUSIÓN

Se observa que el uso de antibióticos presenta relación significativa con la obesidad, siendo esta el doble de relevante en hombres que en mujeres.

Los descubrimientos recientes en el campo de la microbiota intestinal y su relación con el hospedador abren nuevos caminos en la comprensión de ciertas enfermedades inflamatorias y metabólicas.

La obesidad en los niños y adultos se asocia con alteraciones importantes en la salud, por lo que la prevención es un imperativo

de salud pública. La infancia puede ser un periodo crítico ya que es cuando los factores ambientales pueden ejercer un efecto duradero en el riesgo de la obesidad.

Sin duda la correcta identificación de aquellos factores modificables implicados en el desarrollo de la obesidad puede ayudar a reducir su riesgo de aparición, por ello creemos que este es el camino por el que deben continuar las investigaciones y en este sentido se debe valorar en profundidad el uso prudente y seguro de los de antibióticos como agente modulador de la microbiota y su posible implicación como factor de riesgo de la obesidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta bioquim clin latinoam* 2013;47(2):421-34.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
- Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011;121(6):2126-32.
- Salinas de Reigosa B. Microbiota intestinal: clave de la salud. *Salus* 2013;17(2):3-5.
- Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg* 2013;148(6):563-9.
- Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;108(1):4554-61.
- Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012;30:621-6.
- González JC. El uso de antibióticos en niños menores de dos años aumenta el riesgo de sufrir obesidad. *ABC Salud*. 2014. Disponible en: <http://www.abc.es/salud/noticias/20140930/abci-antibioticos-ninos-prevalencia-obesidad-201409291319.html>
- López A. Los antibióticos, sospechosos de culpa en la obesidad. *El Mundo Salud*; 2012. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/08/22/noticias/1345654009.html>
- Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015;135(4):617-26.
- De Sá Del Fiol F, Tardelli Ferreira AC, Marciano JJ, Marques MC, Sant'Ana LL. Obesity and the use of antibiotics and probiotics in rats. *Chemotherapy* 2014;60(3):162-7.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JL. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11070-5.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:979-84.
- Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:639-46.
- Cani PD, Delzenne NM. Involvement of the gut microbiota in the development of low grade inflammation associated with obesity: focus on this neglected partner. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73:267-9.
- Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:737-43.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;26:5-11.
- Ravussin Y, Koren O, Spor A, LeDuc C, Gutman R, Stombaugh J, et al. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity* 2011;20:738-47.
- Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
- Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem* 2015;71(3):509-25.