



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

**“Eficacia de los probióticos para la prevención de diabetes gestacional
en embarazadas con sobrepeso y obesidad”**

Trabajo de titulación para optar al título de MEDICO GENERAL

Autores:

Hermosa Meneses Lady Yadira

Males Caiza Cinthya Jhoana

Tutor:

Dr. Pablo G. Alarcón A.

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Hermosa Meneses Lady Yadira, con cédula de ciudadanía 2300401755 autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **EFICACIA DE LOS PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZADAS CON SOBREPESO Y OBESIDAD**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



Hermosa Meneses Lady Yadira

C.I: 2300401755

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Males Caiza Cinthya Jhoana, con cédula de ciudadanía 1005102429, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **EFICACIA DE LOS PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZADAS CON SOBREPESO Y OBESIDAD**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a la fecha de su presentación.



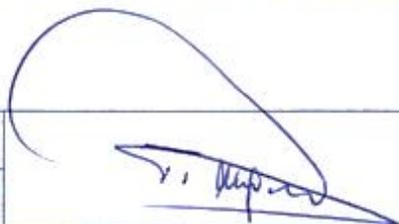
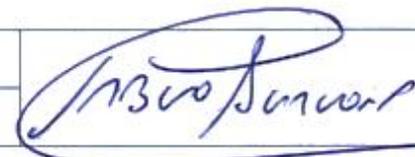
Males Caiza Cinthya Jhoana

C.I: 1005102429

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **EFICACIA DE LOS PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZADAS CON SOBREPESO Y OBESIDAD**, presentado por Lady Yadira Hermosa Meneses, con cédula de identidad número 2300401755 y Cinthya Jhoana Males Caiza, con cédula de ciudadanía 1005102429, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de sus autoras; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Dr. Enrique Ortega	
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dra. Mónica Inca	
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dra. Anabela Criollo	
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dr. Pablo Alarcón Andrade	
TUTOR	

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **EFICACIA DE LOS PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZADAS CON SOBREPESO Y OBESIDAD**, presentado por Lady Yadira Hermosa Meneses, con cédula de identidad número 2300401755 y Cinthya Jhoana Males Caiza, con cédula de ciudadanía 1005102429, bajo la tutoría del Dr. Pablo Alarcón Andrade; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Dr. Enrique Ortega
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



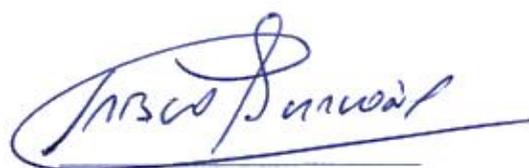
Dra. Mónica Inca
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Anabela Criollo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Pablo Alarcón Andrade
TUTOR





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 07 de noviembre del 2023
Oficio N°169-2023-2S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Pablo Guillermo Alarcón Andrade**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0568-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0568-D-FCS-26-06-2023	Eficacia de los probióticos para la prevención de diabetes gestacional en embarazadas con sobrepeso y obesidad	Hermosa Meneses Lady Yadira Males Caiza Cinthya Jhoana	1	x	

Atentamente,



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

AGRADECIMIENTO

Agradezco principalmente a Dios por darme la fuerza, la vida y la capacidad para poder lograr mis metas profesionales, guiándome y fortaleciéndome cada día para así cumplir mis objetivos planteados. A mi Padre Sebastián por su sacrificio diario, amor y apoyo incondicional en todos estos años, sé que desde el cielo me cuidas y te sientes orgulloso de los logros de tu hija, a mi Madre Piedad por su fuerza y valentía ante cada adversidad y su cariño infinito, y por cada palabra de aliento en el momento indicado, a mis hermanos Vinicio y Maryuri por su ayuda y su apoyo moral absoluta que me han brindado durante toda esta etapa, a mi enamorado Adrián por su paciencia, amor y apoyo que supo ofrecerme durante los buenos y malos momentos. Agradezco también a la Universidad Nacional de Chimborazo y al Hospital Provincial General Docente Riobamba por haberme compartido sus conocimientos y las herramientas necesarias a lo largo de mi formación como profesional.

Hermosa Meneses Lady Yadira

Agradezco a Dios por su bondad, amor, fortaleza y por ser mi guía durante el transcurso de mi vida personal y profesional. A mi familia que ha sido mi pilar de amor y sabiduría, de quienes he recibido un apoyado incondicional para alcanzar mis objetivos. Agradezco a mi madre quien ha sido mi ejemplo de humildad y superación. A mi padre por sus bendiciones y ser la luz que ha guiado mi camino, el cual me ha permitido llegar a mi destino, a mis hermanos por estar siempre presentes, gracias por sus consejos y apoyo moral que me brindaron a lo largo de esta etapa. A Lady Hermosa, por su amistad, respeto mutuo y dedicación para la elaboración de este trabajo. Agradezco al Dr. Pablo G. Alarcón A. tutor de este proyecto de investigación por brindarme la oportunidad de recibir sus capacitaciones y conocimientos, por su paciencia para guiarnos en el desarrollo de este trabajo de investigación. Agradezco también a la Universidad Nacional de Chimborazo y al Hospital Provincial General Docente Riobamba por abrirme las puertas y compartir sus conocimientos y las herramientas necesarias para el desarrollo de mi formación profesional.

Males Caiza Cinthya Jhoana

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios por ser el inspirador y darme fuerza para continuar, a mi familia que sin su apoyo incondicional no hubiera sido posible, al Dr. Pablo G. Alarcón A. tutor de este proyecto de investigación quien ha guiado con su paciencia, y su rectitud como docente.

Hermosa Meneses Lady Yadira

Dedico este trabajo a Dios quien ha sido mi fortaleza, a mis padres, Luis y María por ser mi motivación diaria; a mis hermanos/as, Marco, Katerin, María y Luis que en el día a día con su presencia, respaldo y cariño me impulsan a salir adelante, además de saber que mis logros también son los suyos. Al Dr. Pablo G. Alarcón A. quien como docente y tutor ha guiado con sus conocimientos y paciencia la elaboración de este trabajo.

Males Caiza Cinthya Jhoana

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA

DERECHOS DE AUTORÍA

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

ÍNDICE GENERAL

INDICE DE FIGURAS

INDICE DE TABLAS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 14

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 19

2.1 Mecanismo de acción de los probióticos para la prevención de la diabetes mellitus gestacional..... 19

2.2 Elementos relacionados con la seguridad del uso de probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad 22

2.3 Efectos beneficios que proporcionan los probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad. 24

2.4 Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diabetes mellitus gestacional.26

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA 29

3.1 Metodología 29

3.1.1 Tipo y diseño de estudio 29

3.1.2 Universo y muestra 30

3.1.3 Técnicas de procesamiento de la información..... 34

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 35

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 38

CONCLUSIONES 38

RECOMENDACIONES 39

BIBLIOGRAFIA 40

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Relación entre objetivo general y específicos del estudio	19
Figura 2 Mecanismos de acción de los probióticos en la prevención de la DMG	21
Figura 3 Representación taxonómica de los cambios en la microbiota intestinal que generan DMG	28
Figura 4 Flujograma de identificación y selección de documentos.	33

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de documentos relacionados con el mecanismo de acción de los probióticos para la prevención de la DMG.....	19
Tabla 2. Resumen de documentos relacionados con el perfil de seguridad del uso de probióticos.	23
Tabla 3. Eventos adversos asociados al uso de probióticos.....	23
Tabla 4. Resumen de documentos relacionados con los beneficios del uso de probióticos en gestantes con sobrepeso u obesidad.....	24
Tabla 5. Principales efectos beneficios que proporcionan los probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad.....	26
Tabla 6. Resumen de documentos que abordar el papel de la microbiota en el desarrollo del DMG.	26

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad son responsables de múltiples afecciones durante la gestación, incluido la diabetes gestacional. Este trastorno genera morbimortalidad materna y fetal. En la actualidad existen estudios que reportan que la utilización de probióticos disminuye el riesgo de aparición de la enfermedad. El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre la eficacia del empleo de probióticos para la prevención de diabetes mellitus gestacional en embarazadas con diagnóstico de sobrepeso y obesidad. Se realizó una investigación básica, descriptiva, documental y transversal consistente en la realización de una revisión bibliográfica de tipo no sistemática orientada a la obtención de información relacionada con el objetivo del estudio. El universo estuvo conformado por un total de 82 documentos, 57 de ellos formaron parte de la muestra de investigación. Se obtuvo información de artículos publicados en revistas indexadas en bases de datos de alto impacto y regionales (Scopus, Medline, PubMed e Ice Web of Science, Latindex, Lilacs, Scielo y Redalyc). Como principales resultados destacan la descripción y los mecanismos de acción de los probióticos que reducen el riesgo de aparición de diabetes gestacional, las ventajas de su suplementación y su perfil de seguridad. También se describió el papel que juega la microbiota intestinal en el debut de la diabetes gestacional. Se concluye que los probióticos son fármacos seguros que administrados durante los primeros meses de gestación disminuyen el riesgo de aparición de diabetes mellitus gestacional en embarazadas con sobrepeso y obesidad.

Palabras clave: Diabetes gestacional; Obesidad; Probióticos; Sobrepeso

ABSTRACT

Overweight and obesity are responsible for multiple conditions during pregnancy, including gestational diabetes. This disorder generates maternal and fetal morbidity and mortality. Currently, some studies report that using probiotics decreases the risk of disease onset. The objective of this research was to carry out a bibliographic review to obtain updated information on the effectiveness of the use of probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in pregnant women diagnosed with overweight and obesity. A basic, descriptive, documentary and transversal research was carried out, consisting of a non-systematic bibliographic review to obtain information related to the study's objective. The universe was made up of a total of 82 documents, 57 of which were part of the research sample. Information was obtained from articles published in journals indexed in high-impact and regional databases (Scopus, Medline, PubMed and Ice Web of Science, Latindex, Lilacs, Scielo and Redalyc). The main results include the description of the mechanisms of action of probiotics that reduce the risk of gestational diabetes, the advantages of their supplementation, and their safety profile. The role played by the intestinal microbiota in the onset of gestational diabetes was also described. It is concluded that probiotics are safe drugs that, administered during the first months of pregnancy, reduce the risk of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women.

Keywords: Gestational diabetes; Obesity; Probiotics; Overweight.



Revisado electrónicamente por:
DARIO JAVIER
CUTIOPALA LEON

Reviewed by:
Mg. Dario Javier Cutiopala Leon
ENGLISH PROFESSOR
c.c. 0604581066

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es conceptualizada como una afección en la cual se presentan distintos grados de intolerancia a la glucosa y que se diagnóstica durante el embarazo, que puede o no persistir después del parto.⁽¹⁾ Se ha identificado como una epidemia mundial tras producir distintas complicaciones que afecta tanto a la madre como al feto, presentando trastornos tales como la preeclampsia, diabetes mellitus tipo 2, macrosomía en el recién nacido, hipoglucemia neonatal, distocia de hombros, riesgo de obesidad y enfermedades metabólicas en la infancia, la adolescencia y la edad adulta.⁽²⁾

La prevalencia global de DMG ha aumentado constantemente en las últimas cuatro décadas. Según los criterios diagnósticos utilizados, entre el 9 y el 25 % de los embarazos se ven afectados por DMG. El rápido aumento global de esta patología ha creado una epidemia emergente tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos bajos y medianos. La prevalencia de diabetes mellitus gestacional en 2021 por región de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra un estado de inequidad entre las diferentes regiones, el sudeste asiático tiene la prevalencia media más alta, seguido de América del Norte y el Caribe. África tiene la prevalencia media más baja de DMG.⁽³⁾

Estudios afirman que la alteración de la microbiota intestinal puede estar involucrado con el desarrollo de la DMG, por lo que se puede inferir que el uso de probióticos podría ser capaces de modular la microbiota intestinal, convirtiéndose en una intervención preventiva y terapéutica en gestantes con factores de riesgo como el sobrepeso y la obesidad. Existen resultados clínicos los cuales determinan que los probióticos podrían equilibrar las propiedades de la microbiota endógeno aberrante, regular la permeabilidad intestinal y la secreción de mediadores proinflamatorios para controlar el estado inflamatorio local y sistémico y la eficiencia energética, que podrían ser los mecanismos subyacentes de los probióticos en la DMG.^(4,5)

La DMG ha tenido un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud de las gestantes y sus fetos, no solo durante el embarazo, sino también después del parto. Dentro de sus complicaciones post parto se describe que un número importante de mujeres desarrollan una diabetes mellitus tipo 2, mientras que sus productos de gestación suelen sufrir obesidad, sobrepeso y otras complicaciones del neurodesarrollo en años venideros.⁽⁵⁾

Tal es así que existen varias investigaciones que han tenido como tema central o secundario los elementos relacionados con la DMG. Independientemente del tema definido para esta investigación siempre es positivo abordar elementos relacionados con esta enfermedad como son sus criterios diagnósticos, esquemas terapéuticos y complicaciones maternas, fetales y del recién nacido que de ellas se derivan.

En este sentido es importante conceptualizar a la DMG como un trastorno metabólico en el cual se presentan cifras de glicemia elevadas durante la gestación en mujeres sin antecedentes de este trastorno endocrino. Generalmente la hiperglucemia se presenta entre las 24 y 28 semanas de gestación en un porcentaje importante de casos existe una

recuperación del cuadro posterior al parto; en otros casos, después del parto se evoluciona hacia una diabetes mellitus tipo 2. ^(6,7)

Durante las últimas décadas la prevalencia de DMG ha ido aumentando considerablemente como consecuencia de la epidemia de obesidad. En la actualidad distintos estudios señalan una prevalencia de DMG entre el 9 y 26 % de embarazos, cifras que pueden variar en dependencia del tipo de estudio y zona geográfica donde se lleve a cabo la investigación. ^(3,8) Sin embargo, se describe que estas cifras deben de ir en aumento, ya que cada vez son más las mujeres en edad fértil a las que se les diagnóstica sobrepeso y obesidad, los principales factores de riesgo de debut de DMG. ^(5,9)

La presencia de sobrepeso y obesidad previa a la gestación, condicionan que durante el curso evolutivo del embarazo se genere un estado proinflamatorio mantenido que provoca daños a nivel del endotelio vascular de la madre y de los vasos sanguíneos placentarios; esta disfunción ha sido señalada como un mecanismo etiopatogénico de la DMG. En la gestación es necesario que se mantenga el equilibrio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias de las células fetoplacentarias. En los casos de DMG se ha identificado que se produce un desequilibrio con predominio hacia el lado proinflamatorio, condicionando un aumento de la resistencia a la insulina, que condiciona el debut de DMG. ^(5,8,9)

El proceso inflamatorio mantenido, el aumento del índice de resistencia a la insulina y los fenómenos vasoconstrictores con inadecuada respuesta vascular son factores que condicionan el posible debut de DMG; el riesgo aumenta si existe una alteración del estado nutricional por exceso previo, condicionado por presencia de sobrepeso, obesidad o factores que conduzcan a su aparición posterior. ^(5,7)

Ya se han identificado los factores que generan la enfermedad; sin embargo, se ha fallado en el control de los mismos, más aún, se observa un aumento de su exposición, lo que hace prever un mayor número de casos en el futuro. Ante esta situación se han lanzado hipótesis, muchas de ellas aún por comprobar adecuadamente, de posibles acciones que puedan disminuir el riesgo de DMG, sobre todo en gestantes con alteraciones nutricionales por exceso; una de las más aceptadas es el uso de probióticos.

La DMG es considerada como un problema de salud creciente a nivel global y en el Ecuador, es una de las complicaciones que con mayor frecuencia se presentan durante la gestación; se presenta entre el 6 y el 25 % del total de embarazos. Como complicación ha sido reportada en asociación con un riesgo aumentado de morbimortalidad materna, fetal y neonatal. ^(7,13) En la actualidad se realiza pesquizado para diagnosticar DMG entre las 24 y las 28 semanas de gestación solo si existen factores de riesgo o en cualquier momento del embarazo si la glicemia se encuentra igual o mayor a 80mg/dL; otras acciones también van ganando en implementación paulatinamente, como es el uso de probióticos con fines preventivos.

Los efectos negativos de la DMG se presentan en la madre a corto y a largo plazo, dentro de los riesgos a corto plazo destacan la preeclampsia, mayor riesgo de cesárea y trauma perineal entre otros. A largo plazo se reporta un incremento de hasta 7 veces el riesgo de

desarrollar diabetes mellitus tipo 2 durante los primeros años después del parto. Entre las complicaciones que puede presentar el feto producto de una madre con diagnóstico de DMG son: macrosomía, hiperbilirrubinemia, prematurez, hipoglicemia neonatal y distocia de hombros.⁽¹⁴⁾

Se reporta que países desarrollados, como es el caso de Estados Unidos, la DMG se presentan en aproximadamente entre el 3 y el 10 % de los embarazos. En países en vías de desarrollo la frecuencia puede elevarse hasta en el 20 % de las gestantes. La tasa de prevalencia de DMG en Latinoamérica varía entre 4,2 % y 7,6 %;⁽¹⁵⁾ en Brasil se reporta cifra de prevalencia de 5,4 %; en Chile, la tasa asciende hasta 11,3 %; en Perú es del 4,4 %; en Colombia del 4,7 %; y en Ecuador entre el 6 y 25% del total de embarazos.^(6,11,16)

En lo que respecta Ecuador son escasos los datos sobre incidencia de DMG basados en estudios de cohorte que permitan observar la presentación de casos nuevos. Según el Sistema de Notificación Epidemiológica Anual del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, se muestra un incremento sostenido en el período comprendido entre 1994 y 2009. La tasa se incrementó de 142 a 1084 casos, por cada 100.000 habitantes, con mayor prevalencia en mujeres de la costa ecuatoriana. Este fenómeno se repite entre 2009 y 2013. Conforme las estadísticas oficiales del Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censos (INEC), la DMG ocupó, en el año 2009, el sexto puesto entre las causas de morbilidad materno-fetal.⁽¹⁷⁾

Conocer la prevalencia de estos factores de riesgo como el sobrepeso y obesidad, en la población obstétrica es una herramienta importante para la detección precoz y prevención de la DMG en la atención primaria de salud.⁽¹⁸⁾ Por eso es importante investigar acerca de los nuevos métodos de prevención de la DMG, como es el caso del empleo de probióticos, que ha creado controversia acerca de su aplicación como medida preventiva tras actuar sobre la microbiota intestinal alterada que interviene en el desarrollo de DMG.

El uso de probiótico continúa en investigación, es necesario identificar los distintos mecanismos por los cuales los probióticos pudieran minimizar el riesgo de aparición de DMG. En Ecuador son muy escasos los estudios que abordan esta problemática por lo que actualizar los conocimientos en base a la información disponible sobre este tema es un elemento esclarecedor en este sentido; más aun teniendo en cuenta el elevado porcentaje de mujeres ecuatorianas en edad fértil que sufren de trastornos nutricionales como es el caso del sobrepeso y la obesidad.

La morbilidad materna, fetal e infantil en Ecuador, a pesar de los esfuerzos realizados por los gobiernos de turno, a través del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, aún constituye un problema de salud latente cuya solución no se vislumbra a corto o mediano plazo. Las métricas utilizadas para su análisis están distantes de mostrar una disminución de la morbilidad, por lo que incidir en elementos preventivos de afecciones con repercusión en el estado de salud de la madre, del feto y del recién nacido constituye una ruta de acción que siempre aportará resultados positivos trazando el camino a futuras intervenciones de salud.

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se puede comprender las ventajas que ofrece el uso de probióticos para la prevención de la DMG en gestantes con sobrepeso y obesidad es un elemento que permite una ventana preventiva a esta enfermedad. Además, favorece la disminución del riesgo de morbimortalidad asociada a la DMG tanto para la madre como para el feto y el recién nacido.

Es por eso que desde el punto de vista teórico el estudio se justifica ya que el equipo de investigación realizó una búsqueda de información actualizada sobre la eficacia del uso de probióticos para prevenir la DMG en gestantes con sobrepeso y obesidad. Esta búsqueda se orientó específicamente hacia la identificación de mecanismos fisiológicos de acción por los cuales actúan los probióticos, el perfil de seguridad de este grupo farmacológico, los efectos beneficiosos que sobre la prevención de la DMG genera su uso y el papel que juega la microbiota intestinal en el debut o aparición de DMG en gestantes con sobre peso u obesidad.

Desde el punto de vista práctico se justifica la investigación ya que permitió que los integrantes del equipo de investigación consolidaran conocimientos adquiridos previamente mediante el uso de herramientas para realizar búsqueda de información científica actualizada. Fueron utilizados los descriptores de salud y los operadores booleanos; la combinación de ambas herramientas significó un aumento del volumen de artículos identificados inicialmente y que estos estuvieran perfectamente alineados al problema de investigación planteado.

La justificación metodológica se centró en el cumplimiento de todos los requisitos conceptuales y metodológicos establecidos en el método científico para la realización de una investigación científica. También se dio cumplimiento a los elementos que se incluyen dentro de la metodología de la investigación aplicada a las Ciencias de la Salud para realizar investigaciones de tipo revisión bibliográfica. Se definió el problema de investigación, objetivos de estudios y esquema metodológico. Se realizó la revisión bibliográfica que permitió llegar a resultados de la investigación y a partir de ellos formular conclusiones del estudio y recomendaciones relacionadas con el problema de investigación inicialmente definido.

Por último, es necesario referirse a la justificación social que está dada por los beneficios, que la aplicación de los resultados puede significar para la sociedad. En este sentido se distinguen beneficiarios directos e indirectos del estudio. Dentro de los beneficiarios directos podrán incluirse todas las gestantes con sobrepeso y obesidad que, con el uso preventivo de probióticos, verán disminuido el riesgo de aparición o debut de DMG durante la gestación; lo que directa e indirectamente reduce el riesgo de morbilidad para ellas y para el futuro bebe.

Los beneficiarios indirectos incluyen profesionales de la salud, familiares de las gestantes y directivos de salud; cada uno de ellos, de diferente forma y con distinta visión, pueden utilizar los resultados de la investigación para mejorar la calidad de la atención de salud que se le brinda a las gestantes con sobrepeso y obesidad.

Es por esto que teniendo en cuenta la elevada incidencia del sobrepeso y la obesidad en las mujeres en edad fértil en Ecuador; la elevada prevalencia de la DMG en el país, las complicaciones que puede generar en el binomio madre hijo, su repercusión en la morbimortalidad materna, fetal e infantil, y las ventajas referidas al uso de probióticos como alternativa preventiva a la disminución del riesgo de aparición de DMG en gestantes con sobrepeso y obesidad surge la siguiente pregunta de investigación. ¿Son eficaces los probióticos para prevenir la DMG en embarazadas con sobrepeso y obesidad?

Objetivo General:

Realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre la eficacia del empleo de probióticos para la prevención de diabetes mellitus gestacional en embarazadas con diagnóstico de sobrepeso y obesidad

Objetivos específicos:

- Detallar el mecanismo de acción de los probióticos para la prevención de la diabetes mellitus gestacional.
- Identificar la seguridad del uso de probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad
- Explicar los efectos beneficios que proporcionan los probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad.
- Conocer el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

La DMG es una afección con elevada incidencia en la morbimortalidad materna e infantil en el Ecuador. La identificación de cualquier elemento que pueda disminuir el riesgo de aparición de la enfermedad debe ser investigada para verificar su utilidad. En base a lo expuesto anteriormente se debe resaltar el papel que juega la microbiota intestinal en la generación de un proceso inflamatorio que aumenta la resistencia a la insulina y predispone la aparición de la DMG. También el estudio de los mecanismos de acción de los probióticos, su perfil de seguridad y las ventajas que en sentido de prevención de enfermedades condiciona su uso.

En la figura 2 se muestra la interrelación intrínseca identificada entre los objetivos específicos y su relación con el objetivo general. Gracias a esta interrelación se pudieron llegar a resultados, conclusiones y recomendaciones relacionadas con el objetivo de investigación planteado.

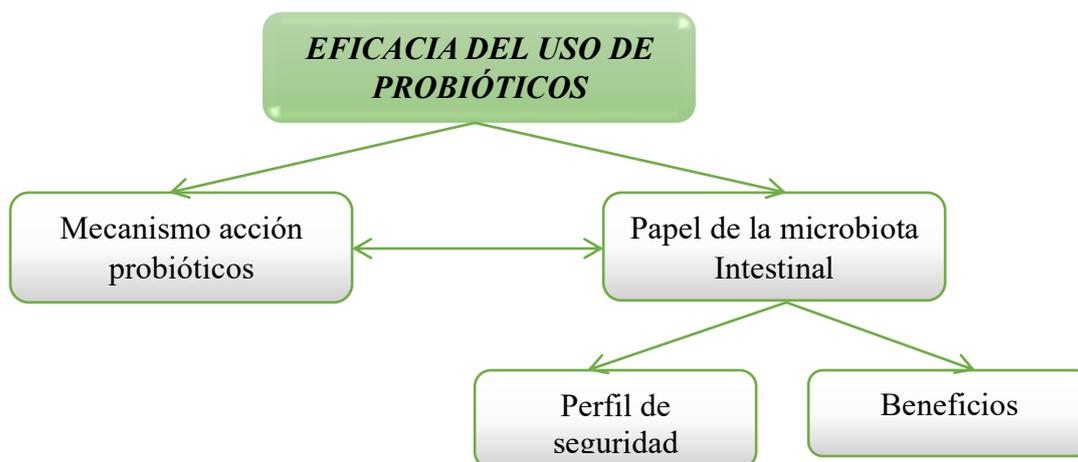


Figura 1 Relación entre objetivo general y específicos del estudio

Fuente: elaboración propia

2.1 Mecanismo de acción de los probióticos para la prevención de la diabetes mellitus gestacional.

El análisis de los elementos relacionados con el mecanismo de acción de los probióticos, que sustenta su acción preventiva sobre la DMG, basado en sus principales exponentes en forma de resultados, se expone en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de documentos relacionados con el mecanismo de acción de los probióticos para la prevención de la DMG

Autores	Principales resultados	Tipo de estudio
	Se hace una descripción de elementos relacionados con los trastornos hipertensivo y la DMG durante la	

Jiang, et al, 2022	gestación. Se abordan datos de incidencia, prevalencia y mecanismos fisiopatológicos de aparición de estas enfermedades, se señalan las principales complicaciones maternas y fetales de los trastornos hipertensivos y de la DMG; se señalan los factores de riesgo para la presencia de estas enfermedades y se hace un breve análisis de los posibles factores predictivos y preventivos que se pueden incluir. Se describe elementos relacionados con la función inflamatoria de la microbiota intestinal.	Estudio descriptivo
Mahdizade Ari, et al, 2022	Los autores exponen el efecto del uso de probióticos en gestantes con DMG. En este ensayo clínico se identifica mayor incidencia de DMG en el grupo control (no uso de probióticos) que en el grupo experimental (uso de probióticos).	Ensayo clínico controlado (ECA)
Dugalic, et al, 2022	Basado en la Cohorte de pacientes de Belgrado se establece una predicción de la prevalencia de diabetes pregestacional para el periodo 2030 - 2050. Adicionalmente exponen una serie de acciones preventivas, que, basado en los factores de riesgo de esta situación, pueden implementarse con la finalidad de disminuir la prevalencia estimada para el periodo señalado	Estudio descriptivo
Reyes-Muñoz, et al, 2020	Se describe la prevalencia de DMG en tres grupos de pacientes que recibieron suplementación con mioinositol, vitamina D y probióticos, destacándose el mecanismo de acción de cada uno de estos suplementos desde el punto de vista terapéutico. Priorizando el factor preventivo del mioinositol y de los probióticos	Ensayo clínico controlado (ECA)
Hillier, et al, 2021	Este ensayo clínico aleatorizado señala elementos relacionados con la prevalencia de DMG y del mecanismo de producción de la enfermedad	Ensayo clínico controlado (ECA)
Barata, 2019	Recorre los elementos fisiopatológicos que muestran el papel de la microbiota intestinal en el proceso inflamatorio, así como los elementos relacionados con el mecanismo de acción de los probióticos que fundamentan su acción preventiva sobre el debut de DMG	Estudio descriptivo
Chen, et al, 2019	Investigación de casos y controles que muestra el papel protector de la suplementación probiótica en relación a la prevención de la DMG. Expone elementos relacionados con la explicación, basada en el mecanismo de acción de los probióticos, para prevenir	Estudio de casos y controles

	el proceso inflamatorio y el aumento de la resistencia a la insulina que condicionan el debut de DMG.	
Hasain, 2020	Aporta elementos que relacionan la microbiota con el debut de DMG. Describe, basado en el mecanismo de acción de los probióticos, las posibles dianas terapéuticas y efectos a esperar con la suplementación probiótica	Estudio descriptivo

Fuente: elaboración propia

Dos son los mecanismos por los cuales los probióticos previenen la aparición de la DMG en gestantes con sobrepeso y obesidad. El primero de ellos se relaciona directamente con el aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el segundo con la disminución de la producción de lipopolisacáridos (LPS). Estos dos mecanismos condicionan el aumento de péptidos semejantes al glucagón 1 (GLP-1); una disminución de la inflamación por el control de la secreción de las células parietales y disminución del estrés oxidativo (figura 3).^(3,9,19-22)

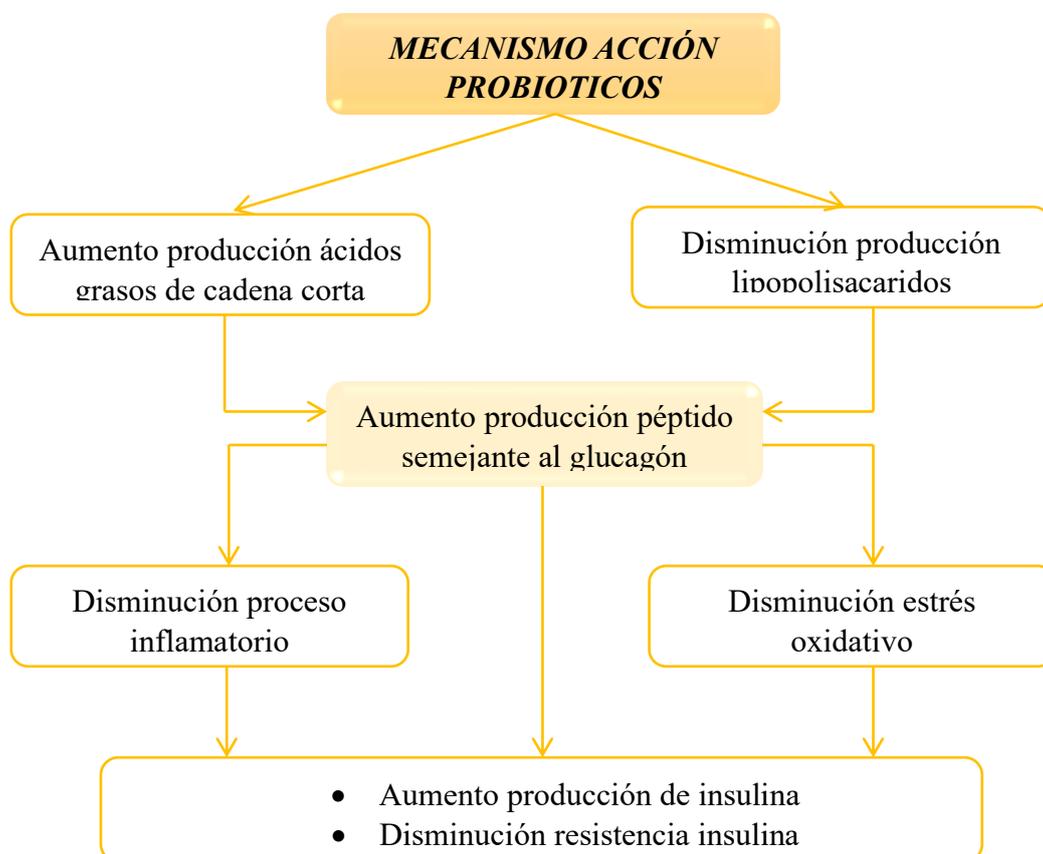


Figura 2 Mecanismos de acción de los probióticos en la prevención de la DMG

La mayor producción de AGCC aumenta la secreción de GLP-1 a nivel de las células intestinales; lo que estimula las células β del páncreas consiguiendo un aumento de la producción de insulina que repercute favorablemente en la homeostasis metabólica.^(8,19,23,24)

Los probióticos, mediante el aumento de AGCC, contribuyen a mejorar la integridad de mucosa del intestino. Esto se logra por el aumento de la expresión de genes que codifican proteínas que constituyen uniones estrechas y sólidas, lo que disminuye la permeabilidad de la membrana y estimula producción de moco. ^(6,13,19,25)

Al existir una membrana menos permeable se hace más difícil la translocación de LPS y patobiontes minimizando la expresión de la endotoxemia metabólica que es el precursor del proceso inflamatorio de bajo grado que condiciona aumento de la resistencia a la insulina. Además, la administración de probióticos reduce la concentración de bacterias gramnegativas, por lo que disminuye la concentración de LPS y con ello la expresión del proceso inflamatorio intestinal. ^(19,26,27)

Los AGCC actúan directamente en la supresión de la respuesta inflamatoria; son capaces de reducir la producción de TNF- α , IL-6 e IL-1 β . De esta manera, se inhibe la fosforilación y aumenta la sensibilidad a la insulina. Las gestantes que reciben suplementos probióticos muestran menor concentración de marcadores inflamatorios, como son la proteína C reactiva, IL 6 y TNF- α , evidenciando el efecto antiinflamatorio de los probióticos. ^(16,19,28,29)

Si bien es cierto que algunos estudios han mostrado un beneficio con el uso de la administración de probióticos para la prevención de la DMG, aún es incierto los tipos de probióticos más efectivos y las dosis recomendadas. Según datos aportados por Reyes y otros, ⁽¹¹⁾ los probióticos que más se han utilizados en estudios controlados son los *Lactobacillus plantarum* CECT 7527, 7528 y 7529. ^(19,23,30-32)

El autor hace referencia a estudios controlados donde se utilizaron distintos probióticos en cuanto a tipo y dosis; destaca la utilización de "*Bifidobacterium Lactis* y *Lactobacillus Rhamnosus*, dosis de 1x10⁹ (dos estudios) y 1x1,010 (dos estudios) unidades formadoras de colonias (UFC) por cápsula por día; también fueron utilizados el *Lactobacillus Acid* conjuntamente con el *Bifidobacterium Lactis* en dosis de 1x10⁵ UFC en forma de yogur en una porción diaria, en un estudio se utilizó *Lactobacillus Salivarius* en forma de cápsulas de 1x10⁹ UFC por día y un estudio que utilizó *Lactobacillus Rhamnosus* 6x10⁹ UFC por cápsula al día." Estos son los probióticos que con mayor frecuencia han sido utilizados en los distintos estudios reportados y de los cuales se cuenta con evidencia que justifica su uso en cuanto a beneficios y seguridad. ^(11, 19,31,33,34)

Por lo tanto, aún es incierto el tipo de probiótico ideal y sus dosis a utilizar para prevenir al DMG; es necesario la realización de más estudios y más tiempo de análisis para llegar a conclusiones relacionadas con este aspecto. En lo que sí existe consenso es en que la administración de probióticos en periodo prenatal o en las primeras 12 semanas de gestación es la forma de administración que mejores resultados muestra en torno a la prevención de la DMG.

2.2 Elementos relacionados con la seguridad del uso de probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad.

Uno de los elementos para tener en cuenta en todo proceso en el cual intervengan formas farmacéuticas de determinada procedencia, es la identificación de su perfil de seguridad. En este tema existen algunos estudios, que más allá de identificar las ventajas, principios farmacéuticos, mecanismos de acción y otros elementos del uso de probióticos, también se han orientado hacia el estudio del perfil de seguridad de la suplementación probiótica.

Este elemento también fue incluido como parte de los objetivos específicos del estudio y su resumen se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen de documentos relacionados con el perfil de seguridad del uso de probióticos.

Autores	Principales resultados	Tipo de estudio
Vitagliano, et al, 2019	Expone los principales eventos adversos relacionados de elementos farmacológicos utilizados para la prevención de la DMG, incluyendo el Inositol y los probióticos.	Metanálisis
Zhang, et al, 2019	Expone los elementos relacionados con el perfil de seguridad de la suplementación con mioinositol frente a la de los probióticos para prevenir la aparición de DMG.	Metanálisis
Farren, et al, 2017	Describe elementos relacionados con los eventos adversos que se presentan en gestantes que reciben suplementación prenatal de inositol oral y probióticos. Se hace énfasis en el tiempo de parición y gravedad de los mismos.	Ensayo Clínico Controlado (ECA)
Dianelli, et al, 2018	En este estudio se describe algunos elementos relacionados con los eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia en gestantes con DMG que reciben suplementación con probióticos en periodo prenatal.	Estudio descriptivo
Behboudi, et al, 2019	Mencionan los eventos adversos referidos por 5 ensayos clínicos en los que se utilizó suplementación con varios fármacos y formas farmacéuticas dentro de las que se incluye el uso de probióticos.	Metanálisis

Fuente: elaboración propia

El uso de probióticos ha sido utilizado desde hace algunos años sobre todo para el restablecimiento de la flora intestinal, ante la presencia de enfermedades que condicionan procesos inflamatorios y diarreicos de evolución prolongada. ⁽³³⁻³⁶⁾ De forma general cuentan con un adecuado perfil de seguridad, sin embargo, se describen algunos eventos adversos que se asocian al uso prolongado de probióticos, ⁽³⁷⁻³⁹⁾ estos se señalan en la tabla 3.

Tabla 3. Eventos adversos asociados al uso de probióticos

Eventos	Observaciones
Más frecuentes	Trastornos digestivos dados por casos esporádicos de diarrea o afectación dermatológica en forma de urticaria
Poco frecuentes	Trastornos de hipersensibilidad
Raros	Intolerancia por hipersensibilidad, cuadro tóxico intestinal

Fuente: elaboración propia

Si bien es cierto que pueden presentarse las manifestaciones adversas descritas en la tabla 3; se considera a los probióticos como un grupo farmacológico seguro de administrar; sobre todo aquellos probióticos de origen natural.^(24,29,35,40,41) Se describen otros probióticos donde los eventos adversos dependerán del tipo y concentración de microorganismo adicionado a la sustancia base; en este último tipo de alimentos, que aún no tiene una función específica determinada, es donde se presentan con mayor frecuencia los eventos adversos secundarios a la utilización de probióticos.^(42,43)

Sin embargo, es necesario mencionar que existe un estudio en el que se reportó que el uso de probióticos aumenta el riesgo de preeclampsia en gestantes; por lo que su administración debe realizarse con precaución y bajo un seguimiento médico estricto.^(42,44,45)

2.3 Efectos beneficios que proporcionan los probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad.

Tabla 4. Resumen de documentos relacionados con los beneficios del uso de probióticos en gestantes con sobrepeso u obesidad.

Autores	Principales resultados	Tipo de estudio
Vitagliano, et al, 2019	Expone las ventajas que pueden esperarse desde el punto de vista farmacológico, en base a las acciones que potencializa, la suplementación con probióticos.	Metanálisis
Callaway, et al, 2019	Se mencionan las principales ventajas del uso de probióticos relacionadas con la disminución del síndrome de resistencia a la insulina	Ensayo Clínico Controlado (ECA)
Mahdizade Ari, et l, 2022	Los autores exponen los efectos beneficiosos del uso de probióticos en gestantes con DMG. Resumen elementos relacionados con la síntesis de sustancias y el control del proceso inflamatorio y de la resistencia a la insulina	Ensayo clínico controlado (ECA)
Dugalic, et al, 2022	Define las ventajas en materia de prevención de DMG que se puede esperar de la utilización de probióticos, se hace referencia a la proyección de la prevalencia de la enfermedad para el periodo 2030-2050	Estudio descriptivo
	Se hace referencias a las ventajas que se obtienen en el control del proceso inflamatorio y en la disminución de	Metanálisis

Deng, et al, 2022	la resistencia a la insulina en pacientes obesas y sobrepeso con DMG que reciben suplementación probiótica	
Lushan, et al, 2021	Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta- analysis	Metanálisis
Reyes- Muñoz, et al, 2020	Los autores describen como las mujeres que usaron la combinación de mioinositol más Bifidobacterium lactis y Lactobacillus rhamnosus tuvieron un menor porcentaje de aparición de DMG	Ensayo clínico controlado (ECA)
Behboudi, et al, 2019	Mencionan los efectos beneficios del uso de probióticos reportados en 5 ensayos clínicos.	Metanálisis
Barata, 2019	Describe, basado en los elementos fisiopatológicos que muestran el papel de la microbiota intestinal en el proceso inflamatorio, las ventajas de la suplementación probiótica.	Estudio descriptivo

Fuente: elaboración propia

Se han explorado varias estrategias para prevenir la DMG durante el embarazo, dentro de ellas destacan estudios que se centran en el uso con fines preventivos de la metformina, mioinositol, intervenciones orientadas a lograr cambios en hábitos y estilos de vida y la administración de suplementos de vitamina D. La prevención de la DMG basado en el control de factores de riesgo presentes antes del embarazo, que incluyen el control del sobrepeso, de la obesidad y la adopción de hábitos y estilos de vida saludables, son viables y positivas, pero en la práctica cotidiana tiene muchos factores asociados que, en la mayoría de los casos, dificultan sus resultados. ^(37,46)

Desde hace algunos años se viene estudiando el uso de probióticos como alternativa a la prevención de la DMG. A pesar de existir resultados alentadores, aún existen discrepancias en cuanto a su verdadera efectividad. ^(6,9,47,48)

Los probióticos actúan a nivel del microorganismo intestinal cumpliendo diversas funciones como la producción de AGCC durante los procesos metabólicos. Los AGCC actúan como mediadores de la transmisión de señales de retroalimentación entre el sistema inmune y el microbioma. También son los encargados de mantener el adecuado equilibrio entre la producción de sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias, como los ácidos propiónicos y n-butírico producidos en el intestino grueso por las bacterias intestinales. ^(4,29,48,49)

La obesidad y sobrepeso en el embarazo alteran la microbiota intestinal que contiene lipopolisacáridos en el intestino y el plasma, lo que lleva a un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado que está casualmente relacionado con la resistencia a la insulina (RI), disminuye la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP), interrumpe la función de las células β pancreáticas y la secreción de insulina, lo que puede causar y promover la progresión de la DMG. ^(4,15,39,50) Los suplementos probióticos han sido implicados para inducir la secreción del péptido-1 similar al

glucagón (GLP-1), un péptido secretado por las células endocrinas del intestino y es beneficioso para las células y promueve la síntesis y secreción de insulina.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

Los probióticos podrían equilibrar las propiedades de la microbiota endógena aberrante y regular la permeabilidad intestinal y la secreción de mediadores proinflamatorios para controlar el estado inflamatorio local y sistémico y la eficiencia energética, que podrían ser los mecanismos subyacentes de los probióticos en la DMG.^(4,12,43,49,53)

La administración de probióticos específicos a partir del segundo y tercer trimestre del embarazo puede enriquecer la diversidad de la microbiota intestinal en mujeres embarazadas con sobrepeso u obesas; pero el efecto sobre la reducción de la glucemia en ayunas en mujeres embarazadas con sobrepeso/obesidad aún es controvertido y no hay hallazgos positivos sobre la prevención de la incidencia.^(4,18,19)

Tabla 5. Principales efectos beneficios que proporcionan los probióticos en pacientes embarazadas con sobrepeso u obesidad

Aumentan la producción de AGCC durante los procesos metabólicos
Mantenimiento del equilibrio entre producción de sustancias pro y antiinflamatorias
Disminuyen la resistencia a la insulina
Disminuyen la permeabilidad de la membrana
Disminuyen la producción de lipopolisacáridos
Aumentan la producción de péptido similar al glucagón 1

Fuente: elaboración propia

Estas ventajas hacen que los probióticos constituyan una alternativa no solo a la prevención de la DMG, sino también a la prevención de otras enfermedades en las cuales intervengan mecanismos de acción similares.^(18,19,27,36)

2.4 Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

Varios son los factores que se relacionan de forma directa o indirecta con la aparición de la DMG. La microbiota intestinal tiene elementos que se relacionan con la patogenia de la enfermedad; dentro de ellos destacan la resistencia a la insulina y el proceso inflamatorio local. En la tabla 6 se resumen los documentos relacionados con este elemento y sus principales aportes

Tabla 6. Resumen de documentos que abordan el papel de la microbiota en el desarrollo del DMG.

Autores	Principales resultados	Tipo de estudio
Hasain, 2020	Aporta elementos que relacionan de la microbiota con el debut de DMG.	Estudio descriptivo

Hill, et al, 2018	Propone las bases para el uso de prebióticos y probióticos basados en el mecanismo fisiopatológico que involucra las alteraciones de la microbiota intestinal dentro de los factores que favorecen la aparición de DMG	Guía clínica
Jasmine, et al, 2018	Se describe la fisiopatología de la DMG	Estudio descriptivo
Pagotto, et al, 2022	Los autores describen el mecanismo fisiopatológico de aparición de la DMG. Se enfatiza en el papel que juega la microbiota en la aparición de la enfermedad y en el control de esta	Estudio descriptivo
Barata, 2019	Describe, basado en los elementos fisiopatológicos que muestran el papel de la microbiota intestinal en el proceso inflamatorio, las ventajas de la suplementación probiótica	Estudio descriptivo
Rani, Begum, 2017	Resumen los elementos que inciden en la aparición de la DMG, describen factores de riesgo, componente inmunológico y la importancia del proceso inflamatorio.	Estudio descriptivo
Zheng, et al, 2021	Describe el mecanismo por el cual los probióticos mejoran el control de la DMG, basado en la fisiopatología de la enfermedad	Estudio experimental

El embarazo es un proceso que incluye una serie de cambios fisiológicos que garantizan la correcta adaptación del organismo de la madre, estos cambios también involucran a la microbiota intestinal. En las gestantes que presentan DMG el proceso fisiológico de adaptación ocurre de manera diferente, en ellas se identifica una microbiota intestinal más estática y con menos cambios. En estos casos existen diferencias significativas desde el punto funcional, taxonómico y de diversidad de la microbiota intestinal. Estos cambios pueden ser evidentes en cualquiera de los trimestres del embarazo. ^(28,31,54)

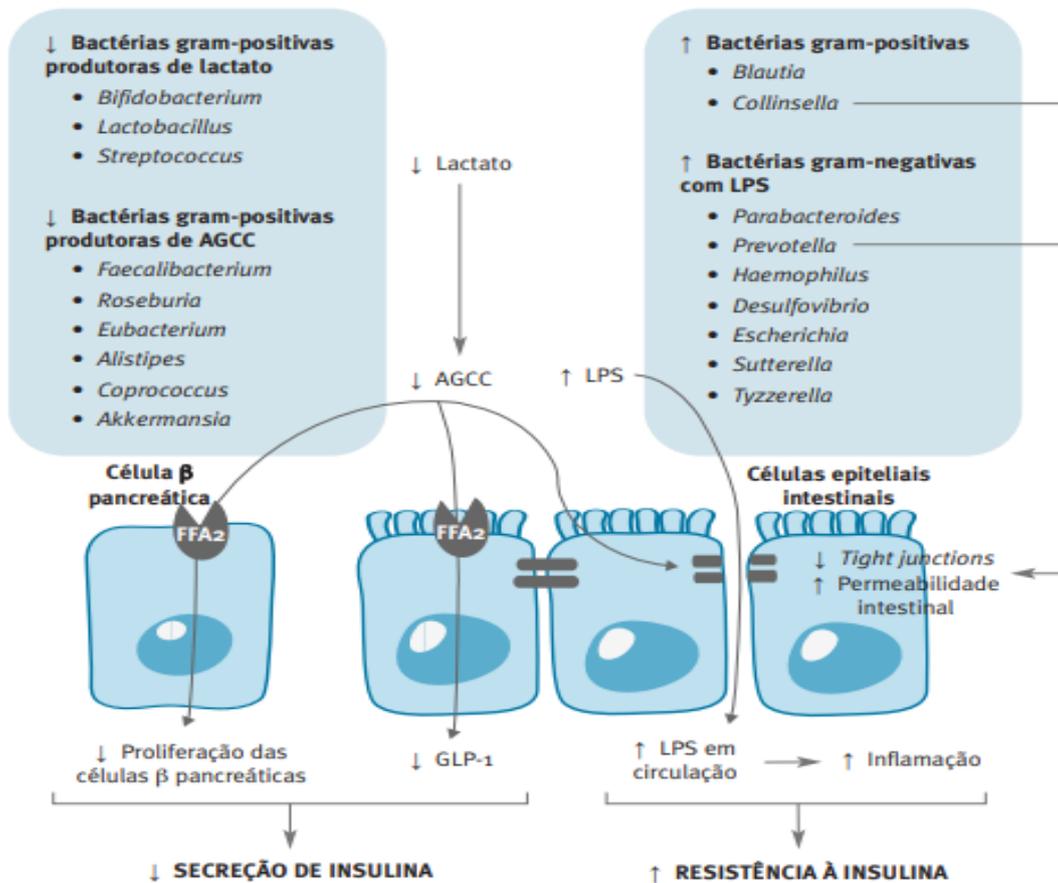
En la actualidad se cuenta con evidencia que muestran una menor diversidad α (número de especies diferentes dentro de la muestra) y mayor diversidad β (número de especies diferentes entre muestras) en las gestantes con DMG. Estas alteraciones de la diversidad tienen consecuencias metabólicas que se expresan clínicamente por el aumento de los niveles sérico de glucosa. ^(32,47,55)

Prevotellaceae son bacterias que degradan la mucina y que pueden contribuir a aumentar la permeabilidad intestinal. La permeabilidad intestinal está regulada por proteínas de unión estrecha, como la zonulina (ZO-1). El aumento de ZO-1 "libre" en plasma/suero se asocia con distintos tipos de diabetes incluida la DMG. Se cree que el aumento de la permeabilidad intestinal facilita el movimiento de los mediadores inflamatorios desde el intestino hacia la circulación, lo que promueve la resistencia sistémica a la insulina. ^(19,27,49,55)

Desde el punto de vista taxonómico, se describe que durante el segundo y tercer trimestre de la gestación existe una mayor abundancia del filo Firmicutes y menor abundancia del filo Bacteroidetes. Existe evidencia de una menor cantidad de bacterias grampositivas que se encargan de producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC), y de bacterias productoras de lactato. Todos estos elementos se relacionan directamente con un aumento mantenido de la resistencia a la insulina. (16,19,41,56,57)

En la figura 4 se muestra un esquema representativo de los cambios que se producen en la microbiota intestinal de gestantes con sobrepeso y obesidad que favorecen la resistencia a la insulina y, por ende, el aumento de las cifras de glucemia que permiten confirmar el diagnóstico de DMG.

Figura 3 Representación taxonómica de los cambios en la microbiota intestinal que generan DMG



Fuente: Barata, 2019

Como se puede apreciar, los cambios en la composición de microorganismos de la microbiota intestinal hacen que se conjuguen elementos que por una parte disminuyen la producción de insulina y otros que aumentan la resistencia a la insulina; de esta forma, ambos elementos conllevan a una disminución de la utilización biológica de la insulina que condiciona el aumento de las cifras de glucosa en sangre. Todos los cambios que se

relacionan anteriormente se presentan con mayor intensidad en gestantes con presencia de sobrepeso y obesidad antes de la concepción de la gestación. ^(18,19,44,5)

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 Metodología

3.1.1 Tipo y diseño de estudio

El estudio realizado, consistente en una revisión bibliográfica no sistemática, fue considerado como una investigación de tipo básica; que incluyó un diseño no experimental, con secuencia temporal transversal, de tipo retrospectivo y descriptivo. El estudio tuvo un enfoque cualitativo, utilizándose métodos del nivel cualitativo de investigación.

Por su parte, el alcance fue categorizado como descriptivo, basado en los objetivos y resultados de la investigación consistente en la descripción de los mecanismos de acción de los probióticos en embarazadas con sobrepeso u obesidad para minimizar el riesgo de DMG; de los efectos beneficios que proporcionan los probióticos en pacientes con esta condición y la descripción en torno al papel que juega la microbiota intestinal en el desarrollo de DMG.

Como parte del esquema metodológico definido inicialmente para el desarrollo del estudio se incluyó la utilización de distintos métodos de investigación; específicamente, métodos relacionados con el nivel teórico de investigación; en este sentido, se considera necesario exponer los principales métodos y sus aportes, los cuales fueron de gran utilidad para interpretar de forma correcta toda la información recopilada. Los métodos de investigación teóricos que más aportaron al desarrollo del estudio fueron el histórico lógico, el analítico sintético y el inductivo deductivo.

El método histórico lógico fue fundamental para que los integrantes del equipo de investigación pudieran comprender la historia natural y el recorrido de los probióticos, desde su surgimiento hasta su utilidad actual en base a su mecanismo de acción. Permitió identificar como ha ido evolucionando los elementos diagnósticos y terapéuticos de la DMG, así como sus complicaciones para el binomio madre hijo.

La utilización del método analítico sintético fue necesaria para realizar el análisis individual de cada uno de los componentes del problema de investigación: DMG, microbiota intestinal y probióticos. De esta forma se pudo precisar el papel que juega la microbiota intestinal en el debut de la DMG, y como el accionar sobre la misma, mediante el uso de probióticos, puede convertirse en un elemento que disminuya el riesgo de debut de la enfermedad.

Por último, es necesario referirse al método inductivo deductivo; este método permitió unificar todos los conocimientos adquiridos mediante la revisión de la información. Se partió de la identificación del papel que juega la microbiota en el debut de la DMG como factor inductivo, para entonces implicar el factor deductivo dado por el mecanismo de acción de los probióticos y su perfil de seguridad, para llegar a identificar los beneficios que ofrece este grupo farmacológico en la prevención del debut de DMG, sobre todo en gestantes con sobrepeso y obesidad, donde el riesgo de aparición de la enfermedad se encuentra aumentado.

3.1.2 Universo y muestra

Para llevar a cabo la investigación se definieron, como parte del estudio, la totalidad de los 82 documentos identificados inicialmente que hacían referencia, dentro de su

contenido, a uno o varios componentes del problema de investigación propuesto. En esta revisión inicial se incluyeron como requisitos en tiempo de publicación (menos a 5 años) y el contenido de información, relacionado de forma directa o indirecta con los componentes de la situación problema: DMG, microbiota intestinal y probióticos.

Con la finalidad de acceder al mayor volumen de información posible, se aceptaron todo tipo de documentos que cumplieran los requisitos antes mencionados, independientemente de que estuvieran disponibles o no en la web. Se incluyeron como parte del universo de la investigación libros de texto, artículos originales, de opinión y análisis o revisiones bibliográficas publicadas en revistas indexadas en bases de datos regionales o de alto impacto y casos clínicos. Otros tipos de documentos incluidos fueron tesis de grado y posgrado, protocolos de actuación, monografías, guías terapéuticos y programas nacionales de atención a gestantes.

Como tipos de documentos no incluidos en la web se aceptaron resúmenes de casos, programas científicos institucionales, protocolos locales, resúmenes de visitas, discusiones de casos, análisis de la situación de salud y resúmenes. A pesar de no estar disponibles para su revisión en línea, si resultaron incluidos finalmente en la muestra de investigación, fueron citados y referenciados según la norma de referenciación científica utilizada.

Como parte de la estrategia metodológica de búsqueda de información científica fueron utilizadas distintas herramientas de búsqueda de información, con destaque para el empleo de los operadores booleanos y los descriptores de salud. Los operadores booleanos acercaron los resultados de la búsqueda de documentos realizada al tema de investigación propuesto; de forma general se puede plantear que el uso de esta herramienta permitió refinar la búsqueda de la información científica.

La utilización de descriptores de salud, en su versión actualizada 2023, fue fundamental para aumentar el acceso a mayor volumen de información. Esto se logró, mediante la utilización de estos en diferentes idiomas, lo que también garantizó que pudiera accederse a todo tipo de información que estuviera relacionada con los componentes del problema de investigación.

Una vez determinado el universo de estudio, se procedió a definir los documentos que formarían parte, de manera definitiva, de la muestra de investigación. Par lograrlo fue de gran ayuda la utilización de un flujograma de identificación y selección de documentos que se muestra en la figura 1.

El flujograma se centra en el cumplimiento de determinados requisitos que potencian la selección de documentos en base a su actualidad, calidad científica y afinidad al tema de investigación. Estos requisitos fueron considerados como parte de los criterios de inclusión de la documentación a utilizar.

A continuación, se describen los principales criterios de inclusión:

- Se definió como tiempo de publicación los 5 años para la totalidad de documentos a excepción de los libros de texto, en cuyo caso se definió extender a 10 años el

tiempo transcurrido entre la publicación y la fecha de realización de la investigación.

- Contar con un adecuado esquema metodológico en función del tipo de investigación realizada.
- No presencia de sesgos de investigación

Finalmente se definió que 57 documentos formaran parte de la muestra de investigación.

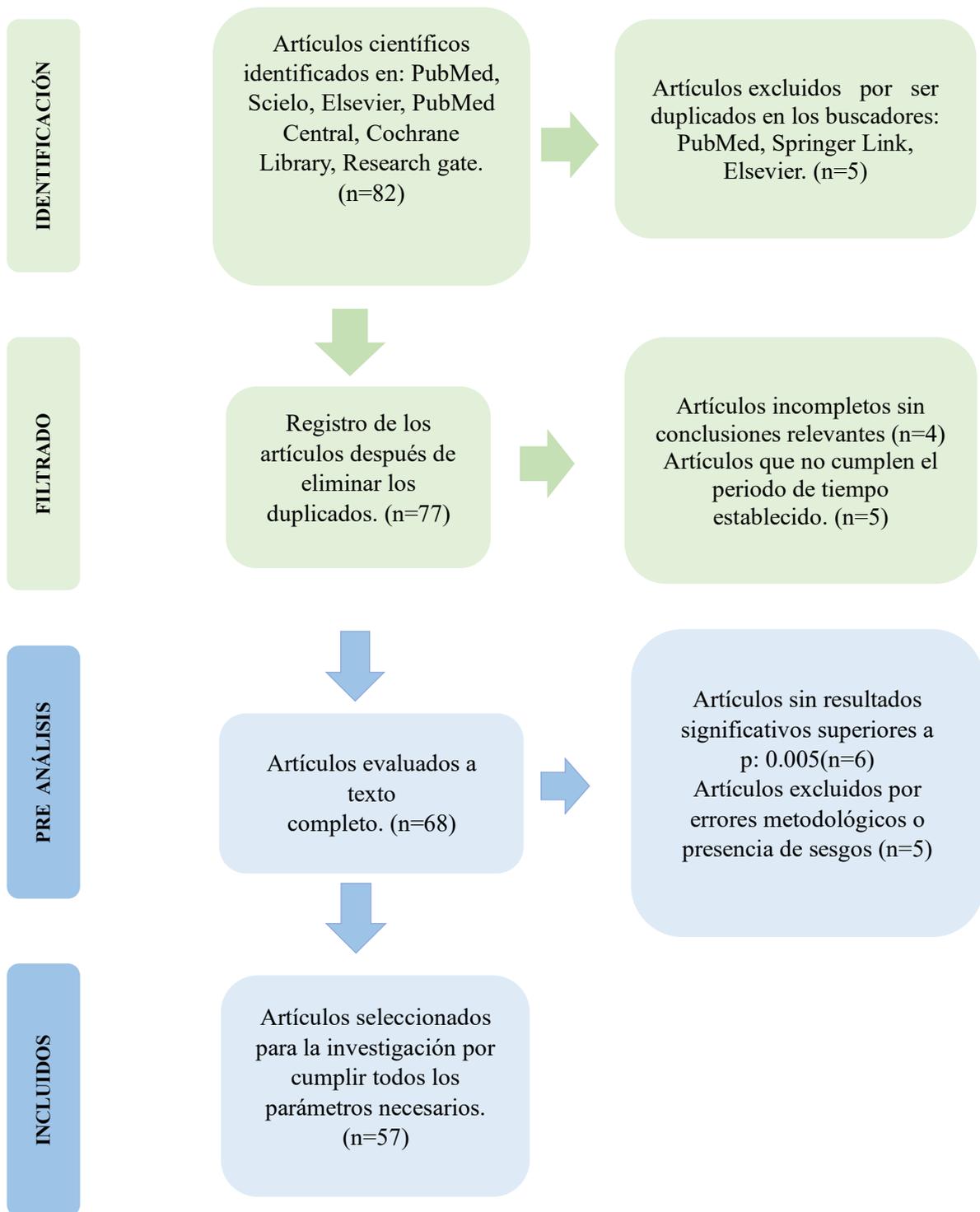


Figura 4 Flujo de identificación y selección de documentos.

Fuente: elaboración propia

3.1.3 Técnicas de procesamiento de la información.

Se utilizó la revisión bibliográfica como técnica de investigación para la conducción de la investigación. La revisión bibliográfica se llevó a cabo en revistas indexadas en bases de datos regionales y de alto impacto. Se incluyeron artículos publicados en bases de datos como fueron Scielo, Redalyc, Latindex, Lilacs, Medigraphic, Scopus, Medline, *Ice Web of Science* y *PubMed*; la utilización de documentos publicados en revistas indexadas en estas bases de datos garantizó la calidad metodológica y científica de los mismos y que estas revistas cuentan con proceso de revisión por pares. Como ya fue señalado anteriormente, se tuvieron también en cuenta documentos no publicados en la web, pero que igualmente contenían información útil para el estudio.

La revisión documental se complementó con el uso de los descriptores y operadores booleanos para aumentar el volumen de documentos seleccionados y a la vez que estos estuvieran orientados al tema de investigación; acciones que permitieron optimizar el contenido de la búsqueda bibliográfica.

Cada documento que formó parte de la muestra del estudio fue leído detenidamente con el objetivo de identificar la información considerada como sensible. De esta forma se seleccionó toda la información que procedió a formar parte de los resultados del estudio. La información recopilada se resumió, organizó y homogenizó en un modelo de recolección de información que permitió resumir en forma de resultados de investigación. Los resultados estuvieron en correspondencia con cada uno de los objetivos específicos que fueron definidos para el desarrollo del estudio y que la postre dieron respuesta al objetivo general.

Cada resultado obtenido fue analizado de forma independiente para poder emitir las conclusiones de la investigación y recomendaciones orientadas en torno a la posible solución del problema de investigación planteado.

A pesar de ser una revisión bibliográfica el estudio realizado, se tuvieron en cuenta distintos elementos éticos durante el desarrollo del estudio. Se respetó el derecho de autor en cada documento que formó parte de la muestra de investigación; se omitieron los datos de identidad personal y todo el volumen de información obtenido fue utilizado únicamente con fines investigativos.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La necesidad de minimizar la incidencia de la DMG en gestantes, y especialmente en gestantes con sobrepeso y obesidad, es un elemento de consenso dentro de la práctica médica diaria y en los estudios de investigación que se realizan. En este sentido destaca un elemento que ha tomado auge en los últimos años, el papel de la microbiota intestinal en la generación de un proceso inflamatorio que teóricamente condiciona alteraciones hemodinámicas que aumentan el riesgo de aparición de DMG.

Este riesgo se ve aumentado en gestantes con sobrepeso y obesidad; en las cuales existe una disrupción del equilibrio en la síntesis de insulina con relación a las necesidades reales; otros problemas pueden asociarse como son el aumento de la resistencia a la insulina, elemento fundamental en la teoría de efectividad de los probióticos sobre la aparición de DMG. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped, participando en distintos procesos, que al controlarse adecuadamente constituyen alternativas al mejoramiento del estado de salud de la población. ^(6,9,47,48)

Sobre estos elementos se han realizado distintas investigaciones que abordan temas relacionados para explicar el papel de la microbiota en la aparición de esta enfermedad y, a partir de este elemento, encontrar hipótesis teóricas que sustenten la efectividad de la suplementación probiótica para la prevención de la DMG de forma general.

Haciendo referencia a estos estudios es importante señalar la investigación realizada en el año 2020 por Naranjo Logroño y otros, ⁽¹⁰⁾ en este estudio los autores se plantearon como objetivo identificar la efectividad del uso de probióticos y la reducción de la respuesta inflamatoria en la prevención de la preeclampsia. Los autores realizaron una revisión bibliográfica que tuvo como principales resultados la descripción de la microbiota en torno a la producción de TNF- α por las células epiteliales del intestino.

Los autores realizaron un estudio de tipo descriptivo, para lo que basaron su esquema metodológico en una búsqueda de referentes bibliográficos orientados hacia los componentes del problema de investigación. La información que seleccionaron fue obtenida de fuentes de datos primarias, publicadas en revistas indexadas de alto impacto, lo que garantizó, a juicio de los autores, evidenciar la calidad de la información a la que tuvieron acceso. ⁽¹⁰⁾

Los autores exponen, como uno de sus principales resultados, que la administración de distintas cepas de probióticos activa la respuesta inmunitaria y minimiza el proceso inflamatorio normal; por lo que concluyen que la administración de probióticos, además de tener una adecuada seguridad y tolerancia, tiene un papel protector ante la presencia de enfermedades que incluyen dentro de su mecanismo etiopatogénico el proceso inflamatorio. ⁽¹⁰⁾

Se incluyen dentro de estas afecciones los trastornos hipertensivos del embarazo, la DMG, infecciones vaginales y los trastornos nutricionales por exceso. Cada uno de ellos puede recibir las ventajas de la suplementación probiótica, lo que abre un camino no solo al control de estas enfermedades; sino también a la identificación de nuevas dianas

terapéuticas en estas afecciones y a la prevención de su aparición, lo que constituye el camino más prometedor en este sentido.⁽¹⁰⁾

El análisis de los resultados de esta investigación permite identificar que la microbiota intestinal, a partir de la producción de TNF- α , tiene un papel inductor de proceso inflamatorio. Claro está, el organismo tiene mecanismos que permiten mantener un equilibrio entre la producción de sustancias pro y antiinflamatorias. Por lo tanto, las afectaciones de la microbiota intestinal, independientemente de la causa que la genera, conducirá a un aumento del riesgo de aparición del proceso inflamatorio, inicialmente en la mucosa intestinal, pero que también puede tener una expresión sistémica en dependencia de la presencia de distintas condiciones y situaciones.

También en el año 2020 el grupo de investigadores liderados por Reyes Muñoz,⁽¹¹⁾ publicó una investigación que tuvo como objetivo "realizar una síntesis de la evidencia sobre eficacia de suplementos nutricionales (mioinositol, probióticos y vitamina D) para prevenir la DMG. Este estudio consistió en realizar una revisión bibliográfica para resumir la evidencia necesaria que avale la administración de probióticos en el tratamiento preventivo de esta enfermedad.

Como resultados del estudio describen que el uso de mioinositol disminuyó la incidencia de DMG; sin embargo, la suplementación con vitamina D o probióticos durante el embarazo no cuenta con toda la evidencia necesaria para poder afirmar que disminuye el riesgo de aparición de DMG.⁽¹¹⁾

En esta investigación, los autores, basado en la evidencia científica disponible en el momento de realizar la investigación, dan una mayor relevancia al uso de mioinositol para prevenir la DMG que a los probióticos o la vitamina D. Un análisis a este resultado, expresado incluso en forma de conclusión, puede estar dado por el propio mecanismo de acción del mioinositol que dista bastante del de la vitamina D o los probióticos; además, para que los probióticos ejerzan un papel positivo, los autores señalan que debe existir un grado variable de afectación de la microbiota intestinal que condicione la presencia del proceso inflamatorio, donde los probióticos, al restablecer la composición de la microbiota restablece el equilibrio de sustancias pro y antiinflamatoria con lo que disminuye el riesgo de aparición de DMG.

También en el año 2020 Reyes Muñoz y otros,⁽¹²⁾ publicaron un estudio realizado en México donde se plantearon como objetivo comparar la incidencia de DMG en mujeres con tres o más factores de riesgo para desarrollar la enfermedad y a las que se les prescribió suplemento nutricional con mioinositol más probióticos. El estudio, de tipo experimental incluyó dos grupos de pacientes con características sociodemográficas similares.

Como principal resultado muestran una reducción significativa de la presencia de DMG en el grupo de pacientes con suplementación con probióticos, comparado con el grupo que no recibieron el suplemento. Concluyen que el uso de mioinositol más probióticos desde las 12-14 semanas de gestación disminuye el riesgo de incidencia de DMG.⁽¹²⁾

Como se puede apreciar, desde hace años los investigadores de salud vienen realizando estudios orientados a identificar las ventajas que ofrece el uso de probióticos para el control del proceso inflamatorio que se genera a partir de las células parietales del intestino. Sin embargo, aunque los resultados de estos estudios son alentadores, es necesario realizar otro tipo de investigaciones para obtener mayor evidencia.

En este estudio, de tipo documental debido a la realización de una revisión bibliográfica se ha definido como variables de investigación la eficacia del uso de probióticos para prevenir la DMG y como segunda variable el mecanismo de acción de los probióticos, siendo este el elemento que permitirá dar respuesta a la variable eficacia del uso.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados permitió formular las siguientes conclusiones:

- Se describió el mecanismo de acción de los probióticos para la prevención de la diabetes mellitus gestacional; este tiene elementos fundamentales como son el aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta y la disminución de la síntesis de lipopolisacáridos; de esta forma se estimula la producción de insulina y se disminuye la resistencia a la misma.
- Se identificó a los probióticos como fármacos con adecuado perfil de seguridad a pesar de evidenciarse algunos eventos adversos, cuya frecuencia de presentación es escasa. Los alimentos que naturalmente presentan probióticos son los de mayor perfil de seguridad.
- Se explico los beneficios de la suplementación nutricional con probióticos relacionados con la prevención de la diabetes mellitus gestacional; destacan dentro de ellos el control del proceso inflamatorio generado por la secreción de sustancias proinflamatorias a nivel de las células parietales del intestino y el aumento de la producción de insulina que se conjuga con disminución de la resistencia a la misma.
- Se conoció el papel precursor que tiene de la microbiota intestinal en el debut de diabetes mellitus gestacional, fundamentalmente en gestantes con sobrepeso y obesidad.

RECOMENDACIONES

- Continuar con el proceso de actualización científica que consolide los conocimientos relacionados con las ventajas que ofrece el uso de suplementos probióticos en el control del proceso inflamatorio que se genera a partir de la propia actividad del microbiota intestinal.
- Socializar el presente trabajo a la comunidad, con la finalidad de elevar el nivel de conocimiento de la población general sobre los beneficios que aporta la suplementación nutricional con probióticos, especialmente en gestantes con sobrepeso y obesidad.
- Proponer el diseño e implementación de estudios experimentales controlados a nivel nacional, ya que se carece de investigaciones en el Ecuador que aporten evidencias concluyentes sobre la eficacia de la suplementación con probióticos como elemento preventivo del debut de diabetes mellitus gestacional en embarazadas con sobrepeso y obesidad.

BIBLIOGRAFIA

Wu S, Jin J, Hu KL, Wu Y, Zhang D. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Gestational Weight Gain Restriction in Overweight/Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 16];14(12): 2383. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu14122383>

Stewart-Field ZA. Gestational diabetes: Screening, diagnosis, treatment and management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. [Internet]. 2023 [citado 2023 Ago 18];33(7):185-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2023.04.001>

Jiang L, Tang K, Magee LA, von Dadelszen P, Ekeroma A, Li X, Zhang E, Bhutta ZA. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 16];18(12). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00734-y>

Deng YF, Wu LP, Liu YP. Probiotics for preventing gestational diabetes in overweight or obese pregnant women: A review. *World Journal of Clinical Cases*, [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 11];10(36):13189-99. Disponible en: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i36.13189>

Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 19];11(12): 611929. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.611929>

Mahdzade Ari M, Teymouri S, Fazlalain T, Asadollahi P, Afifirad R, Sabaghan M, et al. The effect of probiotics on gestational diabetes and its complications in pregnant mother and newborn: A systematic review and meta-analysis during 2010–2020. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 23];36(4):e24326. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcla.24326>

McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 16]; (1), Article 1. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>

Jiang L, Tang K, Magee LA, von Dadelszen P, Ekeroma A, Li X, et al. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 21];18(12):760-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00734-y>

Dugalic S, Petronijevic M, Vasiljevic B, Todorovic J, Stanisavljevic D, Jotic A, et al. Trends of the Prevalence of Pre-gestational Diabetes in 2030 and 2050 in Belgrade Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 19]; 19(11). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph19116517>

Logroño IEN, Coronel AAN, Rivadeneira CJN, Minaya, E. A. R. Probióticos y reducción de la respuesta inflamatoria para la prevención de la preeclampsia. ORGANIZACIÓN Y COORDINACIÓN, [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 16];116. Disponible en: <http://cimogsys.esepoch.edu.ec/direccion-publicaciones/public/docs/books/2021-01-21-164459-ARTICULOS%20CIENTIFICOS%20231120.pdf#page=116>

Reyes-Muñoz E, Espino y Sosa S, Flores-Robles CM, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Gutiérrez-Castrellón P. Suplementos nutricionales para prevención de diabetes mellitus gestacional: lecciones aprendidas basadas en la evidencia. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 01];156(Suppl 3):43-50. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000900043&lng=es

Reyes-Muñoz E, Espino y Sosa S, Flores-Robles CM, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Garduño-García G, et al. Uso de mioinositol más Bifidobacterium lactis y Lactobacillus rhamnosus para la prevención de diabetes mellitus gestacional en mujeres mexicanas. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2020 [citado 2023 Sep 04];156 (Suppl 3):51-7. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000900051&lng=es

Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, Van Marter JA. Pragmatic Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. The New England journal of medicine, [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 25];84(10):895-904. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026028>

ALAD. Revista de la Alad. Asociación Latinoamericana de Diabetes | El Portal del ISSN. 2019. Disponible en: <https://portal.issn.org/resource/ISSN/2248-6518>

Vergara Camargo JL. Prevalencia de diabetes gestacional en el Hospital Gestionar Bienestar, Zapatoca, Santander 2013-2017. Medicas UIS, [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 27];14(12):31(2):17-23. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revmed.v31n2-2018002>

Pagotto V, Posadas Martínez ML, Salzberg S, Pochettino PA. Diabetes mellitus gestacional en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina: Incidencia, tratamiento, y frecuencia de tamizaje para reclasificación luego del parto. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 27];79(3):248-53. Disponible en: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n3.36734>

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento dediabetes en el embarazo (pregestacional y gestacional). 2018. Pp.34-59.

Bauzá Tamayo G, Bauzá Tamayo D, Bauzá López JG, Vázquez Gutiérrez GL, de la Rosa Santana JD, García Díaz Y, et al. Incidencia y factores de riesgo de la diabetes gestacional. Acta Médica del Centro [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 29];16(1):79-89. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000100079

Barata JFLA. Diabetes gestacional: o papel da microbiota intestinal e o potencial uso de probióticos. Tesis de Maestría. 2019. Disponible en: http://www.fspog.com/fotos/editor2/09_aogp-d-22-00009.pdf

López YLP, Torres-Rosas R, Argueta-Figueroa L. Mecanismos de acción de los probióticos en la inhibición de microorganismos cariogénicos. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2023 [citado 2023 Ago 21];34(3):216-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686402300041X>

Gaufin T, Tobin NH, Aldrovandi GM. The importance of the microbiome in pediatrics and pediatric infectious diseases. *Curr Opin Pediatr*. [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 22];30(1):117-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588283/>

Camacho-Cruz J, Castañeda-Gutiérrez LD, Mongui-Gutierrez D, Martin-Ramirez A, Orozco Ana ME, Castillo Chiquiza JS, et al. Probióticos: una mirada al mecanismo de acción y aplicaciones clínicas en Pediatría. *Salud, Barranquilla* [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 21];38(3):891-918. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522022000300891&lng=en

Harris VC, Armah G, Fuentes S, Korpela KE, Parashar U, Victor JC, et al. Correlación significativa entre el microbioma intestinal infantil y la respuesta a la vacuna contra el rotavirus en las zonas rurales de Ghana. *J Infectar Dis*. [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 19];215(1):34-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803175/>

Castañeda Guillot C. Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 2023 Jul 28];93(1):e1384. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000100013&lng=es

Brinda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, et al. Criteria to qualify microorganisms as "Probiotics" in foods and dietary supplements. *Front Microb* [Internet]. 2022 [citado 2023 Ago 29];21(3):45-56. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01662/full>

Chen X, Jiang X, Huang X, He H, Zheng J. Association between Probiotic Yogurt Intake and Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Iranian Journal of Public Health* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 24];48(7):1248-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497545/#:~:text=Conclusion%3A%20Probiotic%20yogurt%20intake%20before,diabetes%20mellitus%20in%20Chinese%20women>

27.- van den Akker C HP, van Goudoever JB, Raanan S, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and preterm infants. A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Ped Gastroenterol Nutr*. [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 23];70(5):664-80. Disponible en: https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/publishahead/Probiotics_and_Preterm_Infants__A_Position_Paper.96178.aspx

Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, Raja Ali RA. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 26]; 10(2):188-96. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00188>

O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 18];2(3):17057. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440276/>

Castañeda C. Probióticos. Puesta al día. *Rev Cubana Pediatr.* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 20];90(2):286-98. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n2/ped09218.pdf>

Martín R, Langella P. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol.* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 17];10(3):3389. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01047/full>

Martinelli M, Banderali G, Bobbio M, Civardi E, Chiara A, D'Elis S, et al. Probiotics efficacy in paediatric diseases: Which is the evidence? A critical review on behalf of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 22];46(1):104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430011/>

Castañeda C. Probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: de la investigación a la práctica clínica. *Belice J Med.* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 23];6(2):15-21. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/bd2e/4e808a392980ea1170463b9f00f2ac392a16.pdf>

Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal.* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 21];27(3):615-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324278/>

Iliev ID, Leonardi I. Disbiosis fúngica: inmunidad e interacciones en las barreras mucosas. *Nat Rev Immunol.* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 29];21(4):1182-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28604735/>

Wang Y, Luo X, Mao X, Tao Y, Ran X, Zhao H, et al. Análisis del microbioma intestinal de pacientes diabéticos tipo 2 de los grupos étnicos minoritarios chinos, uigures y kazajos. *Más uno.* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 19];12(3):e0172774. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328990/>

Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 16];299:55-68. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-018-5005-0>

Zhang H, Lv Y, Li Z, Sun L, Guo W. The efficacy of myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes onset: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J*

Matern Fetal Neonatal Med. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 27];32(4):2249-55. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2018.1428303>

Farren M, Daly N, McKeating A, Kinsley B, Turner MJ, Daly S. The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 30];40:759-63. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/6/759/36774/The-Prevention-of-Gestational-Diabetes-Mellitus>

Valdovinos-Díaz MÁ. Probióticos en Síndrome de Intestino Irritable: ¿ Están listos para la práctica clínica?. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 18];51(3):271-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1993/199368908008/199368908008.pdf>

Mamani Mamani KR, Diaz Alfaro AA. Eficacia y seguridad de los probióticos en el tratamiento del hígado graso no alcohólico en población pediátrica: revisión sistemática. Tesis de Grado. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Perú. 2021. Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/660597>

Dainelli L, Prieto-Patron A, Silva-Zolezzi I, Sosa-Rubi SG, Espino y Sosa S, Reyes-Muñoz E, et al. Screening and management of gestational diabetes in Mexico: results from a survey of multilocation, multi-health care institution practitioners. *Diabetes Metab Syndr Obes*. [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26];11(2):5-16. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DMSO.S160658>

Behboudi S, Amiri M, Yarandi RB, Tehrani FR. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 28];11(3):11-9. Disponible en: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-019-0406-1>

Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda F, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 24];10(suppl1):S49-S66. Disponible en: https://academic.oup.com/advances/article-abstract/10/suppl_1/S49/5307225

Bruno G, Rocco G, Zaccari P, Porowska B, Mascellino M, Severi C. Helicobacter pylori Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol*. [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 22];20(18):1-7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2018/6237239/>

Callaway LK, McIntyre HD, Barrett HL, Foxcroft K, Tremellen A, Lingwood B. et al. Probiotics for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Women: Findings From the SPRING Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 16];42(3):364-71. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-2248>

Nguyen CL, Pham NM, Binns CW, Van Duong D, Lee AH. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Eastern and Southeastern Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 30];20(18):1-10. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/6536974/>

Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galvis D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 21];20(10):1-30. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/10/2534>

American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. [Internet]. 2020 [citado 2023 Ago 29];43:S14-S31. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S14/30640/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes

La Fata G, Weber P, Mohajeri M. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 20];10(1):11-21. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-017-9322-6>

Lee NK, Kim WS, Paik HD. *Bacillus* strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food Sci Biotechnol*. [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 24];28(5):1297-1305. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10068-019-00691-9>

Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, Lopetuso L, Scaldaferrì F, Franceschi F et al. *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 26];10(8): 1074-1089. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/8/1074>

Lushan Z, Cifei D, Hezhenrong W, Yingying Z, Nanjung S. Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. *Primary Care Diabetes* [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 25];15(6):937-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.08.005>

Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 27];11(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

Jasmine F Plows, Joanna L Stanley, Philip N Baker, Clare M Reynolds, & Mark H Vickers. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus—PMC. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2018 [citado 2023 Ago 23];19(11). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

Rani PR, Begum J. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* [Internet]. 2017 [citado 2023 Ago 27];10(4):1- 4. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17588.7689>

Zheng QX, Jiang XM, Wang HW, Ge L, Lai, YT, Jiang XY, et al. Probiotic supplements alleviate gestational diabetes mellitus by restoring the diversity of gut microbiota: A study based on 16S rRNA sequencing. *Journal of Microbiology* [Internet]. 2021 [citado 2023 Ago 29]; 59(9):827-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12275-021-1094-8>