



Revista Salud Pública y Nutrición

## MICROBIOTA INTESTINAL, SOBREPESO Y OBESIDAD

González-Gallegos Noé<sup>1</sup>, González-Torres Yesica Sughey<sup>2</sup>, Padilla-Durán Luis Felipe<sup>3</sup>

**1** Centro Universitario del Norte de la Universidad de Guadalajara. **2** Centro Universitario de los Altos de la Universidad de Guadalajara. **3** Centro Universitario del Norte de la Universidad de Guadalajara

**Citation:** González-Gallegos N., González-Torres Y S., Padilla-Durán LF. (2017) Microbiota intestinal, sobrepeso y obesidad, Revista de Salud Pública y Nutrición, 16(3), 23 - 28

**Editor:** Esteban G. Ramos Peña, Dr. CS., Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública, Monterrey Nuevo León, México.

**Copyright:** ©2017 González-Gallegos N. This is an open-access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License [CC BY-ND 4.0], which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\*Email: [trenmx@hotmail.com](mailto:trenmx@hotmail.com)

## MICROBIOTA INTESTINAL, SOBREPESO Y OBESIDAD

González-Gallegos Noé<sup>1</sup>, González-Torres Yesica Sughey<sup>2</sup>, Padilla-Durán Luis Felipe<sup>3</sup>

1 Centro Universitario del Norte de la Universidad de Guadalajara. 2 Centro Universitario de los Altos de la Universidad de Guadalajara. 3 Centro Universitario del Norte de la Universidad de Guadalajara

### RESUMEN

**Introducción:** En la actualidad a pocos asombra el hecho de que la microbiota intestinal juega un papel esencial en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad. Cada día los mecanismos de la teoría del microbioma obeso están más claros, estos incluyen la regulación del sistema inmune, la competencia con el enterocito por las calorías de la dieta, su papel en la regulación de la función endocrina del sistema gastrointestinal que controla el apetito y, también muy fascinante su mediación a nivel epigenético. **Objetivo:** En este ensayo discuten estos aspectos, así como algunas recomendaciones alimentarias basadas en los conocimientos actuales para el control del peso a través de la promoción de un microbioma más equilibrado. **Conclusiones:** Los mecanismos de acción a través de los cuales el microbioma puede contribuir al sobrepeso y la obesidad incluyen un aumento de la captación energética a nivel intestinal, incremento de deposición de lípidos en el tejido adiposo y activación de la inflamación sistémica. Se visualizan en el tratamiento de la obesidad el uso de probióticos y prebióticos involucrados en la regulación de la microbiota intestinal.

**Palabras clave:** sobrepeso, obesidad, microbioma intestinal

### ABSTRACT

**Introduction:** At present the fact that the gut microbiome plays an essential role in the development of overweight and obesity to few ones seems surprising. The mechanisms of the theory of obese microbiome are clearer every day. Some of these mechanism include a regulations over the immune system, furthermore, the gut microbiome influences both sides of the energy-balance equation by contributing to nutrient absorption and regulating host genes that affect adiposity. Another mechanism for promoting weight gain is based on the endocrine role of gastrointestinal system on hunger, satiety, and food intake. **Objective:** This paper summarizes all these aspects, and describes some evidence-based recommendations to improve the equilibrium of gut microbiome with the goal of to get loss weight. **Conclusions:** The mechanisms of action across which the microbioma can contribute to the overweight and the obesity include an increase of the energetic capture to intestinal level, increase of deposition of lipids in the adipose fabric and activation of the systemic inflammation. In the treatment of the obesity, the regulation of the gut microbiota notes the use of probiotics and prebiotics involved

**Key words:** overweight, obesity, gut microbiome.

### Introducción

La microbiota tiene un papel importante en relación al sobrepeso y obesidad de los individuos pues incluye, entre otras funciones, regulación del sistema inmune, regulación de la función endócrina y mediación a nivel epigenético. El objetivo de este ensayo es reflexionar lo referido anteriormente, así como algunas recomendaciones alimentarias basadas en los conocimientos actuales para el control del peso a través de la promoción de un microbioma más equilibrado

### Desarrollo y funciones de la flora intestinal

Hasta hace poco se creía que al nacer, el tubo digestivo del niño era estéril, pero que rápidamente era colonizado por microorganismos provenientes de la flora fecal y vaginal de la madre, así como del entorno inmediato. Actualmente se reconoce la existencia de una colonización prenatal que ocurre en el último trimestre de la gestación a través del líquido amniótico que lleva desde la placenta bacteroidetes, firmicutes y fusobacterias que habitan en esta última (Esquivel, 2017).

La alimentación durante los primeros dos años de vida es fundamental en el equilibrio de la flora bacteriana, lo que significa un predominio de bifidobacterias y lactobacilos (fermentación sacarolítica) por encima de especies que pueden resultar dañinas como clostridios, *Staphylococcus aureus* o ciertos bacteroides.

La flora intestinal humana es importante en el desarrollo normal del tracto gastrointestinal y en el desarrollo y maduración del sistema inmune, está conformada por cuatro filos bacterianos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* (Requena et al., 2013).

En el adulto, la densidad de colonización puede llegar a ser hasta de  $10^{14}$  microorganismos por gramo de contenido intestinal y está conformada por más de 1000 especies distintas que incluyen bacterias inocuas y patógenos potenciales. El microbioma (genoma de la microbiota) tiene el doble del tamaño del genoma nuclear humano (Chow, Tang, & Mazmanian, 2011; Stephani, Radulovic, & Niess, 2011) y lo supera 150 veces en el número de genes (Gotteland, 2013).

El huésped humano y la microbiota intestinal (MI) han formado una estrecha simbiosis producto de cientos de miles de años de evolución conjunta y ejerce funciones metabólicas, nutricionales y de defensa indispensable para el ser humano, mientras que este le asegura nutrimentos y condiciones adecuadas para su desarrollo.

La distribución de la MI no es uniforme a lo largo del tubo digestivo, sino que responde a tres gradientes: a) próximo-distal: menor concentración de microorganismos en duodeno y mayor hacia el colon, b) de permeabilidad epitelial: el epitelio duodenal es muy permeable y llega a su mínima permeabilidad en el colon, c) de inmunidad: la densidad y tamaño de los folículos linfoides y de las placas de Peyer aumentan desde el intestino proximal hacia el colon. La homeostasia del ecosistema digestivo está determinada por el equilibrio de los tres componentes: microbiota, permeabilidad e inmunidad local (Gotteland, 2013; Turner, 2009).

La MI tiene una influencia profunda en la mucosa intestinal a través de la expresión de genes, sobre todo los implicados en la defensa, en la regulación de la función de barrera, la vascularización, los procesos de digestión y absorción, y en la glucosilación de proteínas y lípidos de las membranas celulares de los enterocitos y colonocitos (Hooper et al., 2001), también participa en la biotransformación de xenobióticos, así como en la síntesis de vitaminas esenciales e isoprenoides (Requena et al., 2013).

A lo largo de la vida la MI puede verse modificada y alterada por varios factores, entre ellos la dieta, las enfermedades sistémicas e intestinales crónicas y la terapia con antibióticos (Valsecchi, Tagliacarne, & Castellazzi, 2016).

### Cambios en la microbiota intestinal y exceso de peso

Los cambios en la microbiota se han encontrado relacionados con diferentes condiciones clínicas como la obesidad, la diabetes, las enfermedades gastrointestinales, autoinmunes y el cáncer (Valsecchi et al., 2016).

Una dieta elevada en grasas saturadas, en ácidos grasos *trans* y azúcares causa un deterioro en el microbioma, lo que condiciona un ambiente pro-

inflamatorio y la disrupción de la función de la barrera intestinal con inflamación de bajo grado y endotoxemia metabólica (Everard et al., 2014; Le Barz et al., 2015).

Tanto los antibióticos utilizados terapéuticamente, como los que se emplean en la industria para la engorda de animales de granja, han sido asociados con ganancia de peso como consecuencia de la alteración que provocan de manera directa en la microbiota intestinal o a través de su efecto residual en la carne y leche para consumo humano (Cox et al., 2014; Raoult, 2016; Thuny et al., 2010), por esta razón, desde el año 2002, las tetraciclinas, la vancomicina y las quinolonas se han prohibido como agentes promotores de ganancia de peso en Europa (Phillips et al., 2004).

El papel de la microbiota en la obesidad es un tema que está cobrando relevancia, pues varios estudios han demostrado que la microbiota podría estar relacionada con la obesidad a través de diversos mecanismos como serían el control de la permeabilidad e inflamación intestinal, la inhibición del factor de adiposidad inducido por ayuno (FIAF por sus siglas en inglés), la alteración en el metabolismo del ácido biliar y la liberación de hormonas intestinales (Valsecchi et al., 2016), todo ello incrementando la habilidad del tubo digestivo para extraer energía de la dieta, y para regular el apetito, además de ocasiona alteraciones en el comportamiento alimentario (White, 2015).

El modelo de la flora intestinal atribuye la obesidad a la composición de la microbiota y a su capacidad de modular la homeostasia energética, la adiposidad y la inflamación en el huésped (White, 2015). Una dieta obesigénica (alta en grasas saturadas y azúcares) trae como consecuencia una función de barrera disminuida, con lo que los lipopolisacáridos presentes en las membranas de las bacterias gram-negativas pasan desde el lumen hacia la circulación sistémica y esto dispara la secreción de citocinas pro-inflamatorias que se han asociado con obesidad (White, 2015).

Las bacterias asociadas específicamente con obesidad se encuentran en el intestino delgado (Angelakis et al., 2015), algunas de ellas muestran estar más comúnmente asociadas con la adiposidad,

entre ellas los *Lactobacillus* (Drissi, Raoult, & Merhej, 2016).

### Teoría del microbioma obeso

El microbioma de sujetos obesos contiene un porcentaje mayor de *Firmicutes* y menor de *Bacteroidetes* en comparación con los sujetos con peso normal (Goodman et al., 2011; Morales, Brignardello, & Gotteland, 2010) y en general menor diversidad genética (Ehrlich, 2011).

El microbioma de la obesidad está caracterizado por un aumento de los géneros *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Campylobacter* y *Shigella*, así como una disminución de *Akkermansia muciniphilae*, una bacteria con actividad anti-inflamatoria. Las consecuencias de esta disbiosis incluyen pérdida de la integridad de la barrera de la mucosa, degradación de la capa mucosa intestinal y aumento del estrés oxidativo (Valsecchi et al., 2016). Los cambios en determinados grupos de la MI se pueden observar en la figura núm. 1.

**Figura 1. Cambios en la microbiota intestinal asociados a obesidad**

Reducción de:	Incremento de:
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Staphylococcus</i>
<i>Eubacterium rectale/Clostridium</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>coccoides</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Anaerotruncus</i>
<i>Bacteroides pectinophilus</i>	<i>colliformis</i>
<i>Eubacterium siraeum</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
<i>Clostridium phytofermentans</i>	Archaea
<i>Faecalibacterium</i>	(metanogénicas)
<i>Roseburia sp</i>	
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	

Los *Lactobacillus* juegan un papel neutral en el desarrollo de la obesidad, la teoría dice que aquellos asociados con obesidad permiten la digestión temprana de los lípidos, mientras que aquellos que muestran ser protectores digieren los azúcares simples, compitiendo con el intestino por las calorías que estos aportan (Raoult, 2016).

Los mecanismos a través de los cuales el desbalance en la microbiota y el subsecuente estado de inflamación de grado bajo se relacionan con obesidad no está del todo claro, pero parece que menos

bacterias específicas en mantener la homeostasis intestinal activan una respuesta incontrolada de la inmunidad innata a nivel local y sistémico, con translocación de metabolitos bacterianos a través de distintas vías y desarrollo de respuesta inflamatoria (Shojima et al., 2005). Por otro lado, el aumento en la cantidad de ácidos grasos de cadena corta, producto de la fermentación de polisacáridos, activa los receptores GPR43 que a su vez inhiben la lipólisis y aumentan el tejido adiposo (Valsecchi et al., 2016).

El microbioma obeso se caracteriza por un aumento en la capacidad para extraer energía desde la dieta y una disminución de la capacidad para producir factores intestinales, principalmente hormonas, que inhiban el almacenamiento de grasa (Bjursell et al., 2011; Turnbaugh et al., 2006). También se ha encontrado que la disbiosis condiciona tránsito intestinal lento e incremento en la resistencia a la insulina (Karasu, 2016).

Los mecanismos del microbioma obeso incluyen la degradación de polisacáridos a monosacáridos que son absorbidos y aportan calorías extra, lo que promueve la síntesis *de novo* de lípidos y el almacenamiento de triglicéridos en el hígado y en el tejido adiposo (Bäckhed et al., 2004; Musso, Gambino, & Cassader, 2009); además, ocurre una supresión del factor de adiposidad inducido por ayuno con lo que se incrementa la actividad de la lipoproteína lipasa y nuevamente un aumento en el almacenamiento de ácidos grasos en los adipocitos (Tsai & Coyle, 2009).

Además del descrito incremento en la captación intestinal de energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, un microbioma obeso interfiere en la regulación de las vías metabólicas mediante programación epigenética de importantes genes reguladores o a través de producción de varios metabolitos que pueden influir en dichas vías (Vanderhoof, 2016).

#### **Probióticos y prebióticos como agentes anti obesidad**

Los probióticos han mostrado mejorar la tolerancia a la lactosa, prevenir la diarrea, estimular la respuesta inmune, reducir la inflamación y combatir la obesidad asociada a microflora intestinal (White, 2015).

Una lista de probióticos con efecto beneficioso probado a través de evidencia científica se puede observar en la figura núm. 2.

**Figura 2. Probióticos eficaces en el tratamiento de la obesidad**

<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12
<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus ingluviei</i>

Por otra parte, la administración dietética del prebiótico oligofruktosa en ratones, mostró estimular el crecimiento de poblaciones gram-positivas *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el colon, con lo cual se protege frente a la alteración de permeabilidad intestinal, disminuyendo la endotoxemia y el subsecuente aumento de marcadores plasmáticos de estrés oxidativo y de inflamación (Cani et al., 2007).

En humanos, los estudios recientes con probióticos muestran efectos sobre desordenes metabólicos cuando estos se consumen durante 8 a 12 semanas, entre los cuales se encuentran la disminución del peso corporal, del índice de masa corporal, de las lipoproteínas de baja densidad y del colesterol total, así como de los niveles de tensión arterial, hemoglobina A1c y de proteína C reactiva, disminución de la ganancia de peso, de la acumulación de grasa y de la resistencia a la insulina (Le Barz et al., 2015; Park & Bae, 2015).

La fibra tipo inulina ha mostrado aumentar la saciedad y disminuir con ello la ingesta de alimentos, pero este efecto no se ha observado con fibra no fermentable, lo que indica que existe un papel de la microbiota colónica en la modulación de la saciedad (Requena et al., 2013).

#### **Recomendaciones alimentarias para modular microbiota intestinal y reducir la obesidad**

Debido a la evidente relación de la ingestión de grasas saturadas con un microbioma obesigénico, la primera recomendación nutricional para modular la flora intestinal debe ser la reducción de este tipo de lípidos en la dieta.

El consumo de fibra dietética y de almidón resistente incrementa el contenido de bifidobacterias y estimulan la secreción de los péptido GLP-1 y PYY, además de ser el sustrato para la producción de ácidos grasos volátiles que promueven la integridad de la barrera intestinal disminuyendo la inflamación sistémica.

La suplementación de fibra tipo inulina también ha mostrado eficacia en la modulación de la MÍ y en la reducción de peso a través del control de la ingestión (efecto de saciedad).

El consumo de manzanas también mostró estar relacionado con una MÍ más equilibrada, como resultado de la fermentación de la pectina que contienen para formar ácidos grasos de cadena corta.

El efecto antioxidante del café se ha asociado con aumento de bifidobacterias tras un consumo de tres tazas al día durante tres semanas, así como el que se asocia con los galacto-oligosacáridos contenidos en el chocolate (Tavares da Silva, Araujo dos Santos, & Bressan, 2013), aunque la cantidad de azúcar que se añade a estos dos alimentos debe tenerse en cuenta al momento de recomendar su consumo.

### Conclusiones

Se concluye que en el futuro del tratamiento del sobrepeso y de la obesidad se visualiza un papel central de los prebióticos y probióticos que están involucrados en la regulación de una microbiota equilibrada.

Sin embargo, dada la baja calidad del etiquetado y las laxas regulaciones que en México caracterizan a los alimentos procesados que alegan contener probióticos, además de su alto contenido de azúcares y grasas, resulta sumamente difícil hacer una recomendación de consumo de estos como estrategia para el control de la obesidad, no obstante, en el mercado encontramos probióticos de grado farmacéutico que podrían utilizarse, en conjunto con una dieta equilibrada y actividad física, en una estrategia integral de control de la obesidad.

### Bibliografía

- Angelakis, E., Armougom, F., Carrière, F., Bachar, D., Laugier, R., Lagier, J. C., & Raoult, D. (2015). A metagenomic investigation of the duodenal microbiota reveals links with obesity *PLoS One* (Vol. 10).
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(44), 15718-15723.
- Bjursell, M., Admyre, T., Göransson, M., Marley, A. E., Smith, D. M., Oscarsson, J., & Bohlooly-Y, M. (2011). Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 300(1), E211-E220.
- Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Knaut, C., Burcelin, R. G., & Tuohy, K. M. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxinaemia. *Diabetologia*, 50(11), 2374-2383.
- Chow, J., Tang, H., & Mazmanian, S. (2011). Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Current opinion in immunology*, 23(4), 473-480.
- Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. V., Leung, J. M., Cho, I., & Rodriguez, J. G. Z. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 158(4), 705-721.
- Drissi, F., Raoult, D., & Merhej, V. (2016). Metabolic role of lactobacilli in weight modification in humans and animals. *Microbial pathogenesis*. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401015301522>
- Ehrlich, S. D. (2011). *Gut microbial communities viewed through the MetaHIT microscope*. Paper presented at the 2nd International Symposium Microbes for Health, Paris.
- Esquivel Flores, M. G. (2017). Microbiota intestinal: el universo que nos habita. *Cuadernos de Nutrición*, 40(3), 107-114.
- Everard, A., Lazarevic, V., Gañá, N., Johansson, M., Ståhlman, M., Backhed, F., . . . Cani, P. D. (2014). Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel

- targets involved in host response during obesity. *The ISME Journal*, 8(10), 2116-2130.
- Goodman, A. L., Kallstrom, G., Faith, J. J., Reyes, A., Moore, A., Dantas, G., & Gordon, J. I. (2011). Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(15), 6252-6257.
- Gotteland, M. (2013). El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev Chil Endocrinol Diabetes*, 6(4), 155-162.
- Hooper, L. V., Wong, M. H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P. G., & Gordon, J. I. (2001). Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 291(5505), 881-884.
- Karasu, S. R. (2016). The obesities an overview of convergent and divergent paradigms. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 10(2), 84-96.
- Le Barz, M., Anhê, F. F., Varin, T. V., Desjardins, Y., Levy, E., Roy, D., . . . Marette, A. (2015). Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. *Diabetes & metabolism journal*, 39(4), 291-303.
- Morales, P., Brignardello, J., & Gotteland, M. (2010). La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Revista médica de Chile*, 138(8), 1020-1027.
- Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2009). Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Progress in lipid research*, 48(1), 1-26.
- Park, S., & Bae, J. H. (2015). Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*, 35(7), 566-575.
- Phillips, I., Casewell, M., Cox, T., De Groot, B., Friis, C., Jones, R., . . . Waddell, J. (2004). Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 53(1), 28-52.
- Raoult, D. (2016). Microbiota, obesity and malnutrition. *Microbial pathogenesis*. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401016300523>
- Requena, T., Barroso, E., T, G.-C., Bustos, I., Martínez-Cuesta, M. C., & Peláez, C. (2013). Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Alimentación, Nutrición y Salud*, 20(2), 25-30.
- Shojima, N., Ogihara, T., Inukai, K., Fujishiro, M., Sakoda, H., Kushiyama, A., & Horike, N. (2005). Serum concentrations of resistin-like molecules  $\beta$  and  $\gamma$  are elevated in high-fat-fed and obese db/db mice, with increased production in the intestinal tract and bone marrow. *Diabetologia*, 48(5), 984-992.
- Stephani, J., Radulovic, K., & Niess, J. (2011). Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 59(3), 161-177.
- Tavares da Silva, S., Araujo dos Santos, C., & Bressan, J. (2013). Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutrición Hospitalaria*, 28(4), 1039-1048.
- Thuny, F., Richet, H., Casalta, J. P., Angelakis, E., Habib, G., & Raoult, D. (2010). Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One*, 5(2).
- Tsai, F., & Coyle, W. J. (2009). The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora? *Current gastroenterology reports*, 11(4), 307-313.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027-1031.
- Turner, J. R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(11), 799-809.
- Valsecchi, C., Tagliacarne, S. C., & Castellazzi, A. (2016). Gut Microbiota and Obesity. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(Suppl 2), S157-S158.
- Vanderhoof, J. (2016). Microbiota And Obesity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(1S), S46.
- White, N. D. (2015). Gut microbiota and obesity potential therapeutic targets and probiotic treatment. *American Journal of Lifestyle Medicine*. Disponible en: <http://ajl.sagepub.com/content/early/2015/11/23/1559827615619586.full> doi:1559827615619586