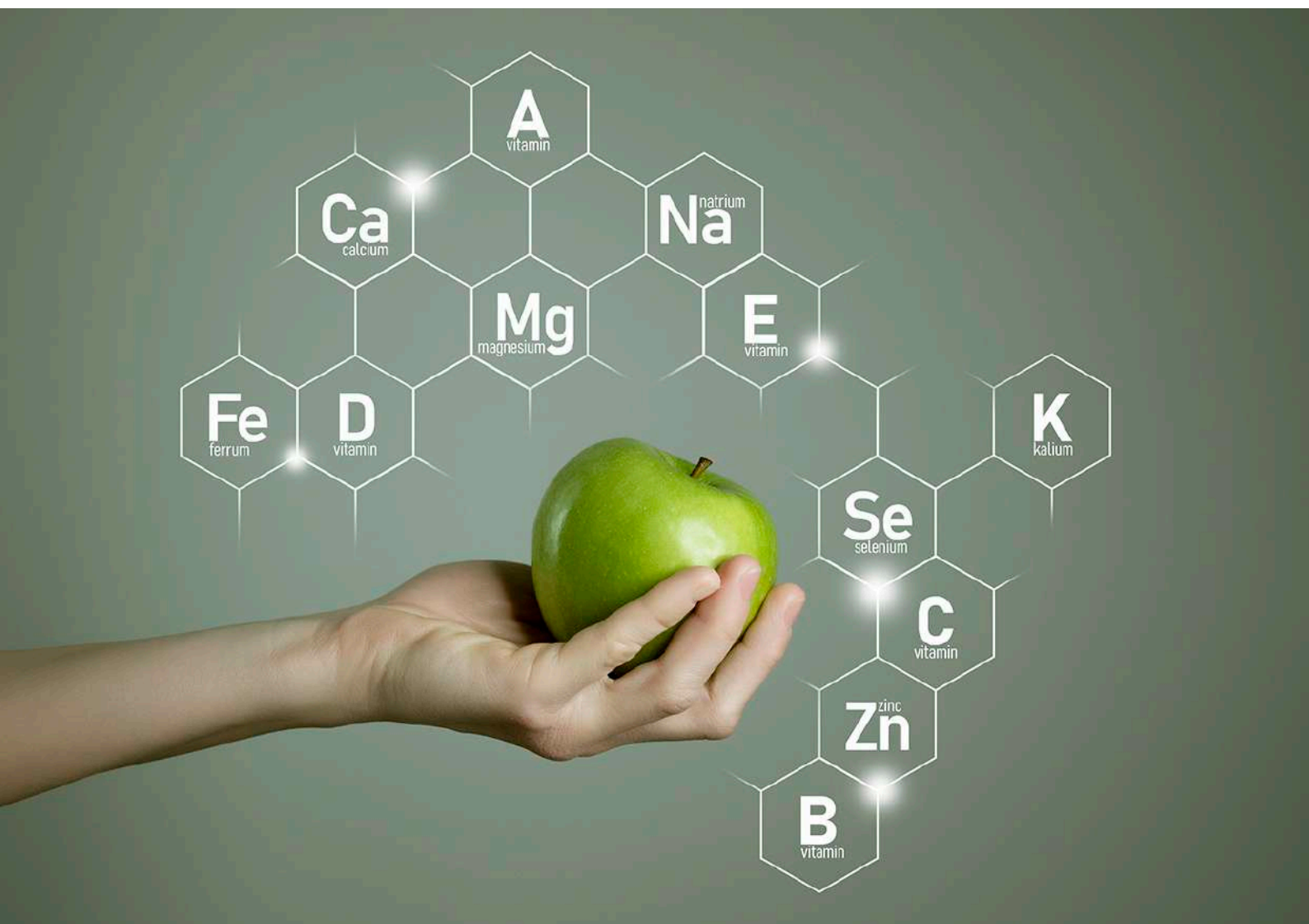




Health & Nutrition
Research

MLS Health and Nutrition Research

ISSN: 2952-2471



<https://www.mlsjournals.com/MLS-Health-Nutrition>

EQUIPO EDITORIAL / EDITORIAL TEAM / EQUIPA EDITORIAL**Editor Jefe / Editor in chief / Editor Chefe**

Iñaki Elío Pascual. Universidad Europea del Atlántico, España

Editores Asociados / Associate Editors / Editores asociados

Diego Gómez Ceballos. Universidad Internacional Iberoamericana, Puerto Rico

Anna Vila Martí. Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya, España

Sandra Sumalla Cano. Universidad Europea del Atlántico, España

Imanol Eguren. Universidad Europea del Atlántico, España

Secretaría / Secretary / Secretário

Mariana Gómez Vicario, Universidad de Jaén, España

Consejo Científico Internacional / International scientific committee / Conselho científico internacional

Erika Fabiola Gómez García. Universidad Autónoma de Baja California, México

Beatriz Adriana Corona Figueroa. Universidad Autónoma de Guadalajara, México

Saby Camacho López. Nutrir México, México

Fabiola Rivera Ramírez. Universidad Tecnológica del Valle de Toluca, México

Edwin Enrique Martínez Leo. Universidad Latino, México

Patrocinadores:

Funiber - Fundación Universitaria Iberoamericana (España)

Universidad internacional Iberoamericana. Campeche (México)

Universidad Europea del Atlántico. Santander (España) Universidad

Internacional Iberoamericana. Puerto Rico (EE. UU) Universidade

Internacional do Cuanza. Cuito (Angola)

Colaboran:

Centro de Investigación en Tecnología Industrial de Cantabria (CITICAN)

Grupo de Investigación IDEO (HUM 660) - Universidad de Jaén

Centro de Innovación y Transferencia Tecnológica de Campeche (CITTECAM) – México

Portada: Elabora por FUNIBER

SUMARIO . SUMMARY . RESUMO

▪ Editorial.....	3
▪ Valorización del desperdicio alimentario del procesado del tomate (SOLANUM LYCIOERSUCUM)	4
Carlota Anaya Pérez <i>Universidad Europea del Atlántico, España</i> Valorization of food waste from tomato processing (<i>SOLANUM LYCOPERSICUM</i>)	
▪ El papel de la crononutrición en la pérdida de peso.....	24
Álvaro Lasarte <i>Universidad Europea del Atlántico, España</i> The role of chrononutrition in weight loss	

- Aptitudes físicas y nutricionales de ocho tipos de patata38
 Andrés Cornejo Infante *Universidad Europea del Atlántico, España*
 Physical and nutritional properties of eight types of potato

- El panorama científico del estado de los biosimilares a nivel mundial y su concepción de la biosimilaridad frente a sus atributos de calidad.....53
 Diego Lorenzana Suárez *Universidad Internacional Iberoamericana, España*
 The scientific overview of the status of biosimilars worldwide and its conception of biosimilarity vs. Its quality attributes.

- Akermansia muciniphila, una bacteria contra la obesidad y su relación con la dieta. Revisión sistemática.....73
 Cintia Amaral Montesino *Universidad de Monterrey, Méjico*. Andrea Abrego Sánchez *Universidad de Monterrey, Méjico*. Mónica Alejandra Días Granados *Universidad de Monterrey, Méjico*. Ricardo González Ponce *Universidad de Monterey, Méjico*. Augusto Salinas Flores *Universidad de Monterrey, Méjico*. Olga Carolina Rojas García *Universidad de Monterrey, Méjico*.
 Akkermansia muciniphila, a bacteria against obesit and its relationship with diet. Systematic review.



Desde el Comité Editorial de la revista *MLS Health and Nutritional Research* en la transferencia de conocimiento científico en el ámbito de la salud, nutrición y alimentación. Queremos agradecer a los autores que han confiado en la revista ya que sus contribuciones nos han permitido consolidar la revista y continuar con su actividad en nuestro 3 año de vida.

En el primer artículo se aborda la “Valorización del desperdicio alimentario del procesado del tomate (*SOLANUM LYCOPERSICUM*)”. El consumo de *Solanum Lycopersicum*, conocido comúnmente como tomate, se ha visto incrementado en los últimos años. Por ello, la producción y en consecuencia el desperdicio generado a partir de él, también. El presente trabajo pretende propiciar si existen diferencias significativas entre los distintos métodos de valoración en el aprovechamiento del residuo alimentario del tomate, así como su aplicación práctica.

El siguiente artículo analiza la “El papel de la crononutrición en la pérdida de peso” Los relojes circadianos están muy relacionados con la nutrición. La cantidad de comidas, el horario en el que se realizan y otros parámetros parece ser que puede influir en el peso y metabolismo de una persona. El objetivo de este estudio es recopilar evidencia científica de que los ritmos circadianos tienen influencia en la pérdida de peso.

Desde el campo de la tecnología de los alimentos “Aptitudes físicas y nutricionales de ocho tipos de patata” En este estudio experimental, se realizaron mediciones y evaluaciones de diferentes parámetros en ocho tipos de patatas, como el contenido de vitamina C utilizando el método del Indofenol, materia seca mediante la determinación de cenizas, calibres utilizando rangos de anillas para determinar su tamaño y se clasificaron entre medianas y grandes. Además, se evaluó visualmente el aspecto exterior y la coloración de la carne diferenciando en formas más redondas u ovaladas y colores blancos o amarillentos. También se realizó un análisis táctil para determinar si las muestras tenían una textura firme y consistente

El siguiente artículo “El panorama científico del estado de los biosimilares a nivel mundial y su concepción de la biosimilaridad frente a sus atributos de calidad”. El intento de acercamiento de tratamientos biológicos, con elevado coste para los ciudadanos, ha impulsado el nacimiento y crecimiento de los medicamentos biosimilares. Moléculas cuya producción está enfocada a ser copias de los principios activos de los medicamentos de origen biológico catalogados como innovadores. Al ser moléculas biológicas, el hecho de ser copias del principio activo se hace complejo, pues pequeñas variaciones en su composición bioquímica pueden afectar a su seguridad y eficacia.

Finalmente, “*Akkermansia muciniphila*, una bacteria contra la obesidad y su relación con la dieta. Revisión sistemática”. La bacteria anaerobia *Akkermansia muciniphila* ha demostrado su papel en la regulación del metabolismo y los marcadores de inflamación desde su descubrimiento. Es una bacteria Gram negativa que se clasifica dentro del filo *Verrucomicrobiae*. Es reconocida como una bacteria no patógena, desprovista de factores de virulencia y carente de una interacción significativa con el huésped que conduzca a la infección o enfermedad.

Editor jefe

Dr. Iñaki Elío Pascual

Valoración en el aprovechamiento del residuo alimentario del procesado del tomate (*SOLANUM LYCOPERSICUM*)

Valorization of food waste from tomato PROCESSING (*SOLANUM LYCOPERSICUM*)

Carlota Anaya Pérez

Universidad Europea del Atlántico, España (carlotaanaya@hotmail.com) (<https://orcid.org/0000-0003-1656-1366>)

Información del manuscrito:

Recibido/Received: 20/07/2023

Revisado/Reviewed: 28/08/2023

Aceptado/Accepted: 12/02/2024

RESUMEN

Palabras clave:

Valorización del tomate, revisión bibliográfica, compuestos bioactivos, desperdicio alimentario, industria alimentaria.

El consumo de *Solanum Lycopersicum*, conocido comúnmente como tomate, se ha visto incrementado en los últimos años. Por ello, la producción y en consecuencia el desperdicio generado a partir de él, también. El presente trabajo pretende propiciar si existen diferencias significativas entre los distintos métodos de valoración en el aprovechamiento del residuo alimentario del tomate, así como su aplicación práctica. Para poder conocerlo, se realizó una revisión bibliográfica a través de la cual se seleccionaron un total de 52 artículos publicados en los últimos cinco años. Del total, doce se centraron en la extracción de carotenoides, diez en la extracción de compuestos fenólicos, cuatro en la pectina y siete en la formación de biogás, como métodos de valorización de la materia prima. Aunque la valorización alimentaria del tomate es amplia y poco estudiada aún, se pudo observar que la extracción de compuestos fenólicos, pectina o licopeno suponen un gran abanico de nuevas posibilidades con el uso de métodos de pretratamiento emergentes como las altas presiones, los pulsos eléctricos o el CO₂ supercrítico. Llegando a la conclusión de que aun observando la necesidad de mayor número de estudios, los métodos emergentes son más eficaces para la extracción de los compuestos activos del tomate.

ABSTRACT

Keywords:

The consumption of *Solanum Lycopersicum*, commonly known as tomato, has increased in recent years. As a result, the production and consequently the waste generated from it, as well. The present work aims to determine whether there are significant differences between the

Tomato valorization. literature review, bioactive compounds, food waste, food industry.

different methods of valuation in the use of tomato food waste, as well as its practical application. In order to find out, a bibliographic review was carried out through which a total of 52 articles published in the last five years were selected. Of the total, twelve focused on the extraction of carotenoids, ten on the extraction of phenolic compounds, four on pectin and seven on the formation of biogas, as methods for the valorization of the raw material. Although the food valorization of tomato is wide and little studied yet, it was observed that the extraction of phenolic compounds, pectin or lycopene represent a wide range of new possibilities with the use of emerging pretreatment methods such as high pressures, electric pulses or supercritical CO₂. The conclusion is that even though more studies are needed, emerging methods are more effective for the extraction of active compounds from tomato.

Introducción

El consumo de frutas, verduras y hortalizas a lo largo de la historia ha sido siempre elevado. Durante los últimos años, debido a diversas situaciones como la búsqueda de la mejora de la salud, algunas verduras, por ejemplo, el caso del tomate, han visto incrementada su demanda. Ese aumento en la demanda supone a su vez una necesidad en el incremento de producción dando como resultado un aumento en los desechos generados a raíz del procesado de este (1-4).

Debido a este incremento de los desperdicios alimentarios y otras cuestiones relacionadas, la Unión Europea, ha aprobado diversas propuestas como el pacto verde o la agenda 2030, de las cuales algunas tienen el fin de potenciar la valorización de subproductos alimentarios. (1,5,6).

Objetivos

El objetivo general es propiciar si existen diferencias significativas entre los distintos métodos de valoración en el aprovechamiento del residuo alimentario del tomate, así como su aplicación práctica. Por lo cual, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Fomentar los nuevos métodos emergentes de valorización en el aprovechamiento del residuo del tomate.
- Establecer si existen diferencias significativas entre los diferentes métodos de utilización de los subproductos.
- Evidenciar las diferentes características metodológicas para la utilización de los productos derivados del tomate.

La industria del tomate

Según la FAO, en el 2019, la cantidad de desperdicio alimentario en todo el mundo de frutas y verduras fue de 1300 millones de toneladas, siendo por ello, uno de los sectores que más deshecho generaba, con hasta un cincuenta por ciento de desperdicio durante los periodos comprendidos entre la cosecha y la producción alimentaria (1,7,8). En consecuencia, con ello, en el siglo XXI se conocen importantes retos ligados a la seguridad alimentaria y a la necesidad de disminución de residuos alimentarios a nivel mundial impulsados por distintos organismos de entre los cuales se encuentran los gobiernos de los países o la FAO (1,4,6,12).

A nivel mundial, el crecimiento de la industria del *Solanum lycopersicum* ha aumentado de manera constante en los últimos años, dando por ello lugar a la producción de una cantidad considerable de residuos derivados del aumento. El incremento mundial de la producción de dicha materia prima entre 2019 y 2020 fue de un 2,4%, con un total de 38.282 millones de kilos de tomate a nivel industrial. Los residuos alimentarios de esta verdura son grandes y suponen un impacto ambiental negativo por los procesos derivados de la manipulación, acondicionamiento y procesamiento (5,7,9-12).

La reducción de los materiales derivados del tratamiento y su utilización como nuevas materias primas para la obtención de nuevos productos de valor añadido es un cambio que debe producirse con el fin de obtener una economía circular y que no se genera tal nivel de desperdicio mundial, suponiendo la valorización de la mayor parte de los productos. Además, la demanda de compuestos bioactivos entre la población por sus beneficios en la salud sigue creciendo cada año, pudiendo ser extraídos de alimentos

20 como el tomate. Entre las principales demandas de los consumidores se encuentran los antioxidantes, los compuestos fenólicos y los fitoquímicos (1,4,6,8,10,12).

Subproductos alimenticios del tomate

Los subproductos del tomate pueden clasificarse según el proceso en el que se cree el excedente o según el uso industrial del subproducto, por ello cuentan principalmente dos clasificaciones: subproductos en función del origen y subproductos en función al fin industrial (13–15)

Atendiendo al origen se distinguen tres categorías: subproductos de procesamiento industrial, subproductos de la cosecha o post cosecha y subproductos del cultivo del tomate. Como su propio nombre hace referencia, se encuentran relacionados con el proceso productivo en el que se encuentra el tomate. Cabe destacar que en el último grupo se encuentran los subproductos del cultivo del tomate, dentro del cual se localizan los residuos de la poda del tomate, es decir, la materia vegetal eliminada a lo largo de la vida de la planta para un correcto desarrollo y las plantas del tomate al final de su ciclo de vida. Cuando las plantas dejan de ser productivas son retiradas del campo, los subproductos tienen diferentes aplicaciones entre las que se encuentran la alimentación animal, la creación de bioplásticos, la fertilización o la generación de energía (4,13,16,16,17).

Atendiendo al fin industrial al que se dirige el producto, el tomate está clasificado en cinco grupos: alimentación humana, alimentación animal, formación de bioplásticos, generación de energía y mejora del suelo (13–15).

Cabe mencionar que, actualmente, la industria alimentaria se encuentra enfocada en la creación de ingredientes funcionales o de suplementos nutricionales para los humanos. Los ingredientes funcionales son empleados para enriquecer alimentos y bebidas. Los principales compuestos empleados son el licopeno, la fibra dietética y los antioxidantes. Todos estos compuestos pueden ser extraídos de la planta, de zonas como la cáscara y las semillas, lugares ricos en compuestos bioactivos (3,13,18–21). Además, entre los más empleados para la valorización destacan también otros como los CF, la pectina y la formación de bioetanol o biogás para su uso en la generación de (2,4,7,12,12,22–24).

Valorización de los carotenoides

Los carotenoides son pigmentos isoprenoides que se sintetizan en todos los organismos que realizan la fotosíntesis. Los componentes carotenoides son esenciales para el aparato fotosintético y realizan una potente labor como antioxidantes y pigmentos capaces de captar la luz. (12,20,25,26).

El licopeno es una molécula triterpénica simétrica, compuesta por ocho unidades de isopreno. Es un importante intermediario para la síntesis de carotenos importantes. Entre los con una mayor cantidad de licopeno y ser la principal fuente de licopeno natural se encuentran el tomate, la sandía, el gac, fruta del sudeste asiático, y el pomelo (8,19,25,27,28).

Profundizando en los métodos de extracción se encuentran los tradicionales y los modernos o sostenibles. La extracción del licopeno tradicional ha sido ampliamente estudiada, en este método se emplean disolventes orgánicos. Estudios como el de Almeida et al. (12) emplean hexano y etanol para la extracción de los compuestos carotenoides, otros como el estudio de Górecka et al. (21) hacen uso de algunos más como el metanol, el acetonitrilo o el diclorometano. Este tipo de compuestos son considerados disolventes

de calidad analítica con los que se obtiene información significativa sobre la extracción de compuestos. Según algunos estudios (8,10,28), el uso de metodología tradicional no es óptima por su bajo rendimiento y eficiencia en el proceso, necesitando grandes cantidades de disolvente y de tiempo, esta era realizada con disolventes de tipo orgánico con el fin de que pudiera pasar a través de las membranas. Por ello, se han buscado alternativas menos dañinas con el medio ambiente y más eficaces en el proceso de obtención del compuesto (12,21,29).

Dentro de los métodos no convencionales, en una parte de la bibliografía revisada (8,26,27,30) se hace mención a los pulsos eléctricos (PEF), como método de pretratamiento para la extracción de licopeno y β -caroteno, junto con el uso de disolventes que poseen un bajo impacto medioambiental, lo que se traduce en efectos beneficiosas en la permeabilización de las membranas y con ello la captación y recuperación de los compuestos diana. Este tipo de técnicas son empleadas sobre todo en la cáscara de los tomates, aunque no es en la única parte donde se realiza. En el estudio de Coelho et al. se cita además el uso de la tecnología óhmica para la extracción de los compuestos bioactivos. Se empleaba el uso de esta tecnología enfocada a la producción de calor como tratamiento previo al logro del componente (8).

Por otro lado, se citan métodos como la homogeneización por altas presiones (HPH) (31), la complejación hidrocoloidal inducida por agua (water-induced hydrocolloid complexation)(WIHC) (25), la extracción asistida por ultrasonidos (UAE), la extracción por microondas (MAE) y la extracción por líquido presurizado (PLE) (32).

Valorización de la pectina del tomate

La pectina es un heteropolisacárido ramificado de galactosa que se encuentra formando las paredes de las plantas. Se trata de un compuesto con una alta disponibilidad en alimentos y unos bajos requerimientos económicos de producción. En el 2019, fue uno de los biopolímeros más empleados mundialmente. Sus usos actuales principales son como gelificante, espesante y estabilizador tanto en bebidas como alimentos por sus propiedades fisicoquímicas que lo llevan a ser capaz de formar hidrogeles. En el tomate se encuentra en la piel en mayores concentraciones y en el interior del mismo en menor cantidad (20,22,33-35).

Según los estudios más relevantes de los últimos años, los métodos extractivos de este compuesto son, al igual que en los carotenoides, de dos tipos: tradicionales o no convencionales. Dentro del primer grupo, se encuentra el uso de disolventes como es el caso del artículo de Ninčević et al. (34) en el que se emplean algunos como el ácido clorhídrico, el cloruro de sodio o el ácido sulfúrico para obtener la pectina. Se produce una hidrólisis y posteriormente una extracción (20,22,33,34).

Dentro de las no convencionales, algunos investigadores (22,25,36), buscan métodos con los que el uso de disolventes sea menor o incluso inexistente. Por un lado, se encuentra el estudio en el que se emplean cinco tipos de ultrasonidos: UAE, MAE, la extracción asistida por calentamiento óhmico (OHAE), extracción asistida por microondas por ultrasonidos (UAME) y extracción asistida por calentamiento óhmico por ultrasonidos (UAOHE). Con todos ellos se busca conocer cuál es el más eficiente dentro de las técnicas extractivas del elemento para conseguir, además, la optimización y eficiencia en el proceso (36). Por otro lado, investigaciones como la realizada por Pirozzi et al. (22) en las que se hace uso del HPH y disolventes suaves con el fin de obtener una mejora en el rendimiento de obtención (22). Por último, el estudio de Nagarajan et al.(25), mencionado en el apartado anterior, donde por medio del WIHC, se buscaba la extracción con la formación de un complejo entre los carotenoides y la pectina (22,25,36).

Valorización de los compuestos fenólicos y antioxidantes

Los CF son uno de los grupos de metabolitos secundarios más comunes dentro de los fitoquímicos dietéticos pertenecientes al tejido vegetal de las plantas. Las concentraciones de estos compuestos en la planta del tomate suelen ser menores al uno por ciento del peso de la planta en seco, lo que supone un porcentaje muy bajo en comparación con otros compuestos. Los compuestos fenólicos son considerados como esenciales debido a los beneficios tanto para la planta como para los humanos. Los CF forman parte de la defensa de la planta contra temperaturas extremas o radiaciones y en los humanos como propiedades antioxidantes por lo que contribuye al retraso en el desarrollo de enfermedades degenerativas (25,37,38).

Los métodos tradicionales siguen siendo empleados en la industria de subproductos alimentarios (12,39), buscando como en el estudio de Almeida et al. la valorización de los compuestos generados en la extracción como posible fuente de biogás.

En los métodos emergentes por su parte, las valorizaciones más empleadas son las de la cáscara, las semillas y el conjunto de todos los deshechos del tomate sin discriminación. Para su valorización se emplean metodologías como el plasma frío de alto voltaje (HVACP), la liofilización, el CO₂ subcrítico y supercrítico y algunas otras ya mencionadas anteriormente como el MAE, los PEF, el UAE, la tecnología óhmica y el HPH. Ciertos protocolos como el caso del HPH, UAE o el MAE siguen empleando tras este pretratamiento disolventes para la extracción, aunque más suaves (8,27,29,31,34,37-41).

Valorización para la generación de biocombustibles

La generación de biocombustibles y de biogás es una tarea pendiente en la Unión Europea, tratándose de un concepto de reutilización de residuos casi nulo. Según la Comisión Europea, la biorrefinería es una de las propuestas más atractivas para la valorización de residuos, con ella se promueve un crecimiento económico de carácter sostenible (42,43).

Además, la cantidad presente de residuos que pueden ser empleados como materias primas es elevada. Inicialmente, los desechos de este alimento eran depositados en los vertederos donde se descomponen dando lugar a compuestos líquidos y metano. Este último es el principal compuesto que puede ser empleado para la producción de gas, es por ello, que diversas investigaciones se han centrado en conocer el potencial del tomate como generador de biocombustibles (12,44-46). Para generarlo, es necesario realizar una digestión anaerobia (DA) del alimento. Sobre la utilización de la materia prima se han obtenido diversos resultados por la necesidad de establecer estrategias en las que se vean facilitadas la digestibilidad de la biomasa y se aumente la superficie de actuación de los microorganismos. Entre los pretratamientos se encuentran los térmicos, físicos, químicos o biológicos (4,12,43,47).

De manera general la producción de biocombustibles, mediante el empleo de extracciones y DA representa una solución eficaz y factible para maximizar el rendimiento de compuestos de alto valor añadido como es el caso del tomate, además de favorecer a la disminución de la huella medioambiental (48,49).

Método

El presente artículo consiste en una revisión narrativa de artículos científicos para determinar la valorización en el aprovechamiento del residuo alimentario del tomate desde su cultivo hasta su consumo.

Para llevarlo a cabo, se procedió a la búsqueda de artículos científicos sobre el área a tratar, en este caso, la valorización en el aprovechamiento del *Solanum lycopersicum*. Para el desarrollo del estado de la cuestión, la revisión fue comenzada el 09 de enero de 2023 y finalizada el 29 de marzo de 2023, se consultaron tanto publicaciones como libros de interés, así como organismos internacionales relevantes en referencia a la valorización de productos y la economía circular (1,6,9).

Asimismo, se tuvo en cuenta que los artículos tuvieran una antigüedad, salvo en casos concretos, de 5 años, es decir, la horquilla empleada se encontraba de 2018 a 2023. Las excepciones sobre la antigüedad de los mismos fueron debidas a la importancia histórica. Los idiomas de los artículos incluidos en la revisión son el español y el inglés. Y el factor de impacto requerido en los estudios fue de mínimo uno con cinco. Por otro lado, entre los criterios de exclusión se encuentran, aquellos que no contribuyen a conocer el objetivo sobre la valorización alimentaria del tomate, estudios no válidos por un mal análisis estadístico, erróneo diseño de ejecución y aquellos anteriores al año 2018 que carezcan de relevancia histórica para ser incluidos (6,9,10,14).

A continuación, se encuentran las bases de datos empleadas en la búsqueda de artículos, documentos y estudios, el orden en el que aparecen va de mayor a menor importancia por su utilización.

1. Pubmed: Como palabras clave empleadas para la búsqueda de artículos, se utilizaron en inglés los términos:

- Valorización del tomate “Tomato valorization”. Con esta búsqueda se adquirió un total de 78 documentos relacionados. Para el cribado de los artículos si se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión establecidos si bien es cierto que como el fin de esta búsqueda era la de encontrar los orígenes de esta parte de la ciencia así como la historia al respecto, tras esta búsqueda se realizó en la bibliografía de los artículos hasta dar con el primer autor. Se seleccionaron por tanto un total de 15 artículos que fueron de utilidad para afrontar el proceso de la revisión bibliográfica.

- Valorización del *Solanum Lycopersium* “*Solanum Lycopersium valorization*” Se encontraron con la búsqueda un total de 38 resultados de los que ayudaron a la redacción del artículo 2 de ellos, aunque en la búsqueda anterior se encontraron artículos que trataban de manera conjunta el tema.

- Desperdicio de tomate “Tomato waste”. Se obtuvieron 352 artículos, de los cuales 4 fueron empleados para realizar la revisión bibliográfica.

2. ScienceDirect: Como palabras clave, se utilizaron en inglés los términos:

- Valorización del tomate “Tomato valorization”: Empleándose del total de 1278 artículos 17.

- Subproductos del tomate “Tomato subproducts”: En la búsqueda se encontraron un total de 54 artículos, 4 de ellos formaron parte del trabajo.

- Biogás del tomate “Biogas from tomato”: De los 1246 artículos encontrados de hicieron uso de 3.
- 3. Scielo: Como palabras clave, se utilizó el siguiente término:
 - Subproductos del tomate: De los 4 resultados obtenidos solo se empleó 1 de ellos para el artículo.
- 4. Internet. Se realizó una búsqueda en Google sobre aspectos del desperdicio alimentario, la economía circular y los proyectos de valorización alimentaria. Se consultaron documentos pertenecientes a asociaciones científicas oficiales en materia salud e industria como es el caso de la FAO. Se utilizaron en estas búsquedas como palabras clave “economía circular” y “valorización alimentaria”. Se seleccionaron 6 publicaciones al respecto, con una de ellas se definieron términos y se completó y se verificó información aportada por artículos y documentos.

Finalmente se emplearon un total de 52 artículos para el trabajo de revisión bibliográfica.

Discusión y conclusiones

La valorización del tomate como alimento del que se extraen carotenoides, CF y pectina, además, de su uso para la formación de biogás puede ser una estrategia importante para la disminución del desperdicio alimentario y tránsito a una economía circular (4,20).

En relación con el uso del *Solanum lycopersicum* como materia prima de la cual extraer licopeno, 12 artículos abordan el tema de manera directa mostrados en la tabla 1. Entre los resultados obtenidos, existe una similitud común, en todos los que han empleado técnicas emergentes, apuestan por el uso de estas como metodología principal para obtener una mayor extracción de licopeno. Se expone como método emergente con necesidad de ser investigado el CO₂ supercrítico (11,31), por sus posibles beneficios en relación a no tener necesidad de hacer uso de disolventes al igual que el HPH (31), el cual no necesita de extracciones posteriores con disolventes que pueden afectar medioambientalmente.

De entre los artículos que valoran la extracción tradicional (12,21,28,29,40), dos de ellos encuentran mayor cantidad de licopeno en la piel del tomate (28,29), mientras que el resto lo extraen de las ramas del tomate o poda de la biomasa (12,40) y de la pasta del tomate más que del orujo (21). En cuanto al método más eficaz para su extracción, no se especifica el porcentaje de pureza ni el disolvente con más efectividad para el proceso.

La diferencia de resultados obtenidos entre los estudios se centra principalmente en el método empleado y la parte del tomate valorizada, observando mayor uso del tomate in situ y del orujo de este para la valorización del licopeno (11,31)

Tabla 1. Valorización para la extracción del licopeno

Estudio	Objetivo	Metodología	Parte valorizada	Parámetros	Resultados
Almeida et al. 2021 (12)	Investigar la valorización de los residuos de la producción de tomate.	Tradicional (disolventes orgánicos)	Tomates rotos, tomate verde y ramas de tomate	SPME y GC/SM de de CF, β -caroteno y licopeno	Se obtuvo una mayor extracción de carotenoides en las ramas de tomate
Górecka et al. 2020 (21)	Conocer el contenido de licopeno en tomates frescos y secos y en orujo de tomate, así como en pasta de tomate en diferentes épocas de cosecha	Tradicional (disolventes orgánicos)	Tomate verde, tomate maduro, pasta de tomate y orujo de tomate	Cromatografía líquida, medidas en mg/100 g dm	Mayor contenido en la pasta de tomate frente a la orujo de tomate independientemente del momento de cosecha
Popescu et al. 2022 (11)	Identificación de fuentes naturales, eficiencia de extracción y evaluación de la actividad antioxidante	CO ₂ supercrítico	Tomate en trozos, pulpa de tomate y semillas de tomate	Matrices de los tomates, los métodos de extracción, los disolventes verdes y los parámetros operativos	La mayor cantidad de licopeno fue extraída de la pulpa del tomate. A 450 bares, 70 °C y 11 kg/h se obtuvieron 016.94 \pm 23.95 mg licopeno/100 g extraídos.
Lazzarini et al. 2022 (28)	Valorizar el orujo de tomate, un subproducto compuesto por piel y semillas, mediante la extracción de carotenoides, especialmente licopeno y β -caroteno	Comparativa de SC*, liofilización y SANT*, además de métodos tradicionales: H-A* comparado con 2 verdes: EA-EL*, M-AL.*	Pieles de tomate, semillas de tomate y orujo de tomate	Extracción con acetato de etilo para medir licopeno y β -caroteno en μ g/g de muestra seca,	La piel de tomate posee más cantidad de licopeno. La manera más eficaz de su extracción es con el uso de EA-EL junto con el SANT.
Añibarro-Ortega et al. 2020(40)	Conocer la composición fenólica y las propiedades bioactivas de los subproductos primarios de la planta del tomate	Etanol con solución de Folin-Ciocalteu y carbonato de sodio, 30 min a 40°C.	Biomasa aérea tras el fin del ciclo de cultivo y masa de la poda	HPLC-DAD-ESI/MS ⁿ para identificar ácidos fenólicos y flavonoides	Mayor cantidad de carotenoides y antioxidantes en la biomasa producida a partir de tejidos de poda
Pataro et al. 2018 (30)	evaluar el PEF en combinación con el escaldado al vapor de frutos de tomate en el procesado del tomate, para aportar, además de una mayor eficiencia energética del proceso de pelado y mejoras en la recuperación de carotenoides	Escaldado junto con PEF y acetona	Piel del tomate	Medición por medio de espectrofotometría a 470nm, 645nm y 662nm	La aplicación del tratamiento combinado aumentó el contenido de carotenoides y el poder (37,9 mg/100 g de peso fresco de cáscaras de tomate).

Coelho et al. 2019 (8)	Optimizar la extracción de BC a partir de subproductos del tomate mediante OH y PEF	Comparativa entre O _H AE y PEF con ayuda de etanol al 70%	Piel del tomate y semillas del tomate	Cantidad de licopeno medida en µg/gFW	O _H AE como mejor técnica para la extracción de licopeno.
Jurić et al. 2019 (31)	Investigar el potencial del procesado HPH de la piel de tomate en agua para la recuperación de compuestos intracelulares y la posibilidad de aprovechar al máximo los subproductos de la industria de transformación del tomate	Comparativa entre HPH, disolventes orgánicos y CO ₂ supercrítico	Piel del tomate	CF medidos en mg GAE/L y licopeno por análisis de espectro UV-Vis (curva con pellet- etil lactato) posterior análisis de los pellets por absorción de licopeno (mg/g)	56.1% de licopeno extraído por medio del HPH y sin necesidad de ningún disolvente orgánico frente a los disolventes orgánicos tradicionales y CO ₂ supercrítico.
Pataro et al. 2020 (26)	Influencia del PEF a diferentes intensidades de campo (E = 1-5 kV/cm) y aportes de energía (WT = 5-10 kJ/kg) sobre el rendimiento de recuperación de licopeno en acetona o lactato de etilo a partir de residuos de cáscaras de tomate industrial.	PEF	Piel del tomate	Tasa de extracción y poder antioxidante por HPLC	Aumento de la extracción de los compuestos bioactivos del tomate
Nagarajan et al. 2020 (25)	Evaluar el potencial de la complejación carotenoide-pectina en orujo de tomate que contiene carotenoides y pectina.	WIHC frente a los métodos tradicionales	Orujo de tomate	Uso de método de complejación y tradicionales medidos en mg de fracciones de carotenoides/100 g de orujo de tomate	La recuperación fue de 9,43 mg de fracciones de carotenoides/100 g de orujo de tomate con WIHC.
Szabo et al. 2019 (29)	Evaluar el contenido en CF y carotenoides de las cáscaras de tomate	Tradicional (disolventes orgánicos)	Piel, semillas y desperdicios generales de la poda en 10 tipos diferentes de tomates	Cantidad de licopeno en mg β-caroteno/100 g DW y los CF en mg/100 g DW	La mayor cantidad de licopeno encontrada en la piel de tomate de un tomate local con 5.31 ± 0.12 mg/100 g.
Nunes et al. 2022 (32)	Utilizar las técnicas no convencionales MAE y PLE para recuperar compuestos bioactivos del orujo de tomate	Comparación entre MAE, PLE y metodologías tradicionales	Orujo de tomate	Cantidad de licopeno medido en µg licopeno/g extracto	La extracción con MAE mostró el mayor contenido de licopeno (59,66 µg licopeno/g extracto recuperación del 66,93% en comparación con una técnica estándar con acetona.

Kehili et al. 2019 (50)	Optimización de la extracción de las pieles del tomate por medio de la maceración	Maceración en aceite de oliva refinado (AOR)	Pieles de tomate	Cantidad de licopeno medido en mg/kg en base seca	99,3% del contenido inicial de licopeno, se extrajo utilizando una relación biomasa/aceite del 2,5% (p/v), a 80°C y 400rpm de agitación durante 45' obteniendo 35mg licopeno/kg AOR
-------------------------	---	--	------------------	---	---

* SC: Secado por calor; SANT: Secado por aire no térmico; H-A: Hexano-acetona; EA-EL: Etil acetato-Etil lactato; M-AL: Metanol-Ácido láctico

Por otro lado, en cuanto a la valorización para la obtención de CF, 10 artículos abordan este tema. Los resultados obtenidos de la valorización del tomate para la extracción de CF pueden observarse en la tabla 2. Las mayores cantidades extraídas han sido encontradas en la piel y pulpa de los tomates (8,29,38–40).

En cuanto a los métodos extractivos empleados, predominan los emergentes frente a los tradicionales, viendo mayores cantidades obtenidas con ellos (31). Los resultados sugieren que el uso de OHAE, HPH y MAE podrían ser la mejor opción para la valorización del tomate y extracción de CF (8,31,41). En el caso de los compuestos fenólicos, uno de los estudios en los que se realiza la extracción tradicional, se cita el metanol al 70% como mejor método extractivo dentro de los existentes (34).

Tabla 2. Valorización para la extracción de los CF

Estudio	Objetivo	Metodología	Parte valorizada	Parámetros	Resultados
Almeida et al. 2021 (12)	Investigar la valorización de los residuos de la producción de tomate.	Tradicional	Tomates rotos, tomate verde y ramas de tomate	SPME y GC/SM de de CF, β-caroteno y licopeno.	Se obtuvo una mayor extracción de CF en el tomate verde y el roto (no apto para consumo inicialmente)
Añibarro-Ortega et al. 2020 (40)	Conocer la composición fenólica y las propiedades bioactivas de los subproductos primarios de la planta del tomate	Etanol con solución de Folin-Ciocalteu y carbonato de sodio, 30 min a 40°C.	Biomasa aérea tras el fin del ciclo de cultivo y masa de la poda	HPLC-DAD-ESI/MS ⁿ para identificar ácidos fenólicos y flavonoides	Mayor cantidad de CF en la biomasa producida a partir de tejidos de poda
Coelho et al. 2019 (8)	Optimizar la extracción de BC a partir de subproductos del tomate mediante OH y PEF	OHAE y PEF con ayuda de etanol al 70%	Piel del tomate y semillas del tomate	Cantidad de licopeno medida en µg/gFW	OHAE como mejor técnica para la extracción de CF.

Jurić et al. 2019 (31)	Investigar el potencial del procesado HPH de la piel de tomate en agua para la recuperación de compuestos intracelulares y la posibilidad de aprovechar al máximo los subproductos de la industria de transformación del tomate	HPH, disolventes orgánicos y CO ₂ supercrítico	Piel del tomate	CF medidos en mg GAE/L y licopeno por análisis de espectro UV-Vis (curva con pellet-etil lactato) posterior análisis de los pellets por absorción de licopeno (mg/g)	32,2 % de CF más extraído por medio del HPH frente a los disolventes orgánicos y CO ₂ supercrítico.
Bao et al. 2020 (37)	Examinar el efecto del HVACP en la microestructura del orujo del tomate y correlacionarla con la extracción de CF	HVACP (Aire, He, Ar y N ₂)	Orujo de tomate	Creación de curva de análisis con espectrofotometría y conversión a mg GAE/gdm	Mayor extracción de CF (aumento 10%) con plasmas de He y N ₂ .
Szabo et al. 2019 (29)	Evaluar el contenido en CF y carotenoides de las cáscaras de tomate	Tradicional (disolventes orgánicos)	Piel, semillas y desperdicios generales de la poda en 10 tipos diferentes de tomates	Cantidad de licopeno en mg β-caroteno/100 g DW y los CF en mg/100 g DW	La mayor cantidad de CF se encontró en la piel de tomate de un tomate comercial híbrido con 155 ± 2 mg/100 g.
Ninčević et al. 2020 (34)	Buscar el aprovechamiento de residuos de piel de tomate para la recuperación simultánea de compuestos de alto valor	Tradicional (disolventes orgánicos)	Piel de tomate seca para la extracción de aagg-pectina y compuestos fenólicos-pectina	Cantidad de CF medidos en mg/100 g, en etanol al 96% y pectinas en g/L	La extracción de la de los CF junto a la pectina hace que no se oxiden, aunque su extracción es menor. El mejor disolvente para su extracción es el etanol al 70%.
Arab et al. 2019 (38)	Desarrollar métodos para extraer compuestos de alto valor comercial	CO ₂ subcrítico	Hojas de tomate	Cantidad de CF medido en mg (GAE) g-1 y de flavonoides en mg Qe g-1	Los CF obtenidos de las hojas de tomate, por la extracción con CO ₂ a alta presión y sin disolventes logró mejoras sustanciales respecto a los métodos tradicionales (contratados con bibliografía).

Solaberrieta et al. 2022 (51)	Optimizar MAE y UAE de compuestos antioxidantes a partir de semillas de tomate utilizando la metodología de superficie de respuesta.	Comparación entre MAE y UAE con ayuda de etanol	Semillas de tomate	Parámetros de extracción MAE y UAE sobre las respuestas de contenido fenólico total (TPC) y actividad antioxidante (DPPH) en mg GAE g TS-1.	Los extractos MAE mostraron valores más altos de CF totales en comparación con los EAU ($1,72 \pm 0,04$ y $1,61 \pm 0,03$ mg GAE g TS-1 para MAE y UAE, respectivamente)
Tranfić Bakić et al. 2019 (39)	Describir MAE como técnica innovadora para el aislamiento de polifenoles a partir de residuos de piel de tomate	MAE con metanol a diferentes tiempos y T ^a (22, 55 y 90°C) (5-10 min)	Piel de tomate	Parámetros de kaemferol-3-O-rutinósido, ácido p-cumárico y derivado del ácido clorogénico para la cuantificación de CF	El tiempo no es un factor significativo en la extracción de los CF, en cuanto a T ^a y metanol: 50% metanol 25 °C; 70% metanol 55 °C o 50% metanol 90 °C para una mayor extracción.

* Identificación de compuestos volátiles mediante microextracción en fase sólida (SPME) y cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS)

Atendiendo a la extracción de pectina del tomate, el presente artículo se centra en cuatro estudios mostrados en la tabla 3. Tres de los artículos (22,34,34) sugieren que las técnicas innovadoras son más eficaces a la hora de extraer los compuestos, aunque uno de los artículos (25) no observa diferencias significativas entre los tradicionales y el WIHC en concreto.

Como técnicas emergentes más eficaces se ensalzan el UAME (36) y el HPH (22). La extracción de la pectina por su parte es extraída en la mitad de los artículos de la piel del tomate (34,36) y la otra mitad por medio del orujo del tomate (22,25). En uno de los estudios revisado incluso se expone la similar recuperación de pectina con WIHC y los métodos tradicionales (25).

Tabla 3. Valorización para la extracción de la pectina

Por último, la valorización para la obtención de biocombustibles, para el

Estudio	Objetivo	Metodología	Parte valorizada	Parámetros	Resultados
Sengar et al. 2020 (36)	Disminuir la huella de carbono a través de la extracción de pectina de la piel del tomate	Comparación entre 5 técnicas: UAE, MAE, O _H A _E , UAME UAO _H E	Piel del tomate	Cantidad de pectina en g/kg de pectina, por medio del ácido galacturónico	UAME mejor tecnología en términos de rendimiento y calidad de pectina en comparación con otras tecnologías.
Ninčević et al. 2020 (34)	Buscar el aprovechamiento de los residuos de la piel del tomate para la recuperación simultánea de compuestos de alto valor	Tradicional (disolventes orgánicos)	Piel de tomate seca	Cantidad de CF medidos en mg/100 g, en etanol al 96% y pectinas en g/L	La extracción de la pectina-aagg o CF-pectina ayuda a que estos no sufran oxidaciones
Pirozzi et al. 2022 (22)	Lograr el aislamiento de celulosa para la valorización de los compuestos de valor añadido contenidos en la biomasa	HPH con hidrólisis ácida frente a extracción tradicional con acetona	Orujo de tomate	Celulosa y pectina medida en mg _{GAE} /g _D M	HPH promovió un aumento de la extracción de un 9%. Incluso se vio extraída sin necesidad del disolvente.
Nagarajan et al. 2020 (25)	Evaluar el potencial de la complejación carotenoides-pectina en orujo de tomate que contiene carotenoides y pectina.	WIHC frente a los métodos tradicionales	Orujo de tomate	Uso de método de complejación y tradicionales medidos en mg de fracciones de carotenoides/100 g de orujo de tomate	La recuperación fue de pectina-carotenoides tradicional frente a la WIHC es similar

artículo se tuvieron en cuenta siete estudios mostrados en la tabla 4. La mayor parte de los estudios hicieron uso del orujo del tomate (45,52) o de mezcla entre tomate y otros compuestos como estiércol de animales y residuos de otros alimentos (7,46,47). De los siete estudios, dos de ellos realizaron extracciones previas para la valorización del licopeno y otros compuestos bioactivos (12,44).

De entre las mezclas de compuestos para la formación de biogás, la piedra pómez de olivo (OP), el estiércol de oveja (SM), el rastrojo de maíz y el estiércol de leche son los que mayor de producción de biogás dan (7,46). Por su parte, entre las metodologías emergentes estudiadas el UAE posee especial relevancia (47,52).

Tabla 4. Valorización para la formación de biocombustibles

Estudio	Objetivo	Metodología	Parte valorizada	Parámetros	Resultados
Almeida et al. 2021 (12)	Extracción para formación de biogás tras la valorización de otros compuestos bioactivos	Tradicional	Tomates rotos, tomate verde y ramas de tomate	SPME y GC/SM de de CF, β -caroteno y licopeno	Se obtuvo una mayor extracción de metanol en los tomates verdes y rotos, con una cantidad final aportada de 232–285 mL CH ₄ /g
Tabrika et al. 2021 (7)	DA directa (sin valorización previa de otros compuestos)	Tradicional	Mezcla de tomate con: OP, SM, estiércol de pollo (CM) y serrín.	Mediciones de concentraciones de carbono tipo ácido húmico (CHA) y carbono tipo ácido fúlvico (CFA)	SM y OP constituyen las materias primas más adecuadas para el compostaje de residuos de tomate.
Scaglia et al. 2020 (44)	Valorización previa del licopeno por CO ₂ supercrítico y posterior DA	CO ₂ supercrítico	Cáscara de tomate y semillas de tomate	Tecnología de extracción supercrítica de CO ₂ junto con digestión anaerobia, en % de biodegradabilidad	El CO ₂ supercrítico actúa de manera positiva para la degradación previa de la fibra y su posterior DA que da lugar a energía (mejor que el maíz—usado actualmente para dar biogás)
Hijosa-Valsero et al. 2019 (45)	Valorización directa por doce cepas diferentes de bacterias con fermentación acetona-butanol-etanol-isopropanol (ABEI)	Tradicional	Orujo de tomate	Mediciones de butanol e isopropanol en g/L	<i>Kluyveromyces marxianus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Ethanol Red®, <i>S. cerevisiae</i> Hércules y <i>Lachancea thermotolerans</i> produjeron 20,1-21,7 g/L de etanol. Según estos resultados, el orujo de tomate podría ser una materia prima interesante para las biorrefinerías ABEI.
Mahmoodi-eshkaftaki et al. 2022 (47)	DA junto a un pretratamiento de UAE a diferentes potencias y tiempos	UAE	Residuos de tomate y estiércol de vaca	Medidas de hidrógeno y metano, a partir de los mg/g generados de sólidos volátiles, carbohidratos y sólidos totales	El UAE de 197,21 W, 21,47 min para las mezclas con altas cantidades de residuos de tomate (>90 %) llevaron a producir Bio-H ₂ > 18 %vol y Bio-CH ₄ > 2 %vol.

Giroto et al. 2021 (52)	DA directa con pretratamiento de UAE, sin extracción de biocompuestos	UAE	Orujo de tomate	Producción de metano en MJ/kg de sólido	El aumento de la producción de metano no fue lo suficientemente elevado como para compensar las necesidades de electricidad de la UAE
Li et al. 2020 (46)	DA directa (sin valorización previa de otros compuestos)	Tradicional	Piel del tomate junto con maíz o estiércol lechero	Cantidad de metano en L/kg de peso sólido	La producción neta de energía se logró con la mezcla de 24% rastrojo de maíz, 36% estiércol de leche y 40% residuos de tomate: formación 379,1 L/kg VS _{alimentación} de metano

Atendiendo al objetivo general del artículo, propiciar si existen diferencias significativas entre los distintos métodos de valorización en el aprovechamiento de los subproductos del tomate, se puede concluir que la mayor diferencia se encuentra en los métodos tradicionales frente a los emergentes. La mayor parte de los métodos tradicionales siguen siendo los más rentables en el plano económico, pero esto no ocurre con la parte más ecológica, pues suelen generar mayores cantidades de compuestos dañinos para el medio ambiente. Además, las metodologías más nuevas tienen la capacidad, en general, de aumentar la extracción de los compuestos bioactivos del alimento.

De entre las metodologías emergentes, destacan el PEF, los MAE, UAE y CO₂ supercrítico como pretratamiento previo necesario a la extracción. Son los procesos más estudiados de entre todos los existentes actualmente. La razones principales son la mayor rentabilidad económica y la mejor extracción de las moléculas objetivo. Entre todos los métodos de utilización de los subproductos, es necesario recalcar las diferencias existentes no solo en la utilización de los mismos, sino en la parte valorizada y en las medidas empleadas para la cuantificación del subproducto conseguido, lo que hace difícil la comparación entre los estudios.

Como se ha expuesto a lo largo del trabajo, los subproductos del tomate tienen muchas aplicaciones interesantes y sostenibles. El hecho de que los subproductos del tomate contienen altos niveles de compuestos antiinflamatorios y antioxidantes muestra un potencial que suscita interés para seguir investigando. Poner el foco en nuevas propuestas con el objetivo de llegar a conseguir la optimización de este alimento. Es importante señalar que aún no se dispone de muchos estudios que demuestran la eficacia de estas aplicaciones innovadoras en la práctica.

Hasta la fecha, según los estudios, no existe ningún método de extracción que sea más viable económicamente que la producción sintética o extracción tradicional, aunque según las conclusiones a las que se llegan en ellos, se está más cerca de lograrlo.

Agradecimientos

A mis padres y a mi hermana, por ser ejemplo de superación y esfuerzo diario.

Referencias

1. FAO, editor. Moving forward on food loss and waste reduction. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2019. 156 p. (The state of food and agriculture).
2. Leong YK, Chang JS. Valorization of fruit wastes for circular bioeconomy: Current advances, challenges, and opportunities. *Bioresour Technol.* 1 de septiembre de 2022;359:127459.
3. Trombino S, Cassano R, Procopio D, Di Gioia ML, Barone E. Valorization of Tomato Waste as a Source of Carotenoids. *Mol Basel Switz.* 20 de agosto de 2021;26(16):5062.
4. Eslami E, Carpentieri S, Pataro G, Ferrari G. A Comprehensive Overview of Tomato Processing By-Product Valorization by Conventional Methods versus Emerging Technologies. *Foods Basel Switz.* 29 de diciembre de 2022;12(1):166.
5. Cámara Hurtado M. Productos, extractos y subproductos del tomate como nuevos ingredientes alimentarios [Internet]. [citado 7 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ucm.es/otri/complutransfer-productos-extractos-y-subproductos-del-tomate-como-nuevos-ingredientes-alimentarios>
6. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO). España Circular 2030 [Internet]. Catálogo de Publicaciones de la Administración General del Estado; 2023. Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/economia-circular/espanacircular2030_def1_tcm30-509532_mod_tcm30-509532.pdf
7. Tabrika I, Mayad EH, Furze JN, Zaafrani M, Azim K. Optimization of tomato waste composting with integration of organic feedstock. *Environ Sci Pollut Res Int.* diciembre de 2021;28(45):64140-9.
8. Coelho M, Pereira R, Rodrigues AS, Teixeira JA, Pintado ME. Extraction of tomato by-products' bioactive compounds using ohmic technology. *Food Bioprod Process.* 1 de septiembre de 2019;117:329-39.
9. Esparza I, Jiménez-Moreno N, Bimbela F, Ancín-Azpilicueta C, Gandía LM. Fruit and vegetable waste management: Conventional and emerging approaches. *J Environ Manage.* 1 de julio de 2020;265:110510.
10. Coelho MC, Rodrigues AS, Teixeira JA, Pintado ME. Integral valorisation of tomato by-products towards bioactive compounds recovery: Human health benefits. *Food Chem.* 1 de junio de 2023;410:135319.
11. Popescu M, Iancu P, Plesu V, Todasca MC, Isopencu GO, Bildea CS. Valuable Natural Antioxidant Products Recovered from Tomatoes by Green Extraction. *Mol Basel Switz.* 29 de junio de 2022;27(13):4191.
12. Almeida PV, Rodrigues RP, Gaspar MC, Braga MEM, Quina MJ. Integrated management of residues from tomato production: Recovery of value-added compounds and biogas production in the biorefinery context. *J Environ Manage.* 1 de diciembre de 2021;299:113505.
13. Liadakis G, Katsouli M, Chanioti S, Giannou V, Tzia C. Identification, quantification, and characterization of tomato processing by-products. En: Jeguirim M, Zorpas A, editores. *Tomato Processing by-Products* [Internet]. Academic Press; 2022 [citado 30 de marzo de 2023]. p. 1-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128228661000041>

14. Cabo Domínguez CM, Rodríguez Moratinos AB, Garrido Álvarez M. Valorización de subproductos de la agroindustria para una economía verde y circular. Universidad de Extremadura [Internet]. 2020; Disponible en: <https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/11732/1/978-84-09-26056-0.pdf>
15. Gurri A, Aguiló-Aguayo I, Abadias M, Echeverría G, Bobo G, Vilanova L, et al. Valorización de los desperdicios de la producción y procesado de tomate, aceituna, patata y cereales. Interempresas [Internet]. 14 de abril de 2021 [citado 25 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://www.interempresas.net/Horticola/Articulos/315961-Valorizacion-desperdicios-produccion-procesado-tomate-aceituna-patata-cereales.html>
16. Saba B, Bharathidasan AK, Ezeji TC, Cornish K. Characterization and potential valorization of industrial food processing wastes. *Sci Total Environ*. 10 de abril de 2023;868:161550.
17. Rodríguez-Valdés A, Florido-Bacallao M, Dueñas-Hurtado F, Muñoz-Calvo LJ, Hanson P, Álvarez-Gil M. CARACTERIZACIÓN MORFOAGRONÓMICA EN LÍNEAS DE TOMATE (*Solanum lycopersicum* L.) CON RESISTENCIA A BEGOMOVIRUS. *Cultiv Trop*. 2017;38(2):70-9.
18. Laranjeira T, Costa A, Faria-Silva C, Ribeiro D, de Oliveira JMPF, Simões S, et al. Sustainable Valorization of Tomato By-Products to Obtain Bioactive Compounds: Their Potential in Inflammation and Cancer Management. *Mol Basel Switz*. 4 de marzo de 2022;27(5):1701.
19. Ibrahim M, Labaki M. Extraction and formulation of valuable components from tomato processing by-products. En: Jeguirim M, Zorpas A, editores. *Tomato Processing by-Products* [Internet]. Academic Press; 2022 [citado 30 de marzo de 2023]. p. 77-116. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128228661000090>
20. Szabo K, Cătoi AF, Vodnar DC. Bioactive Compounds Extracted from Tomato Processing by-Products as a Source of Valuable Nutrients. *Plant Foods Hum Nutr Dordr Neth*. diciembre de 2018;73(4):268-77.
21. Górecka D, Wawrzyniak A, Jędrusek-Golińska A, Dziedzic K, Hamułka J, Kowalczewski PŁ, et al. Lycopene in tomatoes and tomato products. *Open Chem*. 2020;18(1):752.
22. Pirozzi A, Ferrari G, Donsì F. Cellulose Isolation from Tomato Pomace Pretreated by High-Pressure Homogenization. *Foods Basel Switz*. 19 de enero de 2022;11(3):266.
23. Awasthi MK, Harirchi S, Sar T, Vs V, Rajendran K, Gómez-García R, et al. Myco-biorefinery approaches for food waste valorization: Present status and future prospects. *Bioresour Technol*. 1 de septiembre de 2022;360:127592.
24. Soto MDS, Zorpas AA, Pedreño JN, Lucas IG. Vermicomposting of tomato wastes. En: Jeguirim M, Zorpas A, editores. *Tomato Processing by-Products* [Internet]. Academic Press; 2022 [citado 30 de marzo de 2023]. p. 201-30. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128228661000107>
25. Nagarajan J, Pui Kay H, Krishnamurthy NP, Ramakrishnan NR, Aldawoud TMS, Galanakis CM, et al. Extraction of Carotenoids from Tomato Pomace via Water-Induced Hydrocolloidal Complexation. *Biomolecules*. 9 de julio de 2020;10(7):1019.
26. Pataro G, Carullo D, Falcone M, Ferrari G. Recovery of lycopene from industrially derived tomato processing by-products by pulsed electric fields-assisted extraction. *Innov Food Sci Emerg Technol*. 1 de julio de 2020;63:102369.

27. Andreou V, Dimopoulos G, Dermesonlouoglou E, Taoukis P. Application of pulsed electric fields to improve product yield and waste valorization in industrial tomato processing. *J Food Eng.* 1 de abril de 2020;270:109778.
28. Lazzarini C, Casadei E, Valli E, Tura M, Ragni L, Bendini A, et al. Sustainable Drying and Green Deep Eutectic Extraction of Carotenoids from Tomato Pomace. *Foods Basel Switz.* 30 de enero de 2022;11(3):405.
29. Szabo K, Diaconeasa Z, Cătoi AF, Vodnar DC. Screening of Ten Tomato Varieties Processing Waste for Bioactive Components and Their Related Antioxidant and Antimicrobial Activities. *Antioxidants.* agosto de 2019;8(8):292.
30. Pataro G, Carullo D, Bakar Siddique MA, Falcone M, Donsì F, Ferrari G. Improved extractability of carotenoids from tomato peels as side benefits of PEF treatment of tomato fruit for more energy-efficient steam-assisted peeling. *J Food Eng.* 1 de septiembre de 2018;233:65-73.
31. Jurić S, Ferrari G, Velikov KP, Donsì F. High-pressure homogenization treatment to recover bioactive compounds from tomato peels. *J Food Eng.* 1 de diciembre de 2019;262:170-80.
32. Nunes Chada PS, Santos PH, Rodrigues LGG, Goulart GAS, Azevedo dos Santos JD, Maraschin M, et al. Non-conventional techniques for the extraction of antioxidant compounds and lycopene from industrial tomato pomace (*Solanum lycopersicum* L.) using spouted bed drying as a pre-treatment. *Food Chem X.* 30 de marzo de 2022;13:100237.
33. Petrotos K, Gerasopoulos K. Sustainable use of tomato pomace for the production of high added value food, feed, and nutraceutical products. En: Iulianelli A, Cassano A, Conidi C, Petrotos K, editores. *Membrane Engineering in the Circular Economy* [Internet]. Elsevier; 2022 [citado 6 de febrero de 2023]. p. 315-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323852531000149>
34. Ninčević Grassino A, Djaković S, Bosiljkov T, Halambek J, Zorić Z, Dragović-Uzelac V, et al. Valorisation of Tomato Peel Waste as a Sustainable Source for Pectin, Polyphenols and Fatty Acids Recovery Using Sequential Extraction. *Waste Biomass Valorization.* 1 de septiembre de 2020;11(9):4593-611.
35. Madia VN, De Vita D, Ialongo D, Tudino V, De Leo A, Scipione L, et al. Recent Advances in Recovery of Lycopene from Tomato Waste: A Potent Antioxidant with Endless Benefits. *Mol Basel Switz.* 26 de julio de 2021;26(15):4495.
36. Sengar AS, Rawson A, Muthiah M, Kalakandan SK. Comparison of different ultrasound assisted extraction techniques for pectin from tomato processing waste. *Ultrason Sonochem.* 1 de marzo de 2020;61:104812.
37. Bao Y, Reddivari L, Huang JY. Development of cold plasma pretreatment for improving phenolics extractability from tomato pomace. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 1 de octubre de 2020;65:102445.
38. Arab M, Bahramian B, Schindeler A, Valtchev P, Dehghani F, McConchie R. Extraction of phytochemicals from tomato leaf waste using subcritical carbon dioxide. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 1 de octubre de 2019;57:102204.
39. Bakić MT, Pedisić S, Zorić Z, Dragović-Uzelac V, Grassino AN. Effect of Microwave-Assisted Extraction on Polyphenols Recovery from Tomato Peel Waste. *Acta Chim Slov.* 13 de junio de 2019;66(2):367-77.
40. Añibarro-Ortega M, Pinela J, Ćirić A, Martins V, Rocha F, Soković MD, et al. Valorisation of table tomato crop by-products: Phenolic profiles and in vitro antioxidant and antimicrobial activities. *Food Bioprod Process.* 1 de noviembre de 2020;124:307-19.

41. Solaberrieta I, Mellinas C, Jiménez A, Garrigós MC. Recovery of Antioxidants from Tomato Seed Industrial Wastes by Microwave-Assisted and Ultrasound-Assisted Extraction. *Foods Basel Switz.* 3 de octubre de 2022;11(19):3068.
42. Selvaggi R, Valenti F, Pecorino B, Porto SMC. Assessment of Tomato Peels Suitable for Producing Biomethane within the Context of Circular Economy: A GIS-Based Model Analysis. *Sustainability.* enero de 2021;13(10):5559.
43. Mishra A, Kumar M, Bolan NS, Kapley A, Kumar R, Singh L. Multidimensional approaches of biogas production and up-gradation: Opportunities and challenges. *Bioresour Technol.* 1 de octubre de 2021;338:125514.
44. Scaglia B, D'Incecco P, Squillace P, Dell'Orto M, De Nisi P, Pellegrino L, et al. Development of a tomato pomace biorefinery based on a CO₂-supercritical extraction process for the production of a high value lycopene product, bioenergy and digestate. *J Clean Prod.* 10 de enero de 2020;243:118650.
45. Hijosa-Valsero M, Garita-Cambronero J, Paniagua-García AI, Díez-Antolínez R. Tomato Waste from Processing Industries as a Feedstock for Biofuel Production. *BioEnergy Res.* 1 de diciembre de 2019;12(4):1000-11.
46. Li Y, Xu F, Li Y, Lu J, Li S, Shah A, et al. Reactor performance and energy analysis of solid state anaerobic co-digestion of dairy manure with corn stover and tomato residues. *Waste Manag.* 1 de marzo de 2018;73:130-9.
47. Mahmoodi-Eshkaftaki M, Ghani A. An efficient process for improvement of biohydrogen and biomethane production from tomato waste: Inhibitory effects of ultrasonic pretreatment. *Fuel.* 15 de noviembre de 2022;328:125273.
48. Szilágyi Á, Bodor A, Tolvai N, Kovács KL, Bodai L, Wirth R, et al. A comparative analysis of biogas production from tomato bio-waste in mesophilic batch and continuous anaerobic digestion systems. *PLOS ONE.* 17 de marzo de 2021;16(3):e0248654.
49. Azabou S, Louati I, Ben Taheur F, Nasri M, Mechichi T. Towards sustainable management of tomato pomace through the recovery of valuable compounds and sequential production of low-cost biosorbent. *Environ Sci Pollut Res Int.* noviembre de 2020;27(31):39402-12.
50. Kehili M, Sayadi S, Frikha F, Zammel A, Allouche N. Optimization of lycopene extraction from tomato peels industrial by-product using maceration in refined olive oil. *Food Bioprod Process.* 1 de septiembre de 2019;117:321-8.
51. Solaberrieta I, Mellinas C, Jiménez A, Garrigós MC. Recovery of Antioxidants from Tomato Seed Industrial Wastes by Microwave-Assisted and Ultrasound-Assisted Extraction. *Foods.* enero de 2022;11(19):3068.
52. Girotto F, Lavagnolo MC, Acar G, Piazza L. Bio-methane production from tomato pomace: preliminary evaluation of process intensification through ultrasound pre-treatment. *J Mater Cycles Waste Manag.* 1 de enero de 2021;23(1):416-22

El papel de la crononutrición en la pérdida de peso **The role of chrononutrition in weight loss**

Álvaro Lasarte García

Universidad Europea del Atlántico, España (lasarte@gmail.com) (<https://orcid.org/0009-0002-7256-510X>)

Información del manuscrito:

Recibido/Received: 14/03/24

Revisado/Reviewed: 26/04/24

Aceptado/Accepted: 29/05/24

RESUMEN

Palabras clave: número de comidas, frecuencia de comidas, horario y ayuno intermitente

Los relojes circadianos están muy relacionados con la nutrición. La cantidad de comidas, el horario en el que se realizan y otros parámetros parece ser que puede influir en el peso y metabolismo de una persona. El objetivo de este estudio es recopilar evidencia científica de que los ritmos circadianos tienen influencia en la pérdida de peso. Se trata de una revisión bibliográfica. Se utilizaron 56 referencias. Siendo Pubmed la base de datos más utilizada seguido de Google académico. La discusión de los estudios encontrados se ha separado en: frecuencia de comidas, horario de comidas y ayuno intermitente. Con respecto al horario de las comidas, la mayor parte de los estudios coinciden en una mayor ingesta durante la mañana. Respecto al número de comidas hay mayor controversia por lo que tiene que haber mayor investigación. Por último, el ayuno intermitente, depende que grupo de personas parece funcionar muy bien. Tras haber hecho un profundo estudio, se llega a la conclusión de la relación de los ciclos circadianos con el peso corporal. Aun así, se necesita mayor investigación con estudios clínicos adecuados. Lo primero, antes de realizar algún cambio brusco en la dieta, sería recomendable atender a un profesional para tener un seguimiento de lo realizado.

ABSTRACT

Keywords: number of meals, frequency, schedule and intermittent fasting

Circadian clocks and nutrition are closely related. The number of meals, the timing of consumption, and other factors can influence a person's weight and metabolism. The aim of this study is to gather scientific evidence that supports the idea that circadian rhythms affect weight loss. This is a bibliographic review that utilizes 56 references, with Pubmed being the most frequently used database, followed by Google Academic. The review discussion is divided into three categories: meal frequency, meal schedule, and intermittent fasting. Most studies agree that a greater intake of food should be consumed in the morning, but it's essential to note that the type of meals consumed during this time is also crucial for weight loss. Regarding the number of meals, there is more disagreement, so more research is needed. Finally, intermittent

fasting appears to be effective for certain groups of people. After conducting a thorough study, we have concluded that there is a correlation between circadian cycles and body weight. However, further research with appropriate clinical studies is needed. It is advisable to consult a professional before making any sudden changes to your diet.

Introducción

La crononutrición es un tema muy controversial hoy en día. La crononutrición es un concepto directamente relacionado con el metabolismo, la función pancreática y la secreción hormonal (1). El horario en el que realizamos las comidas, el número y la secuencia de comidas tienen un papel muy importante a nivel fisiológico y hormonal.

Últimas investigaciones sugieren que los procesos metabólicos presentan ritmicidad circadiana (2). ¿Qué son los ritmos circadianos? Son los cambios físicos, mentales y conductuales que siguen un ciclo de 24 horas. Estos procesos naturales responden, principalmente, a la luz y oscuridad y afectan a la mayoría de los seres vivos.

Los ritmos circadianos pueden afectar mediante: liberación de hormonas, regulación de la temperatura y regulación de hábitos alimentarios y digestión. Un aspecto muy importante es el papel de los ritmos circadianos en los patrones de sueño. Este está regulado por el Núcleo supraquiasmático (NSQ), el cual se dice que es el núcleo central (3).

El cronotipo se distingue según los ritmos circadianos del individuo (horarios, hábitos de sueño, actividad física etc)

Se pueden encontrar diversos cronotipos según la persona:

Dependiendo de la fuente bibliográfica clasifican los cronotipos algo distinto. La manera más directa y sencilla de clasificarlo sería:

Cronotipo matutino. Personas con un nivel cognitivo muy alto por la mañana y que a disminuyendo a lo largo del día

Vespertinos. Sus funciones cognitivas son muy altas por la tarde-noche, por lo que suelen acostarse tarde y levantarse tarde.

Cronotipo intermedio. No existe predilección ni para por la mañana ni para por la tarde-noche.

Como se ha mencionado, es un tema que se está estudiando con frecuencia en los últimos años, sobre todo en la influencia en la salud con respecto a la variación en el peso. Hay estudios (5) que apoyan un aumento de peso y obesidad con un desayuno inadecuado, comparándolo con la metabolización de los lípidos. Así como también se han visto cambios en el metabolismo de algunas macromoléculas como es el caso de los lípidos. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se elevan durante la noche por lo que la respuesta posprandial después de una comida nocturna se incrementa con respecto a una ingestión durante el día. Por lo que se podría decir que hay genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y con los ritmos circadianos. Estudios como el de Watanabe et al (6) demostraron que las personas que duermen poco (menos de 7 horas al día), aumentaban la producción de ghrelina (aumento del apetito) y suprimen la leptina (hormona encargada en la regulación del apetito y termogénesis) por lo que se producía un aumento de la ingesta y con ello un aumento del IMC del paciente.

El horario, el número de comidas y el ayuno intermitente es un determinante crítico de la salud metabólica. La mejora de la educación del paciente y la concienciación de que el momento de comer conlleva implicaciones metabólicas deberían formar parte de herramientas a disposición de los profesionales sanitarios en la lucha contra la actual epidemia de obesidad. La obesidad y el aumento de peso son un inconveniente de salud

mundial ahora mismo en el planeta. Los datos de prevalencia de obesidad aumentan notoriamente y por lo tanto hay que poner remedio a este problema de salud pública. La OMS (Organización mundial de la Salud, ha publicado unos datos estadísticos relevantes y preocupantes. Desde 1975, la obesidad ha se ha triplicado y en 2016 más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso u obesidad (7), dato que sigue aumentando en la actualidad

En España, el 45,2% de los niños y las niñas de entre 6 y 9 años tienen sobrepeso u obesidad según el proyecto ALADINO (8).

Dentro de las estrategias para la pérdida de peso, se han visto algunas intervenciones que en principio no tendría que ser necesario tratamiento farmacológico, que sería el control en el manejo alimentario y la actividad física. En cuanto al ámbito puramente alimentario, es trabajo de la persona el hecho de cuidarse con la alimentación, aunque las autoridades de cada país o región pueden ayudar mediante etiquetados, regulación de publicidad entre otras opciones. Si es necesario, la ayuda de un dietista nutricionista puede ser muy útil para guiar al paciente y educar nutricionalmente.

Por otro lado, en cuanto al ejercicio físico, nos vamos a guiar por las recomendaciones de la OMS (12), que ha dividido según edad el tiempo estimado de actividad física mínimo necesario para obtener un estado adecuado de salud. (Son recomendaciones generales, para personas con un nivel de salud normal, sin afecciones o enfermedades)

La pérdida de peso muchas veces no proviene de una manera intencionada por parte de la persona, sino que múltiples factores pueden estar involucrados, y que en múltiples ocasiones no se produce de manera intencionada.

Sin embargo, las causas (10) pueden ser bastante diversas para que se produzca una pérdida de peso, como son:

- Tumores del aparato digestivo. Los más comunes son los de páncreas e hígado, produciendo un menor consumo de alimentos y conllevando a una pérdida de peso.
- El cáncer de pulmón.
- La diabetes mellitus, sobre todo de aparición repentina, debido a problemas de resistencia a la insulina y problemas glucolíticos (relacionados con la glucosa)
- Hipertiroidismo.
- La depresión y enfermedades mentales. Suele haber una disminución de la ingesta, y con ello se produce una disminución de la ingesta.

La crononutrición, ciencia que estudia el efecto de la alimentación sobre nuestro sistema circadiano, y la pérdida de peso, son 2 conceptos que se están estudiando en profundidad estos últimos años, por su posible importancia para una mejora del estado de salud. El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es comprobar si realmente factores como el horario de comidas, la frecuencia, o el ayuno a determinadas horas repercute en la pérdida de peso.

Objetivos.

OBJETIVO GENERAL

Recopilar evidencia científica para ver si los ritmos circadianos tienen influencia en la pérdida de peso

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer la relación del horario y número de comidas con la pérdida de peso

Determinar la efectividad de seguir correctamente los ritmos circadianos
Ver si distintos patrones de alimentación (ayuno intermitente, alimentación con restricción de tiempo), son eficaces en la pérdida de peso.

Método

En esta revisión bibliográfica se realiza un estudio sobre la crononutrición y la pérdida de peso. Como bases de datos se utilizaron principalmente PubMed y Google Académico.

La búsqueda incluye investigaciones que estudian tanto la relación de los relojes circadianos y la alimentación con la pérdida de peso beneficiosa como perjudicial de estas. Se ha intentado priorizar la búsqueda de ensayos clínicos sobre los demás tipos de estudios. Aunque también se ha recurrido a metaanálisis, estudios observacionales y demás.

Se han empleado unos criterios de inclusión y exclusión específicos: En cuanto a criterios de inclusión:

Artículos que provengan de revistas indexadas, revistas con un factor de impacto > 1,5 años máximo de investigación, artículos mayoritariamente en inglés (75%) y el resto en español (25%).

En cuanto a los criterios de exclusión:

Títulos que no se relacionen con el tema a estudiar, estudios con muestras insignificantes o no representativas. En multitud de ocasiones, el título puede parecer oportuno, pero luego el contenido no es adecuado y viceversa.

La búsqueda de artículos comenzó en junio de 2023 y terminó en agosto de 2023. Las bases de datos utilizadas fueron:

-Pubmed. Las palabras clave se utilizaron en título y resumen. Se utilizó el operador booleano "and". Junto con Google académico fueron las bases más utilizadas. Se utilizaron alrededor de 35 artículos de esta plataforma.

-Sciencedirect. Las palabras clave se utilizaron en título y resumen. Se utilizó el operador booleano "and". Alrededor de 10 artículos utilizados.

-Otras fuentes:

- Internet. Realizada una búsqueda sobre todo para definiciones para dar cifras y números. En la parte de la introducción es donde además se han utilizado estas páginas. Alrededor de 7 artículos (P,ej, Instituto Nacional de Melatonina, OMS, ONU...)

Tabla 1. Metodología del trabajo. Elaboración propia

Parte del trabajo	Estrategia de búsqueda	Número de artículos utilizados	Número de artículos encontrados	Bases de Datos y otras fuentes utilizadas
Introducción	Pérdida de peso	15	45	Google académico, Pubmed y fuentes de internet

Frecuencia de comidas	Frecuencia de comidas y pérdida de peso. Se utilizó el booleano “and” Filtro: Ensayos clínicos principalmente y 5 años de antigüedad	4	140	Pubmed
Horario de comidas	Pérdida de peso y horario de comidas. Se utilizó el booleano “and”. Filtro: Ensayos clínicos principalmente y 5 años de antigüedad	6	167	Pubmed
Ayuno intermitente	Pérdida de peso y horario de comidas. Se utilizó el booleano “and”. Filtro: Ensayos clínicos principalmente y 5 años de antigüedad	6	210	Pubmed

Resultados y Discusión

Frecuencia, horario y ayuno intermitente

Tabla 2. Tabla sobre el horario de las comidas y la pérdida de peso. Elaboración propia

Autores	Tipo de estudio	Eficacia pérdida de peso
Ruge T et al (13)	Es un estudio observacional. Se utilizó una encuesta de hábitos alimentarios a 1504 personas de más de 18 años, de esta manera se exploraban los horarios y lugares en los que se comía	Según los resultados de este estudio, las personas que realizaban más tarde las comidas tenían un mayor peso e IMC
Garaulet M al (14)	Ensayo clínico aleatorizado que estudia la efectividad de la pérdida de peso en 420 individuos. 51% de los sujetos comían temprano y 41% tarde. Se estudió la ingesta, gasto de energía, hormonas del apetito, etc.	Los comedores tardíos perdieron menos peso y mostraron una tasa de pérdida de peso mucho más lenta P(=0,002) (Limitación de tiempo corto)

Purslow LR et al (15)	6764 hombres y mujeres de 40 a 75 años al inicio del estudio, se hizo un seguimiento diario de alimentos durante 2 años y se realizaron mediciones objetivas de peso y altura al inicio y al final del proyecto	El IMC más bajo lo tenían las personas que consumían más cantidad de comida en el desayuno y su peso aumentaba mucho menos que los que no desayunaban
Sievert K et al (16)	Revisión y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios publicados entre 1990 y enero de 2018. De los 13 ensayos examinados, 7 examinaron el efecto de desayunar en el cambio de peso	Pequeña diferencia en el peso que favoreció a los pacientes que se saltaron el desayuno y comieron a horas más tardías. (Intervalo confianza 95% 0,007 a 0,82)
McCrorry MA et al (17)	Revisión de 3 estudios de literatura científica	No ven un efecto claro en la pérdida de peso en función del horario de las comidas

La mayoría de los estudios evidencian un resultado satisfactorio cuando las comidas se realizaban mayoritariamente en las primeras horas del día (hasta las 15h aproximadamente) (13-15)

Sin embargo, no todos los estudios fueron así, no vieron diferencias significativas en cuanto a la diferencia de peso dependiendo de la hora de la ingesta (16,17).

No hay una certeza de por qué es mejor comer a primeras horas del día. Hay hipótesis de un posible enlentecimiento del metabolismo al comer a horas tardías. Respondiendo en base a la relación de los ritmos circadianos y la pérdida de peso, parece ser que puede deberse a la producción de grelina (hormona orexígena) según investigaciones (13,15,17).

La regulación de la ingesta alimentaria y el balance energético constituye un proceso complejo y es posible gracias a muchas señales endocrinas por las que las variables a tener en cuenta son muy diversas.

La gran mayoría de estudios mencionados son ensayos, ya que son la mejor manera de comprobar teorías científicas, la prueba empírica. Metaanálisis, están mencionado por su calidad científica en las revistas, aunque tienen severas limitaciones. El número de estudios analizados son algo escasos, por lo que autores se quejan de la falta de ensayos clínicos para evidenciar o sacar en claro su efecto (16,17,) además de que los estudios que se mencionan en esta investigación son observacionales por lo que no tienen la misma certeza que los ensayos clínicos aleatorizados.

Lo positivo de los metaanálisis es la variedad de conclusiones y resultados de todos los proyectos estudiados para así poder sacar unas conclusiones a raíz de lo estudiado (15) El periodo de tiempo de las investigaciones es un factor limitante. Garaulet M et al et al (14), en sus ensayos clínicos el tiempo de seguimiento y estudio es relativamente corto. Se tendría que aumentar el periodo de tiempo de las investigaciones para sacar resultados más certeros y objetivos.

Tabla 3. Tabla sobre el número de comidas y la pérdida de peso. Elaboración propia

Autor	Tipo de estudio	Eficacia en la
-------	-----------------	----------------

pérdida de peso

Paoli A et al (19)	Metaanálisis	Para obtener una imagen completa de los efectos fisiológicos y de salud del horario y la frecuencia de las comidas, se deben integrar múltiples líneas de investigación y una revisión exploratoria parece ser, en nuestra opinión, el enfoque apropiado para comprender, de un vistazo, la influencia del ayuno, la frecuencia de las comidas y el momento oportuno en las enfermedades cardiovasculares
Kahleova M et al (21)	Estudio de cohortes a alrededor de 50660 sujetos	Pérdida de peso a las personas que realizaban menos comidas. (1 o 2 comidas > bajado de peso de los sujetos que realizaban más)
Ha K et al (22)	Metaanálisis que concentra datos de encuesta de salud y nutrición en Corea de 27220 pacientes	Un aumento de la frecuencia de comidas parece asociarse a un menor número de enfermedades metabólicas
Maukonen M et al (23)	Estudio comparativo realizado en Finlandia en 1097 finlandeses y los números de comida se evaluaron con registros dietéticos de 48 horas	La conclusión de este estudio es un posible incremento de la obesidad cuando se prioriza una alimentación nocturna
Grangeiro ED et al (20)	Ensayo clínico aleatorizado a 40 mujeres divididas en 2 grupos. 3 comidas al día y 6 comidas al día	Los cambios de peso fueron mínimos, aunque los niveles de glucosa, grelina y otros parámetros lipídicos resultaron satisfactorios

En la frecuencia de comidas y la pérdida de peso existe mucha disparidad, a la hora de llegar a unas conclusiones. Estudios (19,20,23) apoyan que un mayor número de comidas está involucrado en un aumento de pérdida de peso. Por otra parte, Kaelova M et al (21) mediante su estudio de cohortes, afirman que es mejor realizar alrededor de 1 o 2 comidas por día, así como Maukonen y Grangeiro ED et al (20,23) apuestan por más comidas al día por otras variables diferentes al peso corporal.

¿Qué mecanismos favorecen la pérdida de peso según el número de comidas que realices?

El horario de comidas y la frecuencia suelen estar acompañadas, por lo que encontrar artículos que mencionan individualmente esto es difícil y como mencionan algunos estudios (22), se tendrían que comparar con documentos e investigaciones que traten del ayuno intermitente y del horario de comidas.

Por ello, encontrar ensayos clínicos resultó complicado.

Nutricionistas, no enfatizan en consulta el número de comidas que hacer por día, debido, tal vez, a las complicaciones que pueden tener los sujetos para realizar las comidas por su trabajo o sus diferentes quehaceres.

Además del peso, (22), un mayor número de comidas distribuidas mayoritariamente por el día, mejoran otros parámetros cardiovasculares o metabólicos. De esto se necesita mayor investigación ya que son resultados secundarios, por lo que puede haber habido fallos en la investigación. En contradicción, verifican un mejor perfil lipídico con una menor frecuencia de comidas, al contrario que los estudios de Paoli A y Ha Kyungho Ha et al (19,22). Hay personas que por motivos de diferente índole no pueden realizar todas sus comidas durante el día, ya bien por su trabajo, temas éticos, morales u de otra índole. Una limitación muy importante es el estado fisiopatológico de los individuos. Khaelova M et al (21), en su investigación incluyen personas obesas, fumadoras, con normo peso, por lo que el resultado puede estar sesgado. U otros estudios en el que solo se incluyen mujeres (19), por lo que los resultados del estudio no pueden a veces ser equiparables, por las diferencias fisiológicas y anatómicas de los individuos. Como se comentó anteriormente Paoli A et al (19), en sus conclusiones, alega que para ver si hay una pérdida de peso debido a la frecuencia de comidas sería necesario futuras líneas de investigación e indagar en la búsqueda de artículos más actuales.

Otras limitaciones serían el tiempo de los estudios. Los mencionados en la tabla anterior, no son muy recientes (19,22), por lo que convendría que hubiera artículos de buena calidad recientes.

Al igual que anteriormente, la certeza en algunos estudios es algo menor (23), por cómo se realiza la metodología del estudio qué en el caso del estudio comparativo finlandés, utiliza un recordatorio de 48h para registrar los hábitos dietéticos.

Tabla 4. Ayuno intermitente y la pérdida de peso

Autor	Tipo de estudio	Eficacia en la pérdida de peso
Schubel R et al (29)	Ensayo aleatorio controlado de 12 semanas, 3 grupos (Grupo 1 de un déficit 75%, Grupo 2 déficit de 20% y grupo 3 sin intervención)	Algo de pérdida de peso en el grupo de ayuno, pero no fue significativo. En los niveles de glucosa, hubo diferencia en el grupo que no realizaba un ayuno.
Catenacci VA et al (25)	Estudio piloto aleatorizado en 8 semanas de supervisión. 2 grupos. (Grupo 1 sin restricción en la ingesta y grupo 2 con una restricción calórica de 400 kcal diarias)	Algo de pérdida de peso mayor en personas que realizaban el ayuno.

Headland ML et al (30)	Ensayo paralelo aleatorio de 1 año. 3 grupos (2 con restricción continua y un grupo con ayuno intermitente)	Los resultados de pérdida de peso fueron: - 6,6 kg para el grupo de restricción continua, 5,1 kg para el grupo que combinaba el ayuno intermitente y el Ayuno y 5 kg para el grupo normal.
Lowe DA. et al (28)	Ensayo clínico aleatorizado de 116 adultos con sobrepeso divididos en 2 grupos (Grupo 1 realizaban solo 3 comidas y Grupo 2 realizaban un ayuno intermitente)	El resultado que se buscaba primordialmente fue la pérdida de peso. Los resultados no muestran resultados efectivos en el ayuno intermitente.
Mandal et al (31)	Ensayo controlado aleatorizado realizado en a 101 adultos obesos y con sobrepeso con prediabetes	Se demostró que el ayuno intermitente en días alternos tenía mayor beneficio en la pérdida de peso que el ayuno intermitente.
Fiafuti Witjaksono et al (32)	Ensayo clínico aleatorizado realizado en Yakarta, Indonesia. Lo dividieron en un grupo que ayunaba 2 veces por semana y otro grupo que no ayunaba.	Mejoras en la pérdida de peso en el grupo que ayunaba de manera alterna.

El ayuno intermitente al ser tan estudiado recientemente, la cantidad de estudios de 5 años para aquí es notoria, sobre todo de ensayos clínicos, los cuales son los que más valor tienen en el campo de las ciencias médicas.

Estudios (24,27,28), avalan el uso del ayuno intermitente para la pérdida de peso, pero algunos como Jashmed H et al (26) no mencionan la pérdida de peso en términos numéricos, como así lo hace Headland ML et al (30) mencionando una diferencia algo mayor, aunque sin ser significativa como para afirmar rotundamente el mayor beneficio del ayuno intermitente con respecto a una restricción calórica normal.

Aun así, el ayuno intermitente parece tener mejores resultados que una alimentación normal en cuanto a pérdida de peso, en la mayoría de los casos, ya que aspectos lipídicos y con niveles de glucosa y demás, habría que estudiarlo más detenidamente, y por ello esta herramienta alimentaria no está recomendado para algunas personas.

Además de la pérdida de peso, parámetros como la glucosa, parece que experimenta cambios con el ayuno intermitente. La glucosa en ayunas es más baja en ayunas, lógicamente al tener más tiempo de ayuno nuestras reservas de glucógeno se van utilizando, por lo que se puede recomendar en personas diabéticas, aunque se requiere de más investigación (29)

Otro punto es, si es mejor un ayuno alterno o un ayuno continuo. Ensayos clínicos (31,33), abogan por un ayuno en días alternos mientras que (25) abogan por un ayuno intermitente, en el que a veces se puede saltar este ayuno. Aunque se predique con la pérdida de peso, ensayos clínicos como el de

Lowe D.A. et al (28), menciona la pérdida de peso, pero no existe una bajada del IMC o de parámetros lipídicos por lo que puede ser un resultado no tan beneficioso porque cuando se baja peso y no es grasa, suele ser agua y compuestos corporales. Otros estudios como en el de Headland ML et al (30) también existe una pérdida de peso, pero

no existe una diferencia significativa con respecto a los otros grupos del estudio, cuya pérdida de peso es mayor que en el caso del ayuno.

Una de las limitaciones más importantes, es como se ha descrito para los otros estudios, la situación fisiopatológica del sujeto. Muchos de los ensayos utilizados se realizan en pacientes obesos, por lo que compararlos con personas con sobrepeso o normo peso es bastante difícil, ya que la manera de pérdida de peso con sujetos de tanto peso es algo irregular y personal.

Otra limitación, con el ayuno intermitente es, el horario de ayuno a realizar. Es decir, si es un 16 :8, 8:16 etc., (16 horas de ayuno, 8 de ingesta y 8 horas de ayuno y 16 de ingesta, respectivamente) La mayoría de los estudios (25,27,29,30) no mencionan las horas, así como también pasa con el ayuno alterno, quitando una investigación, que especifica el ayuno alterno de 5:2 (29).

Es muy difícil hallar investigaciones que comparen en un solo estudio los ayunos alternos e intermitente, para saber cuál puede resultar más idóneo. Gran parte de ellos, se compararon con una dieta con restricción calórica (25,30,32). Los ayunos alternos, son un tipo de ayuno, que se realiza de manera esporádica o, mejor dicho, se suelen realizar varios días de ayuno y después se para el ayuno unos días.

Conclusiones

Esta revisión de la literatura analiza el papel de la crononutrición en la pérdida de peso estructurado en diferentes bloques: la frecuencia, el horario y el ayuno, mediante una revisión bibliográfica de alrededor de 50 estudios, tanto nacionales como internacionales.

Haciendo hincapié en los estudios analizados, se pueden sacar varias conclusiones con respecto a la frecuencia de las comidas, el horario de las comidas y el ayuno intermitente. En cuanto al horario de las comidas y la pérdida de peso, gran cantidad de estudios concluyen que una mayor ingesta en horas tempranas del día está relacionada con una mayor pérdida de peso, aun habiendo estudios que no apoyan esta hipótesis.

Siguiendo con la frecuencia de comidas y la pérdida de peso, conviene mencionar que es un tema más controversial que el anterior. Muchos estudios analizan la frecuencia de comidas en conjunto con el horario de éstas. Hay más diversidad de conclusiones cuando se estudia la frecuencia de las comidas, una de las más frecuentes es que se pueden ver diferencias en parámetros como glucosa, colesterol o triglicéridos cuando se consumen mayores comidas al día más que beneficios en la pérdida de peso, Por ello, se necesita más investigación, mediante ensayos clínicos mejor realizados.

Por último, el ayuno intermitente, que es un modo de alimentación que se ha hecho conocido estos últimos años. Para un nutricionista, no debería ser la primera opción a dar por su posible dificultad de adaptación para el individuo. Las investigaciones encontradas, la mayoría, encuentran diferencias con respecto a una dieta normal con las mismas calorías, sobre todo en personas con sobrepeso u obesidad. Aun así, es una alimentación para un grupo de población específico que pueda llevar bien el ayuno. Adicionalmente, se necesitaría estudiar cómo de eficaz es un ayuno alterno o intermitente con respecto a un ayuno continuo.

Algunos de los aspectos a mejorar serían: elaborar ensayos clínicos con un número muestral grande. Los estudios deberían realizarse con una metodología parecida para ser lo más objetivo posible. Educación Nutricional a la población general.

Incentivar a gobiernos y entidades públicas a invertir en investigaciones y lograr mayores estudios al cabo del tiempo.

Como conclusión final, la frecuencia, el horario y el número de comidas, están involucrados en la pérdida de peso, en numerosas ocasiones, sin saber el mecanismo específico.

Referencias

1. Papakonstantinou E, Oikonomou C, Nychas G, Dimitriadis GD. Efectos de la dieta, el estilo de vida, la crononutrición y las intervenciones dietéticas alternativas sobre la glucemia posprandial y la resistencia a la insulina. *Nutrientes* [Internet]. 2022 [citado el 28 de marzo de 2023];14(4):823. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215472>
2. Katsi V, Papakonstantinou IP, Soulaïdopoulos S, Katsiki N, Tsioufis K. Crononutrición en la salud cardiometabólica. *J Clin Med* [Internet]. 2022 [citado el 28 de marzo de 2023];11(2):296. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053991/>
3. Becker GJ. El instituto nacional de ciencias médicas generales. *J am Coll Radiol* [Internet]. 2005 [citado el 28 de marzo de 2023];2(9):790–2. Disponible en: <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/circadian-rhythms-spanish.aspx>
4. Peña A. No desayunar de manera adecuada aumenta el riesgo de obesidad en niños [Internet]. *El Confidencial*. 2022 [citado el 28 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.alimente.elconfidencial.com/nutricion/2022-02-19/desayunar-mal-aumenta-el-riesgo-de-obesidad_3377145/
5. Davidson MH, vicepresidente de Pulipati. Generalidades sobre el metabolismo de los lípidos [Internet]. *Manual MSD versión para profesionales*. [citado el 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-de-los-l%C3%ADpidos/generalidades-sobre-el-metabolismo-de-los-l%C3%ADpidos>
6. Watanabe K, Wilmanski T, Diener C, Earls JC, Zimmer A, Lincoln B, et al. Las firmas multi ómicas del índice de masa corporal identifican fenotipos de salud heterogéneos y respuestas a una intervención de estilo de vida. *Nat Med* [Internet]. 2023 [citado el 17 de agosto de 2023];29(4):996–1008. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36941332/>
7. Obesidad y sobrepeso [Internet]. *Who.int*. [citado el 17 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Unirioja.es. [citado el 17 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4684683>
9. Rodríguez Inzunza SA, Núñez Barragán RG, Zaragoza Galván J de J, Martínez Zubieta R, Cerón Díaz UW. Estado funcional basal al ingreso a terapia intensiva y su relación con la mortalidad hospitalaria. *Med crít (Col Mex Med Crít)* [Internet]. 2016 [citado el 17 de agosto de 2023];30(2):72–7. Disponible en:

- https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092016000200072
10. Espinoza-Salinas A, González-Jurado J, Molina-Sotomayor E, Fuentes-Barría H, Farías Valenzuela C, Arenas-Sánchez G. Movilización y oxidación de ácidos grasos
 11. La pérdida de peso y la oxidación del tejido adiposo (grasa) en el fitness /Weight loss and adipose (fat) tissue oxidation in fitness [Internet]. Edu.cu. [citado el 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://podium.upr.edu.cu/index.php/podium/article/download/1199/html?inline=1>
 12. OPS/OMS presentó en Chile las actualizaciones de las nuevas recomendaciones de actividad física y hábitos sedentarios [Internet]. Paho.org. [citado el 17 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/14-12-2020-opsoms-presento-chile-actualizaciones-nuevas-recomendaciones-actividad-fisica>
 13. Ruge T, Hodson L, Cheeseman J, Dennis AL, Fielding BA, Humphreys SM, et al. El ayuno para alimentar el tráfico de ácidos grasos en el tejido adiposo humano revela un nuevo paso regulador para mejorar el almacenamiento de grasa. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009 [citado el 18 de agosto de 2023];94(5):1781–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/5/1781/2598592>
 14. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Scheer FAJL. El momento de la ingesta de alimentos predice la efectividad de la pérdida de peso. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2019 [citado el 18 de agosto de 2023];37(4):604–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357955/>
 15. Purslow LR, Sandhu MS, Forouhi N, Young EH, Luben RN, Welch AA, et al. Ingesta de energía en el desayuno y cambio de peso: Estudio prospectivo de 6.764 hombres y mujeres de mediana edad. Am J Epidemiol [Internet]. 2007 [citado el 18 de agosto de 2023];167(2):188–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18079134/>
 16. Sievert K, Hussain SM, Page MJ, Wang Y, Hughes HJ, Malek M, et al. Efecto del desayuno sobre el peso y la ingesta calórica: revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. BMJ [Internet]. 2019 [citado el 18 de agosto de 2023];364:L42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700403/>
 17. McCrory MA. Meal skipping and variables related to energy balance in adults: A brief review, with emphasis on the breakfast meal. Physiol Behav [Internet]. 2014 [citado el 29 de mayo de 2024];134:51–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24825781/>
 18. Betts JA, Chowdhury EA, Gonzalez JT, Richardson JD, Tsintzas K, Thompson D. Is breakfast the most important meal of the day? Proc Nutr Soc 2016;75:464–74. <https://doi.org/10.1017/s0029665116000318>.
 19. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting. Nutrients 2019;11:719. <https://doi.org/10.3390/nu11040719>.

20. Grangeiro ÉD, Trigueiro MS, Siais L de O, Paiva HM, Sola-Penna M, Alves MR, et al. Hypocaloric diet with lower meal frequency did not affect weight loss, body composition and insulin responsiveness, but improved lipid profile: a randomized clinical trial. *Food Funct* 2021;12:12594–605. <https://doi.org/10.1039/d1fo00484k>.
21. Kahleova H, Lloren JI, Mashchak A, Hill M, Fraser GE. Meal frequency and timing are associated with changes in body mass index in Adventist health study 2. *J Nutr* 2017;147:1722–8. <https://doi.org/10.3945/jn.116.244749>.
22. Ha K, Song Y. Associations of meal timing and frequency with obesity and metabolic syndrome among Korean adults. *Nutrients* 2019;11:2437. <https://doi.org/10.3390/nu11102437>.
23. Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, Männistö S. Chronotype and energy intake timing in relation to changes in anthropometrics: a 7-year follow-up study in adults. *Chronobiol Int* 2019;36:27–41. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1515772>.
24. Kandeğer A, Eğılmez Ü, Selvi Y. Feeding and eating disorders in the context of circadian rhythms. *Alpha Psychiatry* 2021;22. <https://doi.org/10.1530/alphapsychiatry.2021.21151>
25. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity: Alternate-Day Fasting Versus Caloric Restriction. *Obesity (Silver Spring) [Internet]*. 2016 [citado el 30 de agosto de 2023];24(9):1874–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569118/>
26. Jamshed H, Beyl R, Della Manna D, Yang E, Ravussin E, Peterson C. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients* 2019;11:1234. <https://doi.org/10.3390/nu11061234>.
27. Sánchez-Caballero B, Santillano-Herrera D, Espinoza-Gallardo AC, Zepeda-Salvador AP, Martínez-Moreno AG, López-Espinoza A. Efecto de la restricción de energía intermitente en la pérdida de peso en comparación con la restricción de energía continua en adultos con sobrepeso y obesidad: Una revisión sistemática. *Rev Esp Nutr Humana Diet [Internet]*. 2021 [citado el 15 de abril de 2024];25(3):303–15. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452021000300303
28. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: The TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med [Internet]*. 2020 [citado el 30 de agosto de 2023];180(11):1491. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2>
29. Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr [Internet]*.

- 2018 [citado el 30 de agosto de 2023];108(5):933–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30475957/>
30. Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2019 [citado el 30 de agosto de 2023];43(10):2028–36. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41366-018-0247-2>
 31. Mandal S, Simmons N, Awan S, Chamari K, Ahmed I. Intermittent fasting: eating by the clock for health and exercise performance. *BMJ Open Sport Exerc Med* [Internet]. 2022 [citado el 10 de septiembre de 2023];8(1):de 001206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35070352/>
 32. Witjaksono, F., Prafiantini, E., & Rahmawati, A. (2022). Effect of intermittent fasting 5:2 on body composition and nutritional intake among employees with obesity in Jakarta: a randomized clinical trial. *BMC Research Notes*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-022-06209-7>

Aptitudes físicas y nutricionales de ocho tipos de patata **Physical and nutritional properties of eight types of potato**

Andrés Froilán Cornejo Infante

Universidad Europea del Atlántico, España (andrescornejoinfante@gmail.com) (<https://orcid.org/0009-0007-9912-3391>)

Información del manuscrito:

Recibido/Received: 05/02/24

Revisado/Reviewed: 25/02/24

Aceptado/Accepted: 22/05/24

RESUMEN

Palabras clave:

patatas, materia seca, almidón,
vitamina C, calibre.

En este estudio experimental, se realizaron mediciones y evaluaciones de diferentes parámetros en ocho tipos de patatas. Se analizó el contenido de vitamina C utilizando el método del Indofenol, se determinó el contenido de materia seca mediante la determinación de cenizas, se midieron los calibres utilizando rangos de anillas para determinar su tamaño y se clasificaron entre medianas y grandes. Además, se evaluó visualmente el aspecto exterior y la coloración de la carne diferenciando en formas más redondas u ovaladas y colores blancos o amarillentos. También se realizó un análisis táctil para determinar si las muestras tenían una textura firme y consistente. Entre los resultados obtenidos, se encontró que la patata Monalisa presentó el mayor calibre de 67 mm, la patata Gallega fue la única que con un color de pulpa blanco y las patatas Gallega y Agria fueron las únicas que presentaron ojos grandes y profundos. La patata Valderredible destacó, ya que tuvo los valores más altos en cuanto a contenido de materia seca, vitamina C y presentó una textura firme y consistente, lo que la convierte en una opción favorable en términos de calidad.

ABSTRACT

Keywords:

potatoes, dry matter, starch, vitamin
C, caliber.

In this research, measurements and analyses of different characteristics were carried out on eight types of potatoes. The vitamin C content was analysed by the Indophenol method, the dry matter content was determined by ash determination, the sizes were measured with ring ranges to determine their size and classified into medium and large sizes. In addition, the external appearance and colouring of the flesh was visually judged by differentiating between rounder or oval shapes and white or yellowish colours. A tactile analysis was also carried out to determine whether the samples had a firm and consistent texture. Among the results obtained, it was found that the Monalisa potato had the largest size of 67 mm, the Gallega potato was the only one with a white flesh colour and the Gallega and Agria potatoes were the only ones with large and deep eyes. The Valderredible potato excelled, as it had the highest values in terms of dry matter content, vitamin C and presented a firm and consistent texture, which makes it a favourable choice in terms of quality.

Introducción

La patata *Solanum tuberosum* L. es una planta herbácea que produce tubérculos para llevar a cabo su propagación vegetativa. Los tubérculos, comúnmente llamados patatas o papas, son protuberancias del tallo subterráneo, también denominados rizoma o estolón subterráneo (1). Es uno de los cultivos alimentarios más importantes para la seguridad alimentaria, con niveles altos de producción y consumo a nivel mundial, principalmente en países en desarrollo. Su importancia viene dada por que rinde mucho, tiene una alta eficiencia de costo y un buen valor nutritivo conteniendo una fuente importante de nutrientes esenciales (2). Además, las patatas son muy versátiles, por sus múltiples usos culinarios. Se pueden cocer, freír, deshidratar u ocupar como ingredientes de alimentos procesados. Esto convirtió a las patatas un alimento básico en muchas culturas, teniendo un crecimiento mucho mayor de producción que la de otros tubérculos (2). Su producción está ampliamente distribuida en más de 160 países y su superficie de cultivo alcanza los 19 millones de hectáreas (3). Además, se estima que proporciona alimento a más de mil millones de personas. Se sitúa entre los cultivos más importantes a nivel mundial llegando a superar los 376 millones de toneladas de producción (3).

1.1 Propiedades beneficiosas para la salud de la patata

Las patatas aportan cantidades significativas de varias vitaminas, minerales y fitoquímicos. Las patatas son ricas en calcio, potasio, magnesio, fósforo, varias vitaminas del grupo B. Una patata cocida aporta una cantidad importante de potasio y magnesio, que son importantes para la salud cardiovascular y muscular, aportando 544 mg de potasio/100 g y 27 mg de magnesio/100 g, lo que representa el 12% de la ingesta adecuada de potasio recomendada (4). Las patatas son una fuente importante de vitamina C, ya que contiene una media de 20 mg por 100 g, representando alrededor del 20% de la ingesta alimentaria en Europa (5). La vitamina C o ácido clorogénico está presente en la patata como carotenoides y compuestos fenólicos (CF) (6). La cantidad de carotenoides varía entre 50 y 100 µg por 100 g de peso fresco en las patatas de pulpa blanca y de 2000 µg por 100 g de peso fresco en las patatas de pulpa anaranjada a amarilla (6), estos otorgan capacidad antioxidante (7). Se ha demostrado que las patatas eliminan el 94% de los radicales hidroxilos, gracias a su contenido en flavonoides y flavonas que tienen capacidad elevada de barrido de radicales de oxígeno (8). Las cáscaras de la patata son particularmente ricas en compuestos fenólicos y antocianinas, especialmente en la capa externa de 1 mm (9). Estos compuestos son conocidos por sus efectos beneficiosos para la salud, como la reducción del riesgo de enfermedades crónicas, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) (10). Los CF reducen los factores de riesgo de ECV, reduciendo la actividad plaquetaria, los efectos antiinflamatorios y la protegiendo frente a la oxidación (10). Vale destacar que se encontró que la composición de ácidos fenólicos y antocianinas en la patata variaba dependiendo de la patata y el lugar de cultivo, lo que sugiere que estos compuestos pueden ser influenciados por factores ambientales (11). Por lo tanto, es importante considerar el origen y el tipo de la patata.

Existen más de 4.000 variedades en todo el mundo que tienen diferencias significativas en los contenidos de macronutrientes y micronutrientes (12), por esto hay que poner atención a la biodiversidad. Las 4.000 variedades son el resultado de miles de

años de evolución, donde se han producido múltiples hibridaciones entre diferentes especies de plantas de la familia de las solanáceas. Las primeras patatas fueron cultivadas hace unos 6.000 - 10.000 años en la cordillera de los Andes (13). Posteriormente se extendieron por todo Latino América y tras la llegada de Colón en 1492 se difundieron por Europa y finalmente al resto del mundo. Durante los últimos 150 años, los agricultores han tratado de desarrollar cultivares de patata de madurez más temprana, tubérculos más lisos, más resistentes a enfermedades y de mejor calidad desde el punto de vista del procesamiento, realizando hibridaciones entre diferentes variedades, resultando en muchas variedades (14).

1.2 Principales características de la patata

En la composición de la patata destaca el contenido en hidratos de carbono, siendo uno de los vegetales con mayor contenido aporte calórico (88 kcal/100 g de patatas), mayoritariamente en forma de almidón y una pequeña proporción como glucosa, fructosa y sacarosa (15). Una patata mediana (148 g) contiene 4 g de proteínas de alta calidad, teniendo un equilibrio de aminoácidos especialmente bueno, ya que esta contiene cantidades recomendadas de 4 de los 9 aminoácidos esenciales, y son el único alimento básico que cumple el nivel recomendado de lisina (16).

La variedad, el calibre, el color, la textura, el contenido en materia seca y vitamina C son los principales parámetros de calidad en las patatas (17), condicionando su uso y la aceptabilidad dentro del mercado. El tiempo de cosecha y el almacenamiento postcosecha son críticos ya que tienen un impacto directo sobre su calidad (18). El contenido en materia seca en las patatas representa un criterio de valor nutritivo o energético, principalmente por que el contenido de materia seca corresponde entre el 60% y el 80% del contenido en almidón (19). El 80% del peso de la patata es agua, mientras que el resto (20%) es materia seca, de la cual el almidón conforma el 60-70% (20). El contenido de materia seca es un factor determinante de calidad en las patatas debido a que influye en el sabor, el aroma, la textura, la vida útil y la capacidad de cocción de las patatas (21).

1.3 Parámetros de calidad de la patata

Las patatas se clasifican por tamaño o calibre que vendrá dado por la longitud en milímetros del lado de la retícula de una malla cuadrada. Según el rango de calibres, las patatas se consideran pequeñas si tienen un diámetro menor de 30, medianas si tienen diámetro de 30 a 60 mm y grandes si son de más de 60 mm. La textura es la resistencia que ejerce el tubérculo a una fuerza aplicada y ésta varía en función de la estructura celular de la patata (22). La textura va a depender de la interacción de varios factores como la estructura y composición de la pared celular, si la patata esta cruda o cocinada, el contenido de almidón la forma y tamaño de los gránulos de almidón (22). La textura es un determinante de calidad ya que la firmeza es un atributo textural importante en las patatas por que la firmeza se utiliza para evaluar la calidad y frescura durante el almacenamiento y comercialización (23). La dureza y firmeza de las patatas crudas disminuyen progresivamente con el almacenamiento postcosecha ya que el almidón se va transformando en azúcares reductores, con el tiempo los azúcares reductores se van acumulando y el almidón se va agotando (24).

El color de la piel puede variar del color blanco al rojo violeta, esto se debe al tipo de pigmentos presentes en las células del peridermo (25). En general, salvo en los casos

de ciertas variedades, la mayor parte de las variedades destinadas al mercado se agrupan en tubérculos de piel blanca, amarilla y roja. La textura de la piel, la forma y la presencia de ojos puede ser rasgos distintivos que pueden atraer o no a los consumidores, sin embargo se conoce que los consumidores suelen asociar una piel de color y forma brillante y uniforme, sin manchas ni decoloraciones, con mayor frescura, indicando un estado óptimo de madurez y calidad (26). En cuanto al color de la materia interna (tejido medular y parénquima vascular de reserva), genéricamente conocida con el término de "carne," se suelen agrupar en dos bloques: de carne blanca y amarilla (27). En cada caso, se puede acompañar con un segundo término referido a la tonalidad (cremoso, claro u oscuro). El color del peridermis del tubérculo no determina la calidad intrínseca de cada variedad, pero sí influye en preferencia del consumidor por la calidad (28). Según diferentes estudios, la calidad culinaria de las papas suele estar asociado al color del peridermis (29). Las patatas de peridermis no colorada generalmente poseen bajos contenidos de materia seca. Al contrario, las patatas de peridermis amarilla serían recomendadas para el procesamiento, por los altos contenidos de materia seca y las bajas concentraciones de azúcares reductores (30).

El objetivo de este estudio es analizar y describir las patatas "Monalisa", "Gallega", "Valderredible", "Agria", "Spunta", "Baraka", "Jaerla" y "Kelly", haciendo medición de calibres, color de la carne, aspecto exterior, contenido en materia seca y de vitamina C.

Método

2.1 Evaluación de aptitudes físicas y nutricionales

Desde noviembre del 2021 a febrero del 2022, se evaluaron 8 tipos de patatas, tomando 30 muestras de cada tipo. Las patatas evaluadas fueron: "Monalisa" 30 unidades, "Gallega" 30 unidades, "Valderredible" 30 unidades, "Agria" 20 unidades, "Spunta" 20 unidades, "Baraka" 20 unidades, "Jaerla" 20 unidades y "Kelly" 20 unidades.

Para determinar el calibre se ocuparon anillas cuadradas del diámetro correspondiente a la patata que se iba a medir, con un rango de diámetros desde 20 mm hasta 80 mm, con intervalos de 5 mm. Para caracterizar las aptitudes físicas se empezó por una evaluación de coloración de la carne que fue realizada por 4 evaluadores entrenados, que utilizaron una escala de colores de referencia teniendo como opciones: blanquecino, amarillo y amarillo intenso. El mismo panel de evaluadores realizó una descripción del aspecto exterior de las patatas, distinguiendo si las muestras eran de forma: redonda a oval, oval alargada o redondeada. Por último, hicieron una clasificación discriminativa, diferenciando a las muestras que presentaban ojos profundos y grandes, y a las muestras que tuvieran una textura firme y consistente.

Para caracterizar las aptitudes nutricionales, se analizó el contenido de vitamina C, empleando el método del Indofenol (31). Este método de titulación basado en la reacción redox entre el ácido ascórbico y 2,6-diclorofenolindofenol proporciona la cantidad de vitamina C presente en las patatas. La materia seca fue medida aplicando un método gravimétrico para la determinación de cenizas (32). El procedimiento consistió en someter a las muestras a un secado por calentamiento, llegando a una temperatura de entre 103 y 105 °C por una hora, para luego calcinar la muestra en una mufla a una temperatura de 550 °C hasta obtener cenizas grisáceas, obteniendo así, la materia seca.

2.2 Análisis de vitamina C según el método de valoración con 2,6-diclorofenolindofenol

El proceso comenzó extrayendo el ácido ascórbico de la muestra de patatas utilizando una solución de ácido oxálico. La vitamina C se oxida muy fácilmente, por lo que para evitar la oxidación del antes de la valoración añade ácido metafosfórico a la muestra (33). Luego, se realizó una valoración con la solución de 2,6-diclorofenolindofenol, el reactivo se añadió gota a gota con una bureta hasta que se alcanzó un color rosa muy pálido persistente en la muestra que se agregó (33). La cantidad de reactivo consumido se registró durante la valoración. El uso del 2,6-diclorofenolindofenol como reactivo permitió una medición precisa y sensible de la concentración de ácido ascórbico, ya que en presencia de ácido ascórbico se genera un cambio de color observable lo que facilita la determinación cuantitativa (33). Este método es adecuado para la determinación de vitamina C debido a su capacidad para medir la cantidad de ácido ascórbico presente en una muestra. El ácido ascórbico es una forma activa de vitamina C y tiene propiedades reductoras que permiten su detección y cuantificación utilizando reacciones redox (34). El ácido ascórbico ($C_6H_8O_6$) se oxida a ácido dehidroascórbico ($C_6H_6O_6$), mientras que DCPIP o yodo se reduce a DCPIPH₂ o yoduro, respectivamente (35). Este método utiliza soluciones patrón y curva estándar, lo que permite la cuantificación precisa de la concentración de ácido ascórbico.

Para la preparar la muestra, se peló y se cortó 100 g de patata en trozos, estos trituraron para tener una muestra homogénea. Se pesó 1 g de patata y se colocó en un vaso de precipitados, en el cual se le agregó 10 mL de ácido metafosfórico y se dejó reposar en oscuridad durante 10 minutos para permitir la extracción del ácido ascórbico. Una vez pasado este tiempo, se utilizó un matraz Kitasato y una bomba de vacío para filtrar la muestra, obteniendo así un extracto limpio. Este extracto filtrado se transfirió posteriormente a un matraz aforado de 100 mL, y se aforó hasta alcanzar un volumen final de 100 mL utilizando agua destilada. Para la solución madre de ácido ascórbico, se disolvieron 2 mg de ácido ascórbico en 100 mL de agua, creando una concentración de 2 mg/100 mL. A partir de esta solución madre, se prepararon diferentes soluciones patrón, por ejemplo, para la solución I, se agregaron 50 mL de la solución madre de ácido ascórbico, 10 mL de metafosfóricoacético, y se enrasó con agua destilada hasta llegar a un volumen final de 100 mL. Se siguieron procesos similares para las soluciones II, III, IV y V. En la Titulación de las soluciones patrón, se llenó una bureta con la solución valorante de 2-6-diclorofenolindofenol. Luego, se realizó la titulación para cada solución patrón, agregando lentamente la solución valorante de DCPIP hasta que la muestra adquirió un color rosa muy pálido persistente. Se registró el volumen de DCPIP consumido en cada titulación para cada solución patrón, utilizando estos datos para construir la curva patrón, representando el volumen de reactivo consumido frente a la concentración de ácido ascórbico. En la Valoración con 2,6-diclorofenolindofenol, se utilizó una bureta para titular la muestra de patata, agregando la solución de DCPIP gota por gota hasta que la muestra adquirió un color rosa muy pálido persistente. Se registró el volumen de solución de DCPIP utilizado, y este dato se empleó para calcular la concentración de vitamina C en la muestra de patata.

2.3 Determinación de cenizas según método gravimétrico

El análisis de cenizas totales se utilizó como base para determinar el contenido de materia seca en los alimentos (36). El método de cenizas totales consistió en incinerar una

muestra precisa y pesada del alimento en un crisol resistente a altas temperaturas, utilizando una mufla a temperaturas entre 500 y 600°C (58). Durante la incineración, la materia orgánica se descompuso y se transformó en dióxido de carbono (CO₂) y vapor de agua, mientras que los minerales constituyentes permanecieron en forma de óxidos, sulfatos, fosfatos, silicatos y cloruros. La cantidad de cenizas obtenidas después de la incineración se relaciona con el contenido de minerales inorgánicos presentes en la muestra. Al restar el peso de las cenizas del peso inicial de la muestra, se puede obtener el peso de la materia orgánica en la patata. Dividiendo este peso por el peso inicial de la muestra y multiplicando por 100, se puede calcular el porcentaje de materia seca en la patata (36).

Para la determinación del porcentaje de humedad, se precalentó el crisol vacío en una estufa a 103 °C durante 1 hora y se enfrió en un desecador. Se pesó el crisol vacío en una balanza analítica (m₀). La patata se peló y se cortó en trozos que se trituraran para tener una muestra homogénea (100 g). Se pesó 5 g de muestra de patatas (m₁) y se colocó en el crisol. El crisol con la muestra se llevó a una estufa a una temperatura de 100-105 °C durante 1 hora. Después de enfriar en un desecador, se pesó el crisol con el residuo. Para la determinación del porcentaje de cenizas, se calcinó el crisol con la muestra en una mufla a una temperatura de 550 °C hasta obtener cenizas blancas o grisáceas. Se enfrió el crisol en un desecador y se pesó (m₂). Se calculó el porcentaje de cenizas utilizando la fórmula: % cenizas = [(m₂ - m₀) / m₁] × 100, donde m₀ es la masa del crisol vacío y m₁ es la masa de la muestra.

Resultados

Los valores medios obtenidos del análisis del calibre de cada tipo de patata se indican en tabla 1. Los resultados mostraron que todas las patatas poseían calibres diferentes y variados, habiendo una diferencia de 13 mm entre la de mayor tamaño y la de menor tamaño. Monalisa presentó el máximo tamaño con una media de (67 mm), seguida de Baraka (63 mm) y Gallega (62 mm). Estas tres son de categoría grande ya que tienen un calibre mayor a 60 mm. El resto de las patatas son consideradas medianas, teniendo calibres entre 52 y 59 mm. Ninguna de las patatas medidas tuvieron un calibre inferior a 30mm, por ende, ninguna es de categoría pequeña. Una vez teniendo los resultados de las muestras, se calculó la dispersión media para ver si el valor obtenido era representativo para el tipo de patatas evaluado. Las patatas Kelly, Jaerla y Baraka mostraron la dispersión más baja alrededor de la media con un valor muy cercano al 1. Las patatas Gallegas y de Valderredible son de dispersión moderada con 1.5 a 1.8. Por último, Monalisa y Spunta mostraron una dispersión alta alrededor de la media con valores de 2.5 y 2.8. Indicando que, con excepción del último caso, los resultados de la media de calibre para cada tipo de patata que fueron obtenidos de este estudio, si son representativos del tamaño de cada tipo de patata.

Tabla 1 Valores medios de calibre, materia seca y vitamina C de cada muestra de patatas

Patata	Calibre (mm)	Materia Seca (%)	Vitamina C (mg/100g)
Gallega	62 (+/-8,26)	19,09 (+/-2,64)	20,54 (+/-1,05)
Monalisa	67 (+/-8,06)	14,88 (+/-2)	15,81(+/-1,09)
Valderredible	59 (+/-8,2)	22,48 (2,69)	24,91 (+/-2,23)
Agria	56 (+/-6,04)	21,58 (+/-1,16)	29,62 (+/-3,33)
Spunta	52 (+/-5,72)	20,11 (+/-2,14)	21,82 (+/-1,63)
Baraka	63 (+/-3,17)	21,81 (+/-1,82)	17,92 (+/-1,63)
Jaerla	53 (+/-5,15)	19,7 (+/-2,56)	20,26 (+/-1,16)
Kelly	58 (+/-4,97)	17,02 (+/-2,09)	20,35 (+/-1,16)

Las patatas con predominio de color amarillo fueron la Monalisa, Baraka y Kelly, ya que todas las muestras evaluadas mostraron un color amarillo en la carne. Spunta presentó un 45% de muestras con un color amarillo en la carne. Las patatas con predominio de color amarillo intenso fueron Agria, Valderredible y Jaerla, presentando 100%, 94% y 65% de muestras con color amarillo intenso respectivamente. La patata Gallega, fue la única con predominio de color blanquecino, al tener un 89% de las muestras este color. Las patatas Spunta y Jaerla, obtuvieron valores no tan definitivos, de 45% y 65% respectivamente, lo que significa que en estas variedades puede haber variación de color de carne.

La forma redondeada es la más común, representando entre el 40% y el 60% de las muestras. La forma oval alargada y redonda a oval también están presentes en diferentes proporciones, oscilando entre el 20% y el 50% en la mayoría de las patatas evaluadas. Se observó que las patatas Agria, Baraka, Jaerla y Monalisa tuvieron una mayor proporción de patatas con forma redondeada. Las patatas Valderredible y Spunta presentaron una distribución equitativa entre las formas redonda y oval alargada. Las patatas Kelly se distinguieron por tener más patatas con forma oval alargada. Por último, la patata Gallega, mostró una distribución equilibrada entre las formas redonda y redondeada. Tras tomar todas las medidas y analizar si existía alguna relación, determinaron que existe una fuerte relación entre el volumen y el diámetro. Las patatas Monalisa, Valderredible y Kelly tienen una mayoría de patatas oval alargadas, que se consideraron las de mayor diámetro. Estas mismas patatas ocuparon el primer, segundo y cuarto lugar de mayores tamaños entre las patatas evaluada. Se podría decir lo mismo para las patatas Jaerla y Agria, que tienen una mayoría de patatas redondas, que se consideraron las de menor diámetro. Ocupando estas el segundo y cuarto menor tamaño según su calibre en mm. En este caso, este estudio encontró igualmente una relación moderada entre diámetro y volumen.

Las patatas Gallega y Agria fueron las únicas que tenían ojos profundos y grandes. La patata Gallega, de las 30 muestras de patatas, se encontró que 5 muestras o el 16.67% de las patatas presentaban ojos profundos y grandes, mientras que 25 muestras o el 83.33% de las patatas no presentaban estas características. La patata Agria fue un caso

interesante ya que, en el estudio de las 20 muestras, se encontró que el 50% de las patatas presentaban ojos profundos y grandes, mientras que el otro 50% de las patatas no. Esto indica que hay cierta variabilidad en la característica de los ojos profundos y grandes dentro de esta patata. Las patatas Monalisa, Spunta, Baraka, Jaerla, Kelly y Valderredible no tenían ninguna muestra con ojos profundos y grandes, estos resultados indican que estas patatas tienden a tener una apariencia más lisa y uniforme.

Se determinó que las patatas Monalisa y Baraka no tienden a tener una textura firme y consistente. Mientras que las patatas Valderredible, Spunta y Kelly tuvieron una proporción alta de muestras con textura firme y consistente. Por último, las patatas Gallega, Agria y Jaerla mostraron una distribución equitativa entre muestras firmes y consistentes y no firmes y consistentes, indicando que estas patatas pueden tener texturas diferentes.

Las patatas con mayor porcentaje de materia seca según su media fueron las patatas Valderredible con 22.50%, Baraka con 21.81% y Agria con 21.77%. Por otro lado, las patatas con los porcentajes más bajos fueron Monalisa con 14.88 y Kelly con 17. Para comprobar si el valor medio de porcentaje de materia seca de cada tipo de patata es representativo, se hizo un análisis de desviación media. Las patatas Gallega y Monalisa mostraron la mayor variabilidad y dispersión de los porcentajes de materia seca con valores de 2.86 y 4.1 respectivamente, aun así se considera una desviación media moderada. Las patatas Agria, Spunta y Kelly presentaron una desviación media baja, mostrando la mayor consistencia en los datos con 1.25, 1.79 y 1.80 respectivamente. Esto indica que los valores medios obtenidos, se pueden considerar representativos al contenido de materia seca de los tipos de patata analizados. Un contenido de almidón menor (16-18%) resulta en patatas cerosas; mientras que las patatas harinosas tienen un mayor contenido de almidón (20-22%). Bajo este criterio, de los 8 tipos de patatas analizadas en este estudio, Monalisa y Kelly se considerarían cerosas y el resto harinosas.

Las patatas Agria, Valderredible y Spunta presentaron valores de 29,62 y 24,91, 21,82 mg/100 g de muestra respectivamente, teniendo contenidos de vitamina C altos. Mientras que Monalisa y Kelly tienen valores muy bajos de vitamina C, con 5 y 3 mg/100g menos de la media de 20 mg/100 g, teniendo 14,88 y 17,02 respectivamente. con un valor medio de 20% de Vitamina C por patata. Este estudio confirma este dato como un valor medio para distintos cultivares de patatas, destacando así a las patatas patatas Agria, Valderredible y Spunta que superan la media. La patata Monalisa y Kelly, de patata bajo la media. Tomando en cuenta cuanto varia la media de contenido de vitamina C según tipo de patata, es importante analizar si los resultados de este estudio son representativos para cada tipo de patata. Por esta razón se realizó un análisis de desviación media, en el cual se encontró que las patatas Spunta, Baraka y Jaerla presentaban una dispersión baja, con valores muy cercanos a 1 indicando que estas patatas tenían la misma cantidad de vitamina C mg/100 g en peso fresco consistentemente. El resto de los resultados obtenidos de los otros tipos no se desviaron mucho de la media, teniendo valores moderados menores a 2, pudiendo entonces tomarlos como datos representativos del porcentaje de vitamina C para cada patata.

Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos sirven para clasificar las patatas evaluadas dentro de los rangos de calidad establecidos anteriormente (37), siendo estos; pequeña: ≤ 30 mm, mediana: 30 - 60 mm y grande: > 60 mm. Se hizo un esfuerzo por encontrar estudio o bases de datos que tuvieran información de los tamaños en milímetros para los tipos de patatas evaluadas, para comparar resultados, pero no se pudo encontrar ninguno, ya que estos no daban valores específicos en mm. Por esta razón este estudio sirve para tener una medición en mm, de las patatas evaluadas. Esto viene dado según su genotipo, condiciones de cosecha, postcosecha y tiempo de maduración. Llevando a pensar que otra variedad de factores genéticos, medioambientales y agrícolas, incluyendo el genotipo, tamaño de semilla, la densidad de plantas en un cultivo y el número de tallos por planta afectan el crecimiento y el rendimiento de las diferentes patatas.

Las patatas con predominio de color amarillo fueron la Monalisa, Baraka y Kelly, ya que todas las muestras evaluadas mostraron un color amarillo en la carne. Spunta presentó un 45% de muestras con un color amarillo en la carne. Las patatas con predominio de color amarillo intenso fueron Agria, Valderredible y Jaerla, presentando 100%, 94% y 65% de muestras con color amarillo intenso respectivamente. Según estos resultados se puede apreciar que el color de la carne de cada patata cambia según su tipo. Esto viene dado según su genotipo, condiciones de cosecha, postcosecha y tiempo de maduración. Es importante notar que, según mayor intensidad de color, hay mayor cantidad de carotenoides presentes. Esto podría explicar, por ejemplo, porque las patatas Agria y Valderredible que tienen carne de predominio de color amarillo intenso, tienen los valores más altos de vitamina C. Igualmente la Gallega, que suele tener un color blanco es la tercera patata con menor contenido de vitamina C. Esto podría explicar, por ejemplo, porque las patatas Agria y Valderredible que tienen carne de predominio de color amarillo intenso, tienen los valores más altos de vitamina C. Igualmente la Gallega, que suele tener un color blanco es la tercera patata con menor contenido de vitamina C. Sin embargo, faltaría hacer pruebas más rigurosas y específicas en cada muestra para establecer una relación directa.

Este estudio confirma este dato como un valor medio para distintos cultivares de patatas, destacando así a las patatas patatas Agria, Valderredible y Spunta que superan el valor medio de vitamina C de las patatas que es 20%, según un grupo de investigadores en España de 2002 (38). El estudio constaba en analizar la pérdida de Vitamina C en 5 tipos de patatas diferentes, cambiando factores como acceso a diferentes gases o cambiando temperaturas. Aunque antes de someter a las patatas a los diferentes cambios, notaron que sus patatas tenían una media de 19,7 mg/100g de vitamina C por patata.

Se observó que las patatas Agria, Baraka, Jaerla y Monalisa tuvieron una mayor proporción de patatas con forma redondeada. Las patatas Valderredible y Spunta presentan una distribución equitativa entre las formas redonda y oval alargada. Las patatas Kelly se distinguen por tener más patatas con forma oval alargada. Por último, la patata Gallega muestra una distribución equilibrada entre las formas redonda y redondeada.

Existen pocos estudios sobre los ojos en las patatas, pero un estudio de la revista americana de investigación sobre la patata en 2022, informa que estos facilitan el intercambio de gases entre la atmósfera y el interior de la patata (39). Se presentan investigaciones que demuestran las interacciones entre presencia de ojos y ciertas enfermedades, aunque no queda muy claro. Por ejemplo la revista europea de la patata, publicó un estudio en 1965 anunciando que no se encontró ninguna relación evidente entre la estructura de los ojos y la susceptibilidad a las infecciones en relación con la estructura de la piel y el ojo, ya que en las 9 patatas examinadas, no se mostraron diferencias significativas en la susceptibilidad a enfermedades (40). Esto indicaría que la presencia de ojos profundos y grandes está más relacionado con preferencias del consumidor a la hora de comprar. Esto explica el estudio realizado en EE.UU en 2008, al decir que un producto con buen aspecto, tamaño y forma uniforme será preferible para la mayoría de los consumidores y tendrá un mayor atractivo de venta (41).

Las patatas Valderredible, Baraka y Agria mostraron un contenido de materia seca por encima de la media, lo que las convierte en opciones favorables para usos culinarios e industriales. Un alto contenido de materia seca es uno de los valores más importantes al elegir una patata. Uno de los primeros estudios para determinar la calidad de cocción de las patatas, realizado en 1937, por la revista oficial americana de la patata dice que la calidad de las patatas está directamente asociado al contenido de materia seca, por lo que un alto contenido de materia seca del 25% se asocia a "buena calidad" y un bajo contenido de materia seca del 15% a "mala calidad" (42). Otros estudios de la época encontraron resultados similares, notando que después de pruebas químicas y de cocción concluyeron que una buena calidad de cocción está estrechamente asociada a un alto contenido de almidón y materia seca, y a un bajo contenido de nitrógeno (43). Sin embargo, ahora en día, este tema ya no está tan generalizado, ya que una patata con bajo contenido de materia seca, puede poseer otras cualidades nutritivas o culinarias y puede ser utilizada y aprovechada de una manera diferente. Por ejemplo, buena calidad puede ser dada por altos contenidos de vitamina C, como es el caso de las patatas Agria, Valderredible y Spunta tienen valores de vitamina C bastante altos, con valores de 29,62mg/100g y 24,9mg/100g, 21,82mg/100g, respectivamente.

Las patatas Gallega, Agria y Jaerla mostraron una distribución equitativa entre muestras firmes y consistentes y no firmes y consistentes, indicando que estas patatas pueden tener texturas diferentes, esto puede ser explicado por el almacenamiento postcosecha y almacenamiento durante comercialización, que tiene un efecto considerable sobre la textura de una patata (44). A mayor tiempo y temperaturas extremas el almidón se convierte en azúcares reductores, resultando en pérdida de textura y por ende calidad.

En conclusión, este estudio analizó ocho tipos de patatas y describió sus características físicas y nutricionales. Se encontró que el tamaño de las patatas no está relacionado con el número de días de siembra, sino más bien con factores genéticos, medioambientales y agrícolas, como el genotipo, el ambiente o tipo de suelo.

Las patatas Valderredible, Baraka y Agria mostraron un contenido de materia seca por encima de la media, lo que las convierte en opciones favorables para usos culinarios e industriales. Las patatas Agria, Valderredible y Spunta presentaron niveles altos de vitamina C, lo cual es importante considerando que su contenido se reduce después de la cocción o el procesado. En cuanto al color de la carne de las patatas, se observó que las

patatas con color amarillo intenso, como Agria y Valderredible, mostraron los valores más altos de vitamina C. Sin embargo, el color de la carne no es un indicador confiable del contenido de materia seca ni de capacidad antioxidante. En términos de forma y tamaño, se encontró una posible relación entre el diámetro y el tamaño de las patatas. Las patatas ovales alargadas, como Monalisa, Valderredible y Kelly, fueron las de mayor tamaño. Las patatas Gallega y Agria fueron las únicas que presentaron ojos grandes y profundos. Sin embargo, esto no afectó sus apariencias negativamente. Finalmente, la patata Valderredible se destacó en contenido de materia seca, vitamina C y textura firme y consistente, lo que la convierte en una opción favorable en términos de calidad.

Se deben realizar investigaciones posteriores con el propósito de validar los hallazgos presentes en entornos más amplios y mediante la inclusión de una mayor cantidad de muestras. Además, se recomienda la implementación de estudios controlados para examinar la representatividad de las características obtenidas para cada variedad. Igualmente hacer estudios adicionales sobre cada parámetro de calidad de manera individual. Es de destacar que la falta de estudios de las características de las distintas variedades de patatas ha sido identificada, por lo que es importante llevar a cabo estudios como el presente con el objetivo de actualizar los catálogos de patatas en el contexto europeo. Cabe destacar que las investigaciones recientes sobre patatas han sido predominantemente conducidas en América y Asia, subrayando la relevancia de ampliar estos estudios a la región europea para obtener una perspectiva más global.

Referencias

1. Alcon Callejas D, Bonifacio Flores A, Taboada Belmonte C. Caracterización morfológica de tubérculos de la papa amarga según el diálogo de saberes. *Rev Investig E Innov Agropecu Recur Nat.* 2019;6(2):7-20. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2409-16182019000200003
2. García RP. Evaluación de la calidad de la patata mediante tecnología NIRS. 2018;
3. Programa de Sistemas Agroalimentarios de Papa | FAO [Internet]. Disponible en: <https://www.fao.org/family-farming/detail/es/c/1298442/>
4. Nutrients | Free Full-Text | Intake of Potatoes Is Associated with Higher Diet Quality, and Improved Nutrient Intake and Adequacy among US Adolescents: NHANES 2001–2018 Analysis [Internet]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2614>
5. Love SL, Pavek JJ. Positioning the Potato as a Primary Food Source of Vitamin C. *Am J Potato Res.* agosto de 2008;85(4):277-85.
6. Brown CR, Edwards CG, Yang CP, Dean BB. Orange Flesh Trait in Potato: Inheritance and Carotenoid Content. *J Am Soc Hortic Sci.* 1 de enero de 1993;118(1):145-50.
7. Brown CR. Antioxidants in potato. *Am J Potato Res.* 1 de marzo de 2005;82(2):163-72.

8. Kita A, Bąkowska-Barczak A, Lisińska G, Hamouz K, Kułakowska K. Antioxidant activity and quality of red and purple flesh potato chips. *LWT - Food Sci Technol.* 1 de junio de 2015;62(1, Part 2):525-31.
9. Navarre DA, Brown CR, Sathuvalli VR. Potato Vitamins, Minerals and Phytonutrients from a Plant Biology Perspective. *Am J Potato Res.* 1 de abril de 2019;96(2):111-26. <https://www.semanticscholar.org/paper/Potato-Vitamins%2C-Minerals-and-Phytonutrients-from-a-Navarre-Brown/be2eb68d733baa3b17bbde92617a5e6321bd2b43>
10. Lutz M, Fuentes E, Ávila F, Alarcón M, Palomo I. Roles of Phenolic Compounds in the Reduction of Risk Factors of Cardiovascular Diseases. *Molecules.* enero de 2019;24(2):366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359321/>
11. Ah-Hen K, Fuenzalida C, Hess S, Contreras A, Vega-Gálvez A, Lemus-Mondaca R. Capacidad Antioxidante y Compuestos Fenólicos totales de una Selección de Doce Variedades Tradicionales de Papa Cultivadas en la Región Sur de Chile. *Chil J Agric Res.* marzo de 2012;72(1):3-9.
12. Felde, Kubow. Chapter 2 The Potato and Its Contribution to the Human Diet and Health. En 2019 Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Chapter-2-The-Potato-and-Its-Contribution-to-the-Felde-Kubow/f470518a8efecffcb946fc266d64e4b315a07faf>
13. de Haan S, Burgos G, Liria R, Rodriguez F, Creed-Kanashiro HM, Bonierbale M. The Nutritional Contribution of Potato Varietal Diversity in Andean Food Systems: a Case Study. *Am J Potato Res.* 1 de abril de 2019;96(2):151-63.
14. Gutaker RM, Weiß CL, Ellis D, Anglin NL, Knapp S, Luis Fernández-Alonso J, et al. The origins and adaptation of European potatoes reconstructed from historical genomes. *Nat Ecol Evol.* julio de 2019;3(7):1093-101.
15. Gupta UC, Gupta SC. The Important Role of Potatoes, An Underrated Vegetable Food Crop in Human Health and Nutrition. *Curr Nutr Food Sci.* 15(1):11-9. <https://www.semanticscholar.org/paper/The-Important-Role-of-Potatoes%2C-An-Underrated-Food-Gupta/b550590ef945c4371268f0cc86addc9adcf5d479>
16. Chakraborty S, Chakraborty N, Agrawal L, Ghosh S, Narula K, Shekhar S, et al. Next-generation protein-rich potato expressing the seed protein gene *AmA1* is a result of proteome rebalancing in transgenic tuber. *Proc Natl Acad Sci.* 12 de octubre de 2010;107(41):17533-8.
17. Raigond P, Rawal S, Parmar V, Thakur A, Bandana, Mishra T, et al. Nutritional, Processing and Sensorial Attributes of Organic and Inorganic Indian Potatoes. *Potato Res.* 1 de diciembre de 2022;65(4):1051-73.
18. Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 31/2009, de 16 de enero, por el que se aprueba la norma de calidad comercial para las patatas de consumo en el mercado nacional y se modifica el anexo I del Real Decreto 2192/1984, de 28 de noviembre, por el que se aprueba el Reglamento de aplicación de las normas de calidad para las frutas y hortalizas frescas comercializadas en el mercado interior [Internet]. Sec. 1,

- Real Decreto 31/2009 ene 24, 2009 p. 8175-82. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/01/16/31>
19. Jagadeesan S, Govindaraju I, Mazumder N. An Insight into the Ultrastructural and Physiochemical Characterization of Potato Starch: a Review. *Am J Potato Res.* 1 de octubre de 2020;97(5):464-76.
 20. Reyniers S, Ooms N, Gomand SV, Delcour JA. What makes starch from potato (*Solanum tuberosum* L.) tubers unique: A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* septiembre de 2020;19(5):2588-612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33336978/>
 21. Capítulo 5. La calidad en frutas y hortalizas [Internet]. Disponible en: <https://www.fao.org/3/Y4893S/y4893s08.htm>
 22. deMan JM. Determination of Potato Texture. *Can Inst Food Technol J.* 1 de abril de 1969;2(2):76-8.
 23. Kita A. The influence of potato chemical composition on crisp texture. *Food Chem.* 1 de febrero de 2002;76(2):173-9.
 24. Moens LG, Van Wambeke J, De Laet E, Van Ceunbroeck JC, Goos P, Van Loey AM, et al. Effect of postharvest storage on potato (*Solanum tuberosum* L.) texture after pulsed electric field and thermal treatments. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 1 de diciembre de 2021;74:102826.
 25. Šulc M, Kotíková Z, Paznocht L, Lachman J. Changes in Carotenoid Profile during Potato (*Solanum tuberosum* L.) Tuber Maturation. *Am J Potato Res.* 1 de abril de 2021;98(2):85-92.
 26. Jarén C, López A, Arazuri S. Advanced Analytical Techniques for Quality Evaluation of Potato and Its Products. En Elsevier; 2016 [citado 3 de enero de 2024]. p. 563-602. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128000021000194>
 27. Hamouz K, Pazderů K, Lachman J, Čepl J, Kotikova Z. Effect of cultivar, flesh colour, locality and year on carotenoid content in potato tubers. *Plant Soil Environ.* 6 de junio de 2016;62:86-91.
 28. Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. <https://www.tierradesabor.es/sites/default/files/REQUISITOS%20MINIMOS%20DE%20CALIDAD%20PATATA%20FRESCA%20DE%20CONSUMO.pdf>. 2017 [citado 20 de diciembre de 2023]. REQUISITOS MINIMOS DE CALIDAD PATATA FRESCA DE CONSUMO.pdf. Disponible en: <https://www.tierradesabor.es/sites/default/files/REQUISITOS%20MINIMOS%20DE%20CALIDAD%20PATATA%20FRESCA%20DE%20CONSUMO.pdf>
 29. Heidari E, Rasouli F, Hajizadeh HS, Ebrahimzadeh A. Evaluation of Genetic Diversity of *Solanum tuberosum* L. Cultivars by the Physiological and Biochemical Characteristics under Postharvest Conditions. *Am J Potato Res.* 1 de junio de 2022;99(3):175-90.

30. Hejtmánková K, Pivec V, Trnková E, Hamouz K, Lachman J. Quality of Coloured Varieties of Potatoes. *Czech J Food Sci.* 30 de junio de 2009;27(Special Issue 1):S310-3.
31. pdfcoffee.com [Internet]. AOAC Method-Ascorbic-Ac 967 21. Disponible en: <https://pdfcoffee.com/aoac-method-ascorbic-ac-967-21-5-pdf-free.html>
32. Gobierno de Chile, Instituto de salud pública. https://www.ispch.cl/sites/default/files/documento_tecnico/2010/03/PRT-711.02-011%20V0%20cenizas%20totales.pdf. [citado 21 de diciembre de 2023]. PROCEDIMIENTO DETERMINACIÓN DE CENIZAS TOTALES EN ALIMENTOS. METODO GRAVIMÉTRICO. Disponible en: https://www.ispch.cl/sites/default/files/documento_tecnico/2010/03/PRT-711.02-011%20V0%20cenizas%20totales.pdf
33. 2,6 Dichlorophenolindophenol - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/2-6-dichlorophenolindophenol>
34. Elgailani IEH, Elkareem MAMG, Noh EAA, Adam OEA, Alghamdi AMA. Comparison of Two Methods for The Determination of Vitamin C (Ascorbic Acid) in Some Fruits. *Am J Chem.* 11 de marzo de 2017;2(1):1-7.
35. Mangas CC, Torres OMH. Métodos analíticos para la determinación de vitamina C.
36. Cenizas - Unidad de Innovación [Internet]. Disponible en: <https://www.um.es/web/innovacion/plataformas/ocw/listado-de-cursos/higiene-inspeccion-y-control-alimentario/practicas/cenizas>
37. BOE-A-2009-1171 Real Decreto 31/2009, de 16 de enero, por el que se aprueba la norma de calidad comercial para las patatas de consumo en el mercado nacional y se modifica el anexo I del Real Decreto 2192/1984, de 28 de noviembre, por el que se aprueba el Reglamento de aplicación de las normas de calidad para las frutas y hortalizas frescas comercializadas en el mercado interior. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2009-1171>
38. Tudela JA, Espín JC, Gil MI. Vitamin C retention in fresh-cut potatoes. *Postharvest Biol Technol.* 1 de agosto de 2002;26(1):75-84.
39. Bethke PC. Potato Tuber Lenticels: A Review of Their Development, Structure, Function, and Disease Susceptibility. *Am J Potato Res.* 1 de agosto de 2023;100(4):253-64. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12230-023-09923-5>
40. Nagdy GA, Boyd AEW. Susceptibility of potato varieties to skin spot (*Oospora pustulans*) in relation to the structure of the skin and eye. *Eur Potato J.* diciembre de 1965;8(4):200-14.
41. Jemison Jr JM, Sexton P, Camire ME. Factors Influencing Consumer Preference of Fresh Potato Varieties in Maine. *Am J Potato Res.* 1 de abril de 2008;85(2):140-9. <https://www.semanticscholar.org/paper/Factors-Influencing-Consumer->

[Preference-of-Fresh-in-Jemison-Sexton/e423583366d2c603850ed5260d4cff32680fb4c4](#)

42. Bewell ER. The determination of the cooking quality of potatoes. *Am Potato J.* 1 de agosto de 1937;14(8):235-42.
43. Cobb JS. A study of culinary quality in white potatoes. *Am Potato J.* 1 de diciembre de 1935;12(12):335-46.
44. Volkov D, Kim I, Klykov A, Matsishina N. Comparative Evaluation of Different Potato Varieties for Their Suitability for Starch Processing. En: Muratov A, Ignateva S, editores. *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2021)*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 443-50. (Lecture Notes in Networks and Systems).

El panorama científico del estado de los biosimilares a nivel mundial y su concepción de la biosimilaridad frente a sus atributos de calidad

The scientific overview of the status of biosimilars worldwide and its conception of biosimilarity vs. Its quality attributes

Diego Lorenzana Suárez

Universidad Internacional Iberoamericana, España (diego.lorenzana@doctorado.unib.org)
(<https://orcid.org/0009-0007-2175-3529>)

Información del manuscrito:

Recibido/Received: 21/03/24

Revisado/Reviewed: 05/04/24

Aceptado/Accepted: 09/05/24

RESUMEN

Palabras clave:

biosimilares, atributos de calidad, armonización

El intento de acercamiento de tratamientos biológicos, con elevado coste para los ciudadanos, ha impulsado el nacimiento y crecimiento de los medicamentos biosimilares. Moléculas cuya producción está enfocada a ser copias de los principios activos de los medicamentos de origen biológico catalogados como innovadores. Al ser moléculas biológicas, el hecho de ser copias del principio activo se hace complejo, pues pequeñas variaciones en su composición bioquímica pueden afectar a su seguridad y eficacia. A diferencia de los innovadores, cuyo razonamiento de comercialización está dirigido a la seguridad del medicamento mediante estudios clínicos, base para ser comercializado en condiciones seguras, sin embargo, los medicamentos biosimilares, se centran en que sus atributos de calidad sean los más próximos a la molécula que pretenden sustituir. Por ese motivo, mediante el estudio de los atributos críticos de calidad, y los moduladores que le afectan, es posible establecer una clasificación de los mismos que permitan la armonización del concepto biosimilar. Los atributos que caracterizan a las moléculas son antagonistas o complementarios entre sí, permitiendo establecer un rango de aceptación que permita el desarrollo de un sistema de graduación de la comparabilidad entre innovadores y biosimilares, acercando el concepto hasta la fecha teórico, a un aspecto cuantitativo. Pero siempre tomando en consideración aspectos fundamentales como la incidencia del error del laboratorio en su valoración. Por lo que, basándose en un modelo armonizado del concepto del atributo de calidad, este debe ser reformulado hacia un término que unifique el concepto con su error intrínseco, de manera que pueda ser valorado de forma armonizada.

ABSTRACT

Keywords:

biosimilars, quality attributes,
harmonization.

The attempt to bring closer biological treatments, with high cost for citizens, has boosted the birth and growth of biosimilar drugs. Molecules whose production is focused on being copies of the active ingredients of drugs of biological origin catalogued as innovative. As they are biological molecules, the fact of being copies of the active ingredient becomes complex, as small variations in their biochemical composition can affect their safety and efficacy. Unlike innovators, whose marketing rationale is aimed at the safety of the drug through clinical studies, the basis for being marketed under safe conditions, however, biosimilar drugs focus on ensuring that their quality attributes are as close as possible to the molecule they are intended to replace. For this reason, by studying the critical quality attributes and the modulators that affect them, it is possible to establish a classification of these attributes that will allow harmonization of the biosimilar concept. The attributes that characterize the molecules are antagonistic or complementary to each other, making it possible to establish a range of acceptance that allows the development of a system for grading the comparability between innovators and biosimilars, bringing the concept, which to date has been theoretical, closer to a quantitative aspect. But always taking into consideration fundamental aspects such as the incidence of laboratory error in its assessment. Therefore, based on a harmonized model of the concept of the quality attribute, this should be reformulated towards a term that unifies the concept with its intrinsic error, so that it can be assessed in a harmonized way.

Introducción

En la última década, los biosimilares han experimentado un crecimiento exponencial, transformando el paradigma de tratamiento para diversas enfermedades (1).

Son medicamentos biológicos que se han vuelto cada vez más populares en el mundo (2) y son similares a otros medicamentos biológicos que ya están en el mercado, conocidos como productos biológicos de referencia. Sin embargo, a diferencia de éstos, los biosimilares no son idénticos en términos de estructura molecular (3) y su objetivo es proporcionar alternativas más asequibles y accesibles a los productos biológicos de referencia (4). Estos medicamentos han demostrado ser igualmente eficaces y seguros en comparación con los productos biológicos de referencia en numerosos estudios clínicos.

En la actualidad, los biosimilares están disponibles en muchos países de todo el mundo, pero sus regulaciones son diversas y en muchos casos difusas. La Unión Europea ha sido pionera en la aprobación de biosimilares desde 2006 (5), y ha establecido un marco regulatorio sólido para garantizar su calidad, eficacia y seguridad. Otros países, como los Estados Unidos y Japón, también han desarrollado sus propios marcos regulatorios para la aprobación de biosimilares. Siendo uno de los hitos más importantes para los biosimilares la aprobación del primer biosimilar por parte de la Organización Mundial de la Salud (6).

En términos de indicaciones terapéuticas, estos medicamentos cubren una amplia gama de áreas terapéuticas, como la oncología, la reumatología y la diabetes. Se ha demostrado que estos medicamentos son eficaces para tratar diversas enfermedades y afecciones, lo que los convierte en una opción atractiva para muchos pacientes y profesionales de la salud.

Sin embargo, a pesar de los avances en el campo de la biosimilaridad, aún existen desafíos que se deben superar. Uno de los principales desafíos es la educación y la conciencia pública sobre los biosimilares, ya que muchos pacientes y profesionales de la salud todavía pueden tener dudas o preocupaciones sobre la calidad y la eficacia de los biosimilares en comparación con los productos biológicos de referencia (5).

Además, el acceso a los biosimilares puede variar de un país a otro debido a las regulaciones y políticas nacionales. Algunos países han implementado políticas de sustitución automática de productos biológicos de referencia por biosimilares, lo que ha contribuido a un mayor uso y acceso, sin embargo, en otros países, la adopción de biosimilares puede ser más lenta debido a barreras legales o económicas (7).

En base a esto, este artículo tiene como objetivo examinar críticamente el estado científico de los biosimilares, destacando los progresos regulatorios y la evolución de la investigación en esta área, apoyándose en la estadística como medio de establecer una definición del término biosimilar con mayor estandarización.

Estado actual de los biosimilares en el mundo.:

1. Regulación Global:

Los marcos regulatorios de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) han sido pilares fundamentales en el desarrollo de biosimilares. Como se ha mencionado anteriormente, la regulación global de los biosimilares se encuentra en constante evolución y varía entre diferentes regiones y países. Sin embargo, existen ciertos aspectos clave que se consideran en la regulación de los biosimilares a nivel mundial (8).

En general, los reguladores internacionales consideran la comparabilidad, la calidad, la eficacia y la seguridad de los biosimilares para garantizar que estos

medicamentos sean equivalentes a los productos biológicos de referencia. Algunos de los elementos clave de la regulación global de los biosimilares son los siguientes (9):

a. Evaluación comparativa: Los reguladores exigen estudios comparativos entre los biosimilares y los productos biológicos de referencia, los cuales incluyen análisis de características fisicoquímicas, funcionales, farmacocinéticas y farmacodinámicas. Esto es fundamental para demostrar que los biosimilares son similares en términos de estructura y función a los productos biológicos de referencia.

b. Estudios clínicos: Los biosimilares también deben someterse a estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia y seguridad en comparación con los productos biológicos de referencia. Estos estudios pueden incluir ensayos clínicos de fase III o estudios de bioequivalencia, dependiendo de los requisitos de cada regulación nacional o regional.

c. Farmacovigilancia: Los reguladores enfatizan la importancia de una adecuada farmacovigilancia para monitorear y evaluar los efectos secundarios y la seguridad a largo plazo de los biosimilares una vez que se encuentran en el mercado. Esto se realiza a través del seguimiento y el análisis de datos sobre la seguridad y la eficacia de los biosimilares.

d. Cambio de fabricante: La regulación global también aborda el cambio de fabricante de biosimilares y la necesidad de demostrar la equivalencia entre las diferentes versiones del medicamento en términos de calidad, eficacia y seguridad.

e. Etiquetado y nomenclatura: La regulación también incluye requisitos para el etiquetado de los biosimilares, asegurando que los pacientes y los profesionales de la salud puedan identificar claramente los medicamentos y distinguirlos de los productos biológicos de referencia. Además, la adopción de una nomenclatura adecuada y distintiva para los biosimilares es considerada importante.

Si bien existen directrices y regulaciones internacionales para los biosimilares, cada país o región tiene su propio enfoque y proceso de aprobación que debe ser escrupulosamente seguido por las farmacéuticas. Algunas regiones, como la Unión Europea, los Estados Unidos y Japón, han desarrollado regulaciones específicas y marcos regulatorios más completos para los medicamentos de esta catalogación. Sin embargo, aún se requiere un mayor esfuerzo para lograr una mayor armonización y convergencia en la regulación global de los biosimilares, ya que los criterios cualitativos priman en su definición.

2. Desarrollos Científicos:

El avance científico en la caracterización y fabricación de biosimilares es esencial para garantizar su calidad y eficacia.

El desarrollo científico de los biosimilares es un campo en crecimiento constante, impulsado por avances tecnológicos y conocimientos científicos en biología molecular, genómica y biotecnología. A continuación, se presentan algunos aspectos destacados del actual desarrollo científico de los biosimilares (10,11):

a. Caracterización analítica: La caracterización exhaustiva de los biosimilares es esencial para demostrar su similitud con los productos biológicos de referencia. Se utilizan técnicas avanzadas de biología molecular, cromatografía, espectrometría de masas y análisis de plegamiento y agregación de proteínas para evaluar la estructura, pureza y actividad biológica de los biosimilares.

b. Modelado y simulación: El modelado computacional y la simulación se utilizan en el desarrollo de biosimilares para predecir y optimizar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Esto ayuda a establecer la estrategia de desarrollo y a identificar las características críticas de los biosimilares.

c. Estudios preclínicos: Los estudios preclínicos desempeñan un papel importante en la evaluación de la toxicidad y la actividad biológica de los biosimilares. Se realizan estudios *in vitro* e *in vivo* para demostrar la similitud entre los biosimilares y los productos biológicos de referencia.

d. Estudios clínicos: Los estudios clínicos comparativos son cruciales para establecer la equivalencia en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad entre los biosimilares y los productos biológicos de referencia. Estos estudios suelen involucrar a pacientes con enfermedades específicas y evalúan parámetros clínicos y farmacocinéticos.

e. Innovaciones en producción: La producción de biosimilares ha experimentado avances tecnológicos significativos, lo que ha mejorado la calidad y eficiencia de su fabricación. Por ejemplo, las mejoras en los procesos de cultivo celular, la purificación y la formulación han permitido una mayor reproducibilidad y consistencia en la producción de los biosimilares.

f. Medicina de precisión: La medicina de precisión, que se basa en la identificación de características moleculares específicas de los pacientes, también está influyendo en el desarrollo de biosimilares. Se están investigando enfoques como los medicamentos biosimilares adaptados a un perfil de biomarcadores específico, lo que podría mejorar aún más la eficacia y seguridad en el tratamiento de enfermedades.

En general, el desarrollo científico de los biosimilares continúa evolucionando con el objetivo de mejorar la calidad, eficacia y seguridad de estos medicamentos, a través de avances en la caracterización analítica, la modelización y simulación, los estudios preclínicos y clínicos, la innovación en la producción y el aprovechamiento de la medicina de precisión.

3. Adopción y Desafíos:

A pesar de los éxitos, la adopción generalizada de biosimilares enfrenta desafíos persistentes. A pesar de los avances en el campo de los biosimilares, todavía existen varios desafíos que deberán abordarse en el futuro. Estos desafíos incluyen (12):

a. Cambio de mentalidad y educación: Uno de los principales desafíos es cambiar la mentalidad y educar tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes sobre los biosimilares. Muchos todavía tienen dudas o preocupaciones sobre la calidad, eficacia y seguridad de estos medicamentos en comparación con los productos biológicos de referencia. Es esencial aumentar la conciencia y comprensión para garantizar una adopción más amplia y confianza en los biosimilares.

b. Regulaciones y políticas más consistentes: Si bien muchos países han establecido marcos regulatorios para la aprobación de biosimilares, todavía existe cierta variabilidad entre las regulaciones y políticas nacionales. Es importante promover una mayor armonización y consistencia en la evaluación y aprobación de biosimilares, lo que facilitaría su entrada y acceso globalmente.

c. Sostenibilidad económica: A medida que los biosimilares ingresan al mercado, pueden proporcionar opciones más asequibles para los pacientes y sistemas de salud. Sin embargo, debido a los costos asociados con la producción y desarrollo de medicamentos biológicos, aún existe la necesidad de abordar la sostenibilidad económica de los biosimilares. Esto implica equilibrar los precios de los medicamentos para garantizar su accesibilidad y mantener la inversión en investigación y desarrollo.

4. Fortalecimiento de la cadena de suministro y la calidad: La calidad y la integridad de los biosimilares son fundamentales para garantizar su eficacia y seguridad. Es importante fortalecer la cadena de suministro (13) y mantener altos estándares de calidad en la fabricación, almacenamiento y distribución de estos medicamentos. Esto

implica establecer y mantener mecanismos efectivos de control de calidad y supervisión regulatoria.

5. Desarrollo de nuevos formatos y tecnologías: A medida que el campo de los biosimilares continúa evolucionando, también es importante invertir en la investigación y el desarrollo de nuevos formatos y tecnologías (14). Esto incluye la formulación de biosimilares en diferentes presentaciones, como tabletas o inhaladores, para brindar opciones y comodidad adicionales a los pacientes y reducir la necesidad de acudir a centros médicos o el entrenamiento requerido para la administración. Las nuevas tecnologías también incluyen el desarrollo de moléculas que permitan atajar varias enfermedades en una única administración, dentro de ellas podemos encontrar investigaciones para hacer moléculas con especificidad para dos o 3 antígenos diferentes, y por tanto obtener tratamientos más específicos o ampliar el rango de actuación (14).

6. Búsqueda de un elemento estandarizado del concepto biosimilar: La actual definición de biosimilar que se utiliza para realizar la estandarización del concepto de biocomparabilidad entre un medicamento innovador y un medicamento genérico, se encuentra reforzada por el hecho de tratarse de moléculas de alta complejidad, por lo cual, la comparación entre ellas debe realizarse desde el punto de vista más cualitativo. Los estudios disponibles sobre cómo catalogar los biosimilares presentan siempre una comparación entre los diferentes atributos de forma individualizada (15–18).

Si se agrupan los estudios individualizados de los atributos de calidad buscando una comparación globalizada, es posible establecer la comparabilidad como concepto clave.

Desde un punto de vista estadístico, y apoyándose en los numerosos estudios individuales de los atributos de calidad (19), es posible establecer si estos atributos son complementarios o antagonistas.

Una de las principales dificultades que se encuentran las agencias regulatorias a la hora de aprobar un dossier de un medicamento que pretende ser biocomparable a un medicamento de referencia es que los resultados analíticos de los diferentes atributos críticos de calidad (CQA, de sus siglas en inglés) son presentados de forma individualizada. Esta forma de caracterizar un biosimilar puede ocasionar pérdida de conocimiento o un enmascaramiento del mismo, al no debatir la complementariedad entre los mismos atributos de calidad junto a otros CQA. Con esta clasificación de los atributos se pretende asegurar que el medicamento puede ser intercambiado, sin ningún perjuicio para el paciente, el tratamiento con el innovador, manteniendo el beneficio para la salud, pero reduciendo el coste del tratamiento o por lo contrario, repercute negativamente en el resultado del tratamiento. Es necesario entender que un medicamento biosimilar, o cualquier medicamento biológico, puede presentar riesgos para la salud que su probabilidad de aparición es altamente variable tanto en tiempo como en efecto (8,20)

Es fácil argumentar que los diferentes atributos de forma independiente pueden ser comparables frente a un medicamento innovador, pero estos mismos atributos que se encuentran en las diferentes comparaciones que se adjuntan en los dossieres de aprobación (21), no facilitan el entendimiento para el paciente o para personal no entrenado.

Por tanto, la industria debe dirigirse hacia una evolución del concepto de biosimilar, que permita establecer una definición clara y entendible para todo individuo. Con ello se puede dar respuestas a varios de los problemas que se han planteado a lo largo del artículo como son la concienciación y la educación, así como la propia definición.

Una de las formas más sencillas de presentar cualquier información es la gráfica (22), pues a una el concepto estadístico demandado por la industria y las agencias regulatorias, y requiere poco entrenamiento para dilucidar el resultado aportado. Dado que los atributos pueden presentar complementariedad y antagonismo, es una forma fácilmente presentable de la comparabilidad y debe formar parte de la definición del anticuerpo bio-comparable. En el presente artículo se establecen los métodos para la valoración de los atributos de calidad, ya que forman la estructura principal de la definición.

Método

Para afrontar la definición de biosimilar y alcanzar la armonización de la definición, se debe tomar la clasificación de los biosimilares en diferentes fases, siendo el objeto del presente artículo la fase analítica o preclínica, pues es la de mayor relevancia a la hora de presentar dosieres de preaprobación a cualquier agencia regulatoria o a clientes.

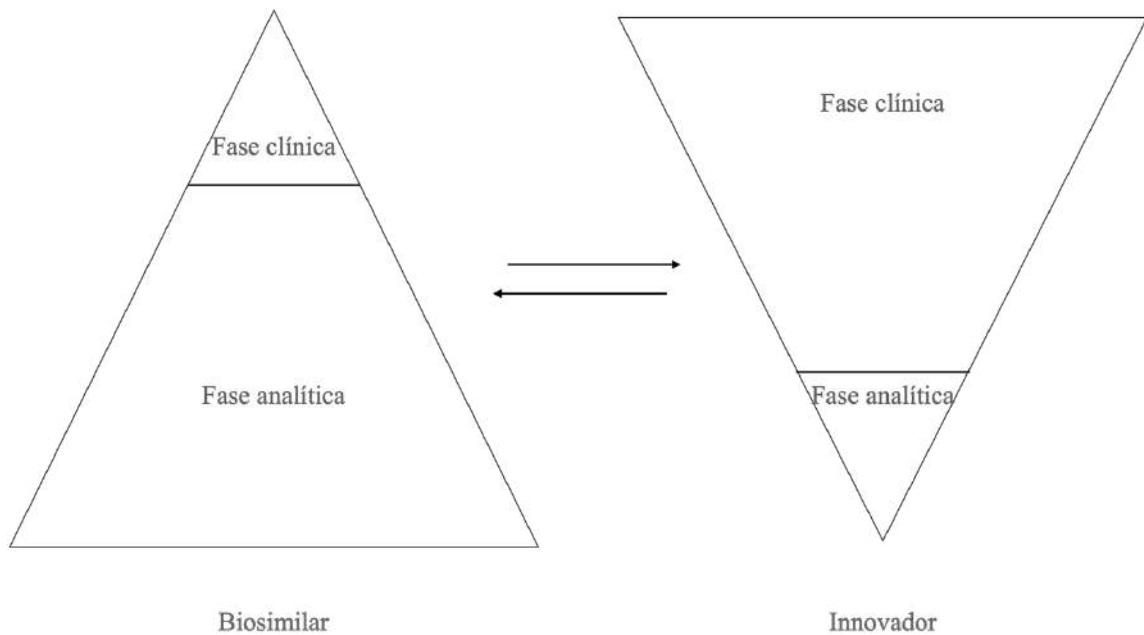


Figura 1. Enfoque del desarrollo de un biosimilar frente a un innovador

Como se puede apreciar en la figura 1, la fase analítica o fase preclínica es la fase de mayor relevancia a la hora de establecer un biosimilar, puesto que, según lo indicado en las guías de mayor prestigio internacional, el hecho de ser analíticamente similar para unos o analíticamente comparables para otras, es razón de peso para su aprobación. Dicho concepto forma parte de la base de la metodología al formar parte de las hipótesis identificadas. Por ese motivo, el punto de partida de la metodología son los atributos de calidad. Siendo el punto de partida de los atributos de calidad tan amplio, el objetivo del presente artículo se pretende delimitar en la clasificación de los atributos según su criticidad y del resto de variables que influyen directa o indirectamente en los propios atributos de calidad y cómo valorarlos.

A. Atributos de calidad

De las guías publicadas por las agencias se puede obtener en conclusión que, para la similaridad y la comparabilidad, recogen unos atributos en común que son la potencia, la actividad biológica y la función. Pero luego nos encontramos separados la estructura, propiedades y estabilidad, con influencia en la similaridad y la inmunogenicidad y farmacología en la comparabilidad. Todo su conjunto debería determinar un biosimilar.

Apoyándonos en la terminología aportada por Kwon et al. (23) sobre los atributos críticos de calidad y las características que influyen positiva y negativamente en la estructura de un anticuerpo indicados por BWG (12) se puede desarrollar una ecuación básica que aglutine todos los aspectos requeridos por las agencias y por la ciencia.

Los autores citados clasifican los atributos de calidad bajo un ranking de 3 niveles, determinando cuales, al criterio que demuestran, son considerados críticos. Apoyándose principalmente en la funcionalidad de la característica indicada en sus escritos, dividen los atributos en siete grandes grupos, implicando su estructura y naturaleza.

- Estructura primaria de la proteína.
- Estructuras de orden superior.
- Variantes cargadas.
- Variantes de masas.
- Oligosacáridos.
- Actividad biológica.
- Contenido.

A estos atributos les otorgan una puntuación de tres niveles de criticidad en comparación con su función biológica o clínica.

Si es cierto, que los atributos indicados son los más relevantes en un anticuerpo monoclonal, y cumple para cualquiera de sus variantes que puedan desarrollarse a futuro, pero el aglutinar en únicamente tres niveles, ocasiona sobreestimación de la criticidad de algunos atributos e infra estimación de otros, ya que los tres niveles se asocian a alto, medio y bajo. Y es cierto que el peor caso es una inmunogenicidad derivada de la molécula, pero no debería estar al mismo nivel de un atributo que influye en un modo de acción, pues de los estudios realizados en laboratorio mediante técnicas *in vitro* o *in vivo*, se obtiene suficiente información como para determinar el alcance de la influencia de ese atributo.

Respondiendo a una de las cuestiones que se plantean, como es la importancia de los atributos, se hace necesario redefinir la criticidad de los atributos que actualmente existen en el campo de los mAbs (anticuerpos monoclonales), pues no influyen exclusivamente en un factor. Un atributo como puede ser la secuencia de aminoácidos no puede incluirse solamente con influencia en la potencia biológica. La secuencia aminoacídica, catalogada como criticidad de nivel 3 por los estudios de Kwon et al. (23), no puede valorarse junto al resto de atributos de calidad pues supone una infraestimación de la verdadera complejidad. Los cambios en regiones específicas de la estructura aminoacídica de la proteína pueden modificar completamente su estructura conformacional por las interacciones de carga, incluso cambiar la función producida, lo que indica que no solo puede afectar a la potencia, si no que puede convertirse en un potencial atributo inmunogénico o simplemente desestabilizar la proteína. Por ese motivo, se determina que el estudio de este atributo debe extraerse del grupo de atributos críticos de calidad y en especial, dejar recaer el peso en las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), ya que son las regiones más variables y

las directamente relacionadas con la complementariedad. Estas regiones se encuentran identificadas en bases de datos de proteínas como UniProt y por otra parte pueden ser automáticamente identificadas (24). Pero en el caso de los biosimilares, al ser copias de una molécula original, estas regiones ya están secuenciadas previamente, y solamente es necesario realizar un análisis tipo BLAST comparativo.

El análisis comparativo en particular de estas características nos puede determinar si presenta una complementariedad frente al mismo antígeno, o si se trata de una nueva función para la proteína, razón que radicaría en ser una molécula nueva. (25) Así se determina que no pueden compararse todos los atributos de calidad bajo el mismo paraguas, ni bajo las mismas características clasificatorias. Es de relevancia establecer mayor nivel de caracterización y establecer unos grupos que no se base exclusivamente en su función, si no en todas las interacciones que tienen en un medio vivo.

Del conjunto de información se entiende que es necesario clasificar de nuevo los atributos críticos de calidad, desde una visión más amplia, partiendo de las bases de conocimientos aportadas por Kwon y colaboradores o los publicados por BWG en la conferencia de Fimea 2017.

De tal forma que la relación de una variable analítica, frente a antagonista o potenciadora, representen un sistema biológico complejo a través de los resultados de los propios análisis en laboratorio.

Resultados

Del estudio de los atributos de calidad, se obtuvieron una serie de características o variables de relevancia a la hora de valorar que importancia presentan las diferentes características de los biosimilares y por tanto que relevancia deben aplicarse a la hora de clasificar la comparabilidad de los mismos. Estos atributos pueden agruparse en los siguientes grupos:

A. Variables de calidad general

Los atributos de calidad generales se pueden descomponer en la siguiente clasificación:

- Orden inferior (Estructura primaria a terciaria):
 - Secuencias de aminoácidos: Definen la estructura primaria de la proteína. Del estudio inicial en la investigación de dicho parámetro se obtiene la necesidad de trabajar esta variable de forma independiente al resto por la influencia que posee frente al resto de parámetros. La variable es controlable mediante las bases de datos internacionales y su comparación se realizará por BLAST. Aun así, se someterá al criterio matricial que se desarrollará durante las fases posteriores.
 - Piroglutamato N-terminal: Esta variable debe ser estudiada inicialmente de forma independiente para obtener alcance de sus resultados, técnicas con las que se pueden obtener resultados, influencia del trabajo del analista
 - Lisina C-terminal: al igual que la variable anterior, se debe estudiar la influencia de esta variable y las técnicas con las que se obtienen resultados. A su vez debe identificarse su influencia en la estructura del anticuerpo y afectación a otras variables no estructurales.

- Puentes disulfuro: Intervienen en la definición de la estructura terciaria de la proteína. Se estudiará de forma independiente su influencia en la estabilidad de la proteína.
- Otros aminoácidos libres: Se estudiará la estabilidad de esta variable en la estructura de un anticuerpo monoclonal.
- Orden superior (Estructura cuaternaria): Se evaluará si es relevante el estudio de esta variable en el englobe final de un biosimilar, conociendo su estructura de aminoácidos.
- Variantes de cargas: De las variables citadas a continuación, se estudiarán las técnicas de análisis utilizadas y se valorará la cuantificación de las identificadas como cualitativas.
 - Desamidación.
 - Isomerización.
 - Formas oxidadas.
 - Formas sializadas.
- Variantes de masas: Como las variables de variantes de cargas, se obtendrá la cuantificación de técnicas que por su naturaleza son de carácter cualitativo y se realizará una comparación frente a su influencia en estructura, función e inmunogenicidad.
 - Agregados.
 - Fragmentaciones o productos de degradación.
 - Formas truncadas.
 - Monómeros.
 - PEGilaciones.
- Oligosacáridos: Al igual que otras variables que conforman los atributos críticos de calidad, se deben estudiar matricialmente su influencia en el concepto de biosimilar y a su vez, la influencia de las técnicas aplicadas para obtener datos coherentes. Todos los valores se encuentran disponibles en estudios de campo para diferentes moléculas.
 - Fucosas o galactosas.
 - Glicanos no humanos.
 - Glicanos *High* manosas.
 - Formas no glicosiladas.
- Otras modificaciones postraduccionales: Los cambios en la proteína durante diferentes fases de su desarrollo pueden modificar el diseño inicial de un anticuerpo, siendo parte fundamental a la hora de determinar la comparabilidad y biosimilaridad. Por este motivo, estas variables deben ser estudiadas bajo la matriz de criticidad y su influencia por el factor humano a la hora de obtener resultados. Al ser variables con carácter cualitativo, se cuantificará mediante normalización de sus valores, con el fin de poder comparar todos los datos críticos.
 - Fosforilación: adicción de grupos fosfato al anticuerpo.
 - Desamidación: eliminación de un grupo amino del anticuerpo.
 - Oxidación: modificación inicial de grupos de cadena lateral de aminoácidos por ROS y la conversión subsiguiente a carbonilo y otros derivados.
 - Glicación: modificación de grupos amino por la acción de azúcares reductores.
 - Glicosilación: adicción de carbohidratos a un anticuerpo.
 - Sulfatación: adicción de un grupo trióxido de azufre.

- Isomerización Succinilación: transformación de una molécula en otra.
- Formas de glicanos: Tienen un efecto inmunogénico identificado, pero de diferente influencia dependiendo de su naturaleza. A su vez pueden actuar en la estructura y función de las proteínas.
 - Manosa: Incrementa la eliminación de los anticuerpos y actúa sobre las funciones biológicas.
 - Fucosa: Tienen una influencia directa con las funciones biológicas, mejorando la ADCC y *binding* si se encuentra en menor cantidad.
 - Galactosa: En el caso de estar expuesta, aumenta el aclaramiento de los anticuerpos.
 - GlcNAc: Tienen influencia en la eliminación y en las funciones biológicas de los anticuerpos. Especial relevancia si se bisecciona.
 - Ácido siálico NANA: Tiene actividad antiinflamatoria y es crítico en la eliminación de proteínas de fusión. Se estudiará su influencia en los mAbs.
 - Ácido siálico NGNA: Interfiere en las funciones biológicas de los anticuerpos y es inmunogénico en humanos.
 - Galalfa-3Galbeta1-GlcNAc-R: Es altamente inmunogénico en humanos y produce anafilaxis.
- Actividad biológica: se denominan así al conjunto de variables que su resultado se obtiene de la experimentación *in vitro*.
 - ADCC: De esta variable se obtiene un resultado de potencia que forma parte del desempeño del medicamento en un organismo vivo. Lo que nos indica la capacidad de neutralizar el antígeno.
 - ADCP: De esta variable se obtiene un resultado de potencia que forma parte del desempeño del medicamento en un organismo vivo. Se estudiará compatibilidad con el resto de las variables y el alcance.
 - CDC: De esta variable se obtiene un resultado de potencia que forma parte del desempeño del medicamento en un organismo vivo.
 - Apoptosis: Se debe estudiar el alcance de esta variable pues no todos los medicamentos tienen la misma función. Se estudiará como valorar en caso de no tener influencia en todos los anticuerpos.
 - *Binding*: Variable que destaca la capacidad de unión frente a un antígeno, se determinará su influencia en la estructura de los anticuerpos y su efecto frente a valores de potencia.
 - Unión FcγR: Responde a criterios de especificidad de unión y directamente relacionado con *binding* y potencia. Se debe aclarar el alcance de esta variable en un estudio de biosimilaridad.
 - Unión C1q: Variable que relaciona una de las funciones de los anticuerpos en los sistemas vivos de unión al complemento. Al ser una característica no presente en todos los anticuerpos, se estudiará su relevancia y como incluir en la ecuación final desarrollada durante la investigación.
 - Unión FcRn: También responde a criterios de especificidad de unión y directamente relacionado con *binding* y potencia. Se debe aclarar el alcance de esta variable en un estudio de biosimilaridad.
- Impurezas:
 - Impurezas del hospedador: Al ser una de las características que tienen en común todos los productos farmacéuticos parenterales, se

estudiará si su inclusión presenta relevancia a la hora de determinar si un anticuerpo monoclonal es biosimilar. Dentro de esta variable se encuentran:

- hcDNA, que hace referencia a los fragmentos de DNA de la célula hospedadora que produce el anticuerpo monoclonal. Se mide en partículas por billón mediante PCR y sus valores deben ser despreciables para poder ser aprobados. Su eliminación se produce en las diferentes etapas de purificación de un anticuerpo monoclonal.
- Insulina: molécula necesaria en el desarrollo de un cultivo, pero que no puede estar presente en la formulación final.
- Proteína A: Proteína utilizada en las primeras columnas cromatográficas de la purificación de un anticuerpo por su alta afinidad a regiones del anticuerpo y que sirve para eliminar el resto de los residuos de un cultivo. Del tratamiento de estas columnas para retirar el anticuerpo, puede ocasionarse la liberación de la proteína A y es un inmunogénico. Por lo tanto, se elimina en posteriores tratamientos.
- HCP: son las proteínas que forman parte de la estructura y metabolismo propio de las células hospedadoras. Los valores de esta variable deben ser despreciables en la forma final de un medicamento biológico.
- Lixiviables/Extraíbles: impurezas que tienen efecto adyuvante en el plegamiento. Se debe estudiar su influencia y las técnicas que lo detectan, pues están valoradas en los parámetros críticos de calidad.
- Concentración proteica: Se estudiará dicha variable en la influencia de la fase clínica, pues la concentración que debe tener el fármaco en formato de mercado debe ser idéntica a la del innovador que se pretende comparar. Es un valor incluido en los dosieres técnicos de los productos, así como en los vademécums médicos.

B. Variables de calidad por estructura

- Atributos región variable: Esta variable se estudiará de forma conjunta junto a los parámetros que se detecten durante la investigación que están directamente relacionados a esta región de un anticuerpo.
- Atributos región constante: Se estudiará si existe relevancia de esta región del anticuerpo para la caracterización de un biosimilar. Se determinarán los análisis de calidad que tienen como objeto esta región, con el fin de establecer los atributos críticos de calidad.
- Caracterización fisicoquímica: Esta variable formará parte de la matriz de caracterización de los atributos críticos de calidad. Se determinarán diferentes niveles mediante técnicas de estadísticas o Tier ranking.
- Caracterización biológica y funcional: Esta variable se utilizará para el desarrollo de la matriz de atributos críticos de calidad. Su valor se determinará por métodos estadísticos o Tier ranking durante el desarrollo de la investigación.

C. Otras variables de calidad no estructurales

- Osmolaridad: la concentración de la proteína en la disolución y el resto de los componentes que conforman el buffer en el cual está embebido el

principio activo, puede actuar sobre el resto de las variables de calidad, siendo indispensable dicha comparación. En proteínas en los que la composición puede ser comparable, los cambios de los búferes pueden ocasionar que las propiedades se vean alteradas.

Del estudio de los atributos de calidad de forma individual, y de sus técnicas analíticas se obtuvo como resultado que existe un error intrínseco en las técnicas y en los propios laboratorios, que no se consideran como parte de la relevancia de los atributos desde un punto de vista estadístico:

- Error en el laboratorio: Se desarrollará esta variable a raíz de las metodologías disponibles y adaptando las necesidades de los laboratorios de análisis y desarrollo de la industria biotecnológica bajo metodología GxP. Intervendrá como modulador del análisis de cada parámetro crítico de calidad seleccionado y con base en las técnicas que se utilicen para su obtención.

Dentro de esta variable, se encontró que se deben valorar desde dos puntos de vista:

- Errores del método: Se estudiará la diferencia entre métodos que posean una automatización, frente a métodos principalmente manuales o cuyas fases críticas de análisis dependan de la interacción humana

- Incertidumbre del método: Se estudiará el error sistemático o sesgo presente en el diseño de las técnicas analíticas o en la instrumentación usada para valorar los atributos, frente al error aleatorio fruto de las causas imprevisibles y del trabajo con muestras poblacionales.

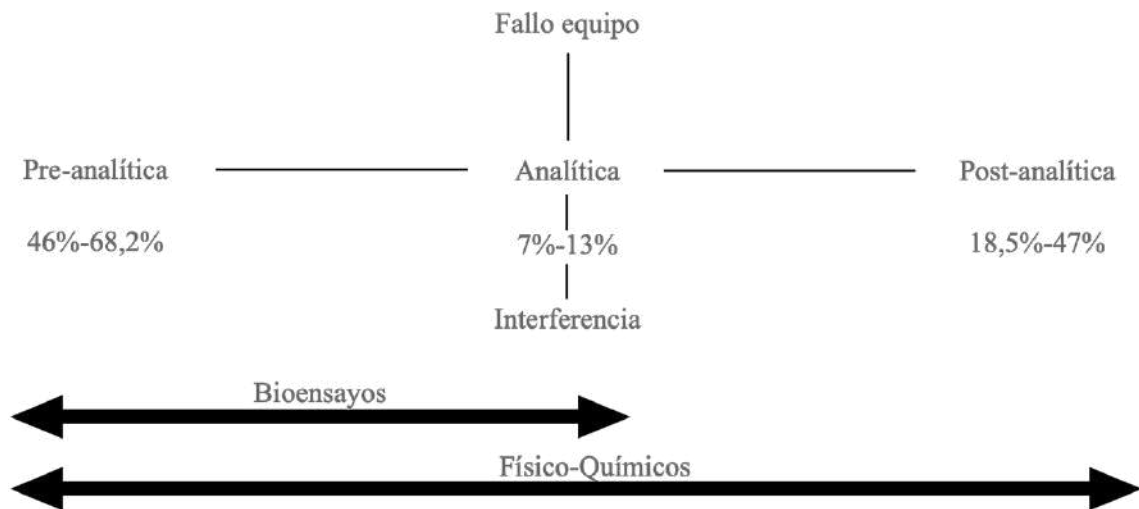


Figura 2. Errores en las analíticas de laboratorio.

El estudio de la clasificación de los atributos de calidad ha sido desarrollado teniendo en cuenta las tres grandes directrices normativas que se establecen para la valoración de la biosimilaridad de un anticuerpo monoclonal. Dado que la consideración de biosimilaridad, debe venir acompañada de la comparabilidad, estas atribuciones han sido tenidas en cuenta a la hora de la valoración.

Las directrices establecidas por las grandes agencias regulatorias con prestigio internacional establecen unos principios cualitativos para valoración de la relevancia estadística de los atributos de calidad de un anticuerpo monoclonal, teniendo en cuenta que estas agencias presentan normativas afines entre ellas y que son reconocidas por otras agencias y asociaciones como base para establecer las normas internas de sus

respectivos países el inicio del estudio se realizó con una comparativa de las grandes normas frente a sus puntos en común. La Organización Mundial de la Salud establece en sus guías internacionales como puntos críticos para el establecimiento de la biosimilaridad de un anticuerpo monoclonal los siguientes principios:

- Las propiedades físico-químicas incluyendo las propiedades estructurales del anticuerpo
- La actividad biológica del anticuerpo
- Las impurezas presentes en el medio de conservación del anticuerpo
- Las propiedades inmunoquímicas del anticuerpo frente al organismo objetivo
- y las especificaciones técnicas de anticuerpo innovador

Por su parte, la Agencia Europea del Medicamento y la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos establecen para las propiedades físico-químicas, unos atributos en particular como críticos, a la hora de establecimiento de la característica biosimilaridad. Dentro de estos atributos característicos se encontrarían la estructura y la función del anticuerpo, las impurezas, la clase y su subclase, la estructura aminoacídica, los aminoácidos N y C terminal, los puentes disulfuro, el contenido de carbohidratos y así como otras modificaciones postraduccionales que puedan influir en la estructura del anticuerpo. Los ensayos *in vitro* tienen gran peso en la mayoría de las agencias como las antes mencionadas, puesto que la capacidad de unión y la fortaleza de unión del antígeno y el anticuerpo forman parte principal de los estudios *in vitro* para la biosimilaridad. Otro de los puntos en común que presentan todas las agencias es que la pureza del anticuerpo, en cuanto a su composición, la presencia de impurezas en su medio y la ausencia de contaminaciones son críticas en la seguridad del paciente.

Se puede sacar en conclusión que para la determinación de la biosimilaridad de un anticuerpo monoclonal no solamente se puede optar por una cuantificación estadística de la relevancia de cada atributo medido en los Certificados de Análisis (CoA) y que por lo tanto forman parte de las especificaciones finales de los anticuerpos monoclonales, sino que se debe contar con los atributos ampliamente reconocidos por las agencias gubernamentales para que la ecuación, y por lo tanto el ÍTEM de atributos de calidad que se está desarrollando sea ampliamente reconocido y admitido.

El estudio del ítem de atributos de calidad se desarrolló teniendo en cuenta los tres campos analizados en la metodología. Dentro de estos campos se encuentran los atributos de calidad reconocidos por la bibliografía científica, los atributos de calidad considerados críticos por las agencias regulatorias internacionales para el establecimiento de la biosimilaridad y de la biocomparabilidad y las especificaciones técnicas de los anticuerpos monoclonales comercializados y de las cuales se dispone de documentación relevante.

Para los atributos de calidad reconocidos por la bibliografía científica se han obtenido los siguientes resultados.

Los estudios desarrollados para establecer los atributos de calidad críticos en los anticuerpos monoclonales que pretenden ser un anticuerpo biosimilar se basan en establecer criticidad cualitativa a sus diferentes atributos. En los estudios de Kwon et al. (23), se establece una puntuación de 3º de confianza para la estructura primaria y estructuras superiores, variantes cargadas, variantes de masas, oligosacáridos, atributos biológicos y contenido. los diferentes grados de criticidad otorgados por esta puntuación hacia los diferentes impactos que pueda sufrir en la función biológica o en la función clínica del propio medicamento no se le tienen en cuenta los métodos analíticos por los cuales se puede determinar dicha criticidad realizando un estudio más pormenorizado de cada uno de los atributos que pertenecen a la clasificación desarrollada por Kwon et

al (23), se puede ver que a un mismo impacto en la función biológica o clínica se le atribuye una criticidad diferente aun siendo la misma técnica analítica la que puede arrojar resultados específicos.

En la Tabla 1 se puede estudiar la comparativa entre las variables a tener en cuenta para una puntuación de la criticidad de un atributo de calidad frente a un impacto y el método analítico más comúnmente utilizado en la industria farmacéutica para obtener resultados específicos.

Tabla 1. Relación de los atributos de calidad y su criticidad desde un punto de vista cualitativo.

Atributo de calidad	Criticidad	Impacto en la función biológica/clínica	Método analítico
Estructura 1^a			
Secuencia de aminoácidos	+++	Potencia	
Piroglutamato N-terminal	++	Farmacocinética <i>in vivo</i>	Mapeo peptídico, degradación de Edman
Eliminación lisina C-terminal	+	No influir en actividad biológica <i>in vivo</i>	
Enlaces bisulfato	+++	Potencia	
Estructura orden superior	++	Potencia y unión receptor-antígeno	Espectrofotometría FT-IR, fluorescencia, dicroísmo circular
Variantes cargadas			
Formas desaminadas	+	Actividad biológica <i>in vitro</i>	Cromatografía líquida bajo técnicas IEX, IEF, CE, HPAEL-PAD, Masas.
Formas oxidadas	++	Agregados inmunogénicos	
Formas sializadas	+++	Clareamiento o despeje <i>in vivo</i>	
Variantes de masas			
Agregados	+++	Inmunogenicidad	
Formas truncadas	+	Actividad biológica	Cromatografía líquida bajo técnicas SEC, Masas, HIC. SDS-PAGE
Monómeros	+	Actividad biológica	
PEGilaciones	+++	Despeje <i>in vivo</i>	
Oligosacáridos			
Fucosa o galactosa	+++	Influir en actividad Fc-efector	HPAEL-PAD, cromatografía líquida (LC), electroforesis capilar (CE), Espectrometría de masas (LC-MS)
Glicanos no humanos	+++	Inmunogenicidad	
Glicanos <i>High</i> -manosa	++	Inmunogenicidad	
Formas no glicosiladas	++	Influir en función Fc-efector, ADCC y despeje <i>in vivo</i>	
Actividad biológica			
ADCC	+++	Modo de acción	
ADCP	++	Modo de acción	
CDC	+++	Modo de acción	
Apoptosis	++	Modo de acción	
Unión Antígeno-Anticuerpo	+++	Modo de acción	Ensayos basados en células, ELISA, SPR
Unión FcγR	++	ADCC	
Unión C1q	++	CDC	
Unión FcRn	++	Despeje <i>in vivo</i>	
Contenido	+++	Farmacocinética	Espectrofotometría UV-Vis

Nota: Consideración de los atributos críticos de calidad en la evaluación de la comparabilidad analítica de productos biosimilares (23)

Como se puede observar en la tabla anterior, la clasificación de los atributos de calidad frente a su criticidad se realiza frente a su impacto en la función biológica o clínica. Ninguno de los estudios realizados para comprobar la criticidad de los atributos de calidad de los anticuerpos monoclonales en el organismo, ya sea mediante métodos *in vitro*, *in vivo* o *in silico*, toman en consideración las diferentes interacciones que puedan tener entre los propios atributos de calidad, el medio en el que se encuentra embebido el

propio medicamento, y las problemáticas asociadas a la realización de ensayos en laboratorio.

La industria farmacéutica establece unos atributos críticos de calidad frente al perfil del antígeno diana. Este perfil se cataloga en un estudio específico denominado QTPP, de sus siglas en inglés *Quality Target Product Profile*. Se debe considerar razón de peso que los ensayos que se incluyan en el QTPP, deban tener mayor peso frente a otros ensayos no influyentes en este perfil.

También es necesario considerar dentro de un estudio pormenorizado de los atributos críticos de calidad para los anticuerpos monoclonales, la presencia o ausencia de anticuerpos antidroga, denominados ADAs, de sus siglas en inglés *anti-drug antibodies*.

Durante el desarrollo del concepto de ítem de variable de calidad o atributo crítico de calidad acuñado en el presente trabajo de tesis doctoral se observó la necesidad de clasificar los diferentes atributos que se utilizan en los campos de la evaluación de la biosimilaridad y la comparabilidad de un anticuerpo monoclonal frente a su molécula de referencia frente a los propios atributos. en la Tabla 2 se desglosan cuáles atributos favorecen a la biosimilaridad y cuáles atributos favorecen a la comparabilidad.

Tabla 2. Clasificación de los atributos frente a su biosimilaridad o comparabilidad

Demostrar biosimilaridad	Demostrar comparabilidad
Estructura primaria	Estudios analíticos
Estructuras de orden superior	Estudios no clínicos
Propiedades inmuoquímicas	Estudios clínicos farmacológicos (PK/PD)
Unión al receptor	Seguridad clínica
Estabilidad	Eficacia clínica
Función biológica	Inmunogenicidad
Propiedades generales del anticuerpo	
Excipientes	

Por otro lado, durante el estudio de los diferentes atributos de calidad que debían denominarse ítems para la evaluación de los atributos críticos de calidad definitivos en la concepción del concepto de biosimilar, fue requerido establecer frente a los estudios elaborados por la Agencia Europea del Medicamento, la agencia estadounidense del medicamento y asociaciones de industria farmacéutica como es Fimea, regiones dentro de la estructura superior del anticuerpo monoclonal que influyen en cada una de las características y atribuciones.

Por ese motivo, frente a una estructura simplificada del anticuerpo se establecen que atributos son de mayor relevancia en el caso de la ausencia o presencia de modificaciones en el anticuerpo biosimilar frente al anticuerpo innovador.

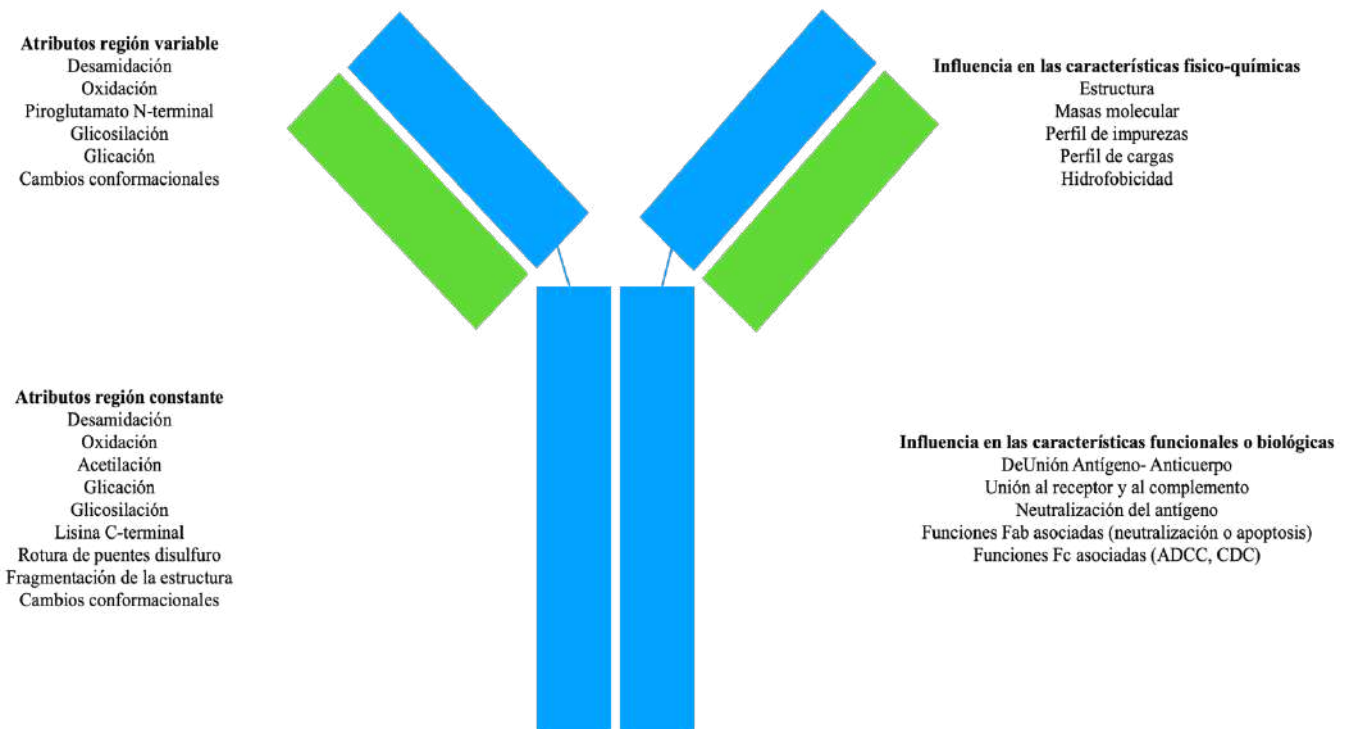


Figura 3. Relación anticuerpo-atributo

Por tanto, se extrae que actualmente las variables están estudiadas de una forma individual y no considerándolas un todo dentro de la definición de biosimilar. Se debe tomar una nueva estructura de la definición que permita aunar todos los conceptos, siendo la unidad propuesta la de ITEM de calidad, puesto que debe ser compuesta por el atributo de calidad y el error de laboratorio.

Discusión y conclusiones

El estado actual de los biosimilares revela un paisaje científico en constante evolución, respaldado por avances regulatorios y desarrollos técnicos que han permitido la simplificación de técnicas analíticas, así como la representación de resultados. Las definiciones, sea cual fuere el concepto, deben permitir entender de forma clara y precisa lo que se está explicando. En el caso de los biosimilares la definición actual presenta una base cualitativa que permite la interpretación libre de los resultados tanto para laboratorios farmacéuticos como para agencias regulatorias. Este abanico de posibilidades radicalmente opuesta a la concepción de una definición, no permiten el entendimiento del término biosimilar si no se posee unos conocimientos previos en la materia. A su vez la definición está enfocada en la caracterización de los atributos críticos de calidad de forma individualizada. El error en la concepción de la actual definición de biosimilaridad nace de su comparación a un medicamento genérico, los cuales se pueden ser comparados directamente por dosis terapéutica y principio activo.

En cambio, en la biosimilaridad, el medicamento interactúa con un organismo vivo y es parte de este organismo vivo el que realiza las funciones terapéuticas, lo que requiere de los factores, no solamente farmacológicos, sino inmunológicos.

Los avances científicos han permitido establecer una rigurosa conectividad entre los atributos críticos y las funciones biológicas de un organismo vivo. Por ese motivo el concepto de biosimilaridad debe pasar por el proceso de reestructuración al concepto de ítem promulgado en el presente escrito ya que debe valorarse de forma globalizada y no de forma individualizada. La reestructuración de la definición de biosimilar no debe pararse exclusivamente en los atributos críticos de calidad, si no se debe tomar bajo el término ítem, otras variables de gran relevancia para la concepción de una definición de mayor exactitud y de base cuantificable, para establecer en una única sentencia la realidad del funcionamiento de un medicamento biológico en un sistema orgánico con el que interactúa.

Referencias

1. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017;11:1509-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440034/pdf/dddt-11-1509.pdf>
2. Agbogbo FK, Ecker DM, Farrand A, Han K, Khoury A, Martin A, et al. Current perspectives on biosimilars. *J Ind Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2019;46(9-10):1297-311. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10295-019-02216-z>
3. Magnenata L, Palmeseb A, Fremaux C ele, D'Amicid F, Terlizzed M, Rossib M, et al. Demonstration of physicochemical and functional similarity between the proposed. *MAbs*. 2017;9(1):127-39.
4. Pani L, Montilla S, Pimpinella G, Bertini Malgarini R. Biosimilars: The paradox of sharing the same pharmacological action without full chemical identity. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(10):1343-6.
5. Derbyshire M. Data requirements to demonstrate biosimilarity in the EU. *GaBI J*. 2016;5(4):182-4.
6. WHO (World Health Organization). WHO prequalifies first biosimilar medicine to increase worldwide access to life-saving breast cancer treatment. 2019;(December):1-5. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/18-12-2019-who-prequalifies-first-biosimilar-medicine-to-increase-worldwide-access-to-life-saving-breast-cancer-treatment>
7. O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):1-11.
8. Kirchhoff CF, Wang XZM, Conlon HD, Anderson S, Ryan AM, Bose A. Biosimilars: Key regulatory considerations and similarity assessment tools. *Biotechnol Bioeng*. 2017;114(12):2696-705.

9. Smith G. European medicines agency guideline on bioanalytical method validation: What more is there to say? *Bioanalysis*. 2012;4(8):865-8.
10. Doevendans E, Schellekens H. Immunogenicity of Innovative and Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Antibodies*. 2019;8(1):21.
11. Gil García C. La metodología proteómica, una herramienta para la búsqueda de función. *Actual SEM* [Internet]. 2003;35:12-20. Disponible en: https://www.semicrobiologia.org/pdf/actualidad/SEM35_11.PDF
12. BWG. Fundamentos de Comparabilidad Analítica de Anticuerpo Monoclonal Biosimilar para Revisores Regulatorios. En 2018. p. 1-50.
13. CIMA. Registro de medicamentos [Internet]. 2021. p. 19-22. Disponible en: <http://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
14. Runcie K, Budman DR, John V, Seetharamu N. Bi-specific and tri-specific antibodies- the next big thing in solid tumor therapeutics. *Mol Med*. 2018;24(1):1-15.
15. Zhang E, Xie L, Qin P, Lu L, Xu Y, Gao W, et al. Quality by Design–Based Assessment for Analytical Similarity of Adalimumab Biosimilar HLX03 to Humira®. *AAPS J*. 2020;22(3):1-14.
16. Seo N, Polozova A, Zhang M, Yates Z, Cao S, Li H, et al. Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. *MAbs* [Internet]. 2018;10(4):678-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1452580>
17. Agency EM. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non-clinical and clinical issues Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active subs. (CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1) [Internet]. 2013;44(November):1-13. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
18. Schellekens H, Lietzan E, Faccin F, Venema J. Biosimilar monoclonal antibodies: The scientific basis for extrapolation. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(11):1633-46.
19. Xu Y, Xie L, Zhang E, Gao W, Wang L, Cao Y, et al. Physicochemical and functional assessments demonstrating analytical similarity between rituximab biosimilar HLX01 and the MabThera®. *MAbs*. 2019;11(3):606-20.
20. Kabir ER, Moreino SS, Siam MKS. The breakthrough of biosimilars: A twist in the narrative of biological therapy. *Biomolecules*. 2019;9(9):1-34.
21. Wang J, Chow SC. On the regulatory approval pathway of biosimilar products. *Pharmaceuticals*. 2012;5(4):353-68.
22. Pérez MÁ. EL ANÁLISIS CONTABLE MULTIDISCIPLINAR: APLICACIONES DEL GRAFICO RADIAL Y LA CAJA DE EDGEWORTH EN CONTABILIDAD Miguel Ángel Pérez Benedito Departamento de Contabilidad de la Universidad de Valencia. 2011;1-9.

23. Kwon O, Joung J, Park Y, Kim CW, Hong SH. Considerations of critical quality attributes in the analytical comparability assessment of biosimilar products. *Biologicals* [Internet]. 2017;48:101-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.04.005>
24. Ofran Y, Schlessinger A, Rost B. Automated Identification of Complementarity Determining Regions (CDRs) Reveals Peculiar Characteristics of CDRs and B Cell Epitopes. *J Immunol*. 2008;181(9):6230-5.
25. Polonelli L, Pontón J, Elguezabal N, Moragues MD, Casoli C, Pilotti E, et al. Antibody complementarity-determining regions (CDRs) can display differential antimicrobial, antiviral and antitumor activities. *PLoS One*. 2008;3(6).

***Akkermansia muciniphila*, una bacteria contra la obesidad y su
relación con la dieta. Revisión sistemática**
***Akkermansia muciniphila*, a bacteria against obesity and its relationship with diet.
Systematic review**

Cintia Amaral Montesino

Universidad de Monterrey, Méjico (cintia.amaral@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0002-8119-6046>)

Andrea Abrego Sánchez

Universidad de Monterrey, Méjico (andrea.abrego@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0003-0846-0194>)

Mónica Alejandra Diaz Granados

Universidad de Monterrey, Méjico (monica.diaz@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0003-1769-7716>)

Ricardo González Ponce

Universidad de Monterrey, Méjico (ricardo.gonzalezp@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0003-4307-9129>)

Augusto Salinas Flores

Universidad de Monterrey, Méjico (augusto.salinas@udem.edu) (<https://orcid.org/0000-0001-7513-6285>)

Olga Carolina Rojas García

Universidad de Monterrey, Méjico (carolroj@hotmail.com) (<https://orcid.org/0000-0001-7717-7072>)

Información del manuscrito:

Received: 17/04/24

Reviewed: 30/04/24

Accepted: 21/05/24

RESUMEN

Palabras clave:

Akkermansia muciniphila, obesidad, intervención dietética

La bacteria anaerobia *Akkermansia muciniphila* ha demostrado su papel en la regulación del metabolismo y los marcadores de inflamación desde su descubrimiento. Es una bacteria Gram negativa que se clasifica dentro del filo Verrucomicrobiae. Es reconocida como una bacteria no patógena, desprovista de factores de virulencia y carente de una interacción significativa con el huésped que conduzca a la infección o enfermedad. Forma parte del microbioma intestinal humano y su mayor concentración se encuentra en los individuos de peso normal. Se realizó una revisión sistemática para analizar intervenciones clínicas dietéticas que examinan la asociación entre el fenotipo o estado de obesidad y la concentración de *A. muciniphila* en la microbiota intestinal, después de modificaciones nutricionales específicas en pacientes humanos con sobrepeso. La búsqueda de artículos se realizó utilizando Pubmed y Clinicalkey como motores de búsqueda. La terminología booleana ((*Akkermansia muciniphila*) and (obesidad)) and (intervención or nutrición or dieta or nutriente) se utilizó para seleccionar artículos relevantes para nuestra investigación. De los 301 artículos originales identificados, sólo se seleccionaron aquellos que implicaban intervenciones dietéticas en humanos. Los resultados indican que el aumento de *A. muciniphila* (ya sea mediante suplementación directa o intervención dietética) se asoció con efectos beneficiosos como disminución de la inflamación, reducción del riesgo cardiovascular, aumento de la sensibilidad a la insulina y reducción de los niveles de colesterol. En conclusión, se necesitan más intervenciones en seres humanos para determinar los beneficios y riesgos del aumento de las concentraciones de *A. muciniphila*.

ABSTRACT

Keywords:

Akkermansia muciniphila, obesity, dietary intervention

The anaerobic bacterium *Akkermansia muciniphila* has demonstrated its role in regulating metabolism and markers of inflammation since its discovery. It is a Gram-negative bacteria that is classified within the phylum Verrucomicrobiae. It is recognized as a non-pathogenic bacteria, devoid of virulence factors and lacking a significant interaction with the host that leads to infection or disease. It is part of the human intestinal microbiome and its highest concentration is found in individuals of normal weight. A systematic review was performed to analyze clinical dietary interventions examining the association between obesity phenotype or status and the concentration of *A. muciniphila* in the intestinal microbiota, after specific nutritional modifications in overweight human patients. The search for articles was carried out using Pubmed and Clinicalkey as search engines. The Boolean terminology ((*Akkermansia muciniphila*) and (obesity)) and (intervention or nutrition or diet or nutrient) was used to select articles relevant to our research. Of the 301 original articles identified, only those involving dietary interventions in humans were selected. The results indicate that increasing *A. muciniphila* (either through direct supplementation or dietary intervention) was associated with beneficial effects such as decreased inflammation, reduced cardiovascular risk, increased insulin sensitivity, and reduced cholesterol levels. In conclusion, further interventions in humans are needed to determine the benefits and risks of increasing *A. muciniphila* concentrations.

Introducción

La curiosidad mundial en torno a la bacteria anaerobia *Akkermansia muciniphila* se ha disparado en la última década. La microbiota intestinal está estrechamente relacionada con la salud humana en general, ya que proporciona una barrera física y química entre las bacterias patógenas y los enterocitos, además de ayudar en la digestión de la celulosa, la formación de vitaminas, como la vitamina K, tiamina, riboflavina y vitamina B12. Así como, mantener niveles normales de inflamación y tener un impacto en el sistema inmunitario especialmente durante la vida neonatal (1,2).

Múltiples intervenciones han seguido los cambios de la microbiota intestinal tras determinadas intervenciones dietéticas. Por ejemplo, las dietas basadas en fibra, grasas o productos lácteos como la leche fermentada modulan los niveles de microbiota intestinal para cada bacteria específica. Lo más interesante es el consumo de leche materna en los lactantes y el impacto directo en la regulación de la microbiota intestinal. Al recibir oligosacáridos humanos, algunas bacterias, incluida *A. muciniphila*, son capaces de utilizarlos como fuente de energía mediante algunas enzimas, lo que contribuye a aumentar sus niveles de concentración. *La Akkermansia* también tiene un efecto beneficioso en la producción de ácidos grasos de cadena corta, que se ha demostrado que mejoran las funciones metabólicas (3).

Desde su descubrimiento en 2004, múltiples estudios han descrito su comportamiento en torno a la disbiosis en pacientes con obesidad, diabetes, síndrome metabólico, entre otras enfermedades (4). Las concentraciones más elevadas de *A. muciniphila* se han asociado con la activación del factor transcripcional CREBH (proteína H de unión al elemento cíclico adenosín monofosfato [AMPc]) que regula el metabolismo de los triglicéridos en el tracto gastrointestinal, protegiéndolo de la hiperlipidemia y la hipertrigliceridemia (5). Además, *A. muciniphila* se asocia a la regulación de la diferenciación de los adipocitos y, más aún, su abundancia se relaciona con una reducción de la grasa visceral y del peso corporal en ensayos con ratones (3-4,6-7).

Estudios anteriores habían demostrado la importancia de *A. muciniphila* en las funciones metabólicas y su correlación inversa con la obesidad (4,8-9). Los estudios más intrigantes son los que implican intervenciones dietéticas, ya sea con prebióticos, componentes alimentarios o suplementación con *A. muciniphila*, ya que sus resultados muestran el potencial de convertirse en un enfoque novedoso para el tratamiento de la obesidad (10). Sin embargo, la mayor parte de la información disponible tiene a los animales como sujetos de estudio, sin replicar su metodología en humanos (4, 11).

Existen muy pocos estudios realizados con sujetos humanos que evalúen las fluctuaciones de *A. muciniphila* relacionadas con intervenciones dietéticas (7). Por lo tanto, es importante revisar la bibliografía actual disponible para comprender en profundidad el papel de la nutrición en la abundancia del microbioma intestinal y sus efectos en los biomarcadores de la obesidad.

Nuestro objetivo es evaluar la correlación entre las intervenciones dietéticas en pacientes con obesidad y la abundancia de *A. muciniphila*; y su relación con los marcadores de inflamación.

Métodos

Las bases de datos elegidas fueron PubMed y Clinical Key. Los criterios de inclusión de nuestro estudio fueron Tipo de estudio siendo una intervención dietética o suplementación de *Akkermansia muciniphila*, aleatorización de los pacientes, idioma original inglés, tiempo de publicación entre 2016 y 2023, pacientes humanos con sobrepeso y/u obesidad, y mediciones de la abundancia de *Akkermansia muciniphila* antes y después de la intervención como una de las variables medidas. Los criterios de exclusión de nuestro estudio fueron Intervenciones farmacológicas o quirúrgicas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios transversales y de divulgación, pacientes incluidos en el estudio con enfermedades no relacionadas y artículos con conflictos de intereses expresos. La terminología booleana utilizada para la búsqueda fue: ((*Akkermansia muciniphila*) AND (obesidad)) AND (intervención OR nutrición OR dieta OR nutriente). Estos términos se seleccionaron para recuperar los artículos que abarcaban el tema de la *Akkermansia muciniphila* y la obesidad y que también incluían intervenciones dietéticas en los sujetos. Se aplicaron filtros de fecha para excluir los artículos publicados antes de 2016.

Los resultados de esta búsqueda en cada base de datos arrojaron el siguiente número de artículos. PubMed Se encontraron 257 artículos relacionados con la búsqueda. Clinical Key arrojó otros 44 artículos relacionados con la búsqueda. En ambas bases de datos aparecieron dos artículos. En total, se encontraron 301 artículos únicos sobre *Akkermansia muciniphila*, obesidad e intervenciones. Tras aplicar los criterios de exclusión, se revisaron un total de 25 artículos. La búsqueda comenzó el 15 de junio de 2021 y concluyó el 13 de julio de 2023.

Para recopilar los datos de los informes, se confeccionó una hoja de cálculo y los revisores resumieron cada artículo individual. Los datos incluidos en la hoja de cálculo fueron: propósito del ensayo, cómo *Akkermansia muciniphila* se vio directamente afectada por la intervención, características del paciente, método utilizado en la intervención y mediciones metabólicas empleadas. Esta información nos sirvió de guía para comparar la información disponible de diferentes estudios y las fluctuaciones en la abundancia de las bacterias.

No todas las intervenciones emplearon los mismos marcadores de medición de la obesidad. Además de éstos, decidimos recoger cualquier marcador que se comparara antes y después de la intervención dietética y que demostrara una modificación creciente o decreciente en relación con *A. muciniphila*. Además, los intervalos de tiempo manejan un rango de un mínimo de un mes.

Para comprobar la ausencia de sesgos en los artículos, se buscó conscientemente una cláusula de exención de responsabilidad por conflicto de intereses. Además, se realizó una última búsqueda en Google Académico para asegurarse de que no se pasaba por alto ningún artículo que pudiera incluirse en esta revisión.

Los artículos elegidos se resumieron en una hoja de cálculo para comparar los resultados de diferentes intervenciones nutricionales. Los datos cualitativos se clasificaron y nuestros resultados se explicarán más adelante. No se encontraron sesgos en los artículos elegidos, y no se encontraron otros artículos en Google Académico que pudieran incluirse en nuestro estudio.

Resultados

Microbiología

Akkermansia muciniphila es una bacteria gramnegativa estrictamente anaerobia, taxonómicamente clasificada dentro del filo *Verrucomicrobiae*, con una característica falta de motilidad. Morfológicamente, la bacteria presenta una célula de forma ovalada con un diámetro axial que oscila entre 0,6 y 10 μm . Cultivada en condiciones adecuadas, *A. muciniphila* presenta diversos patrones de crecimiento, apareciendo como células solitarias, parejas, cadenas cortas o formando conglomerados. La arquitectura genómica de la cepa MucT de *A. muciniphila* se caracteriza por un cromosoma circular singular de 2,66 mbp. Investigaciones posteriores dividieron a *A. muciniphila* en tres filogrupos de especies, aunque MucT es la cepa más estudiada (12).

Una característica destacada de *A. muciniphila* es su excepcional versatilidad metabólica. En concreto, demuestra una notable capacidad para prosperar en entornos enriquecidos con mucina gástrica, utilizando esta compleja glicoproteína como fuente de carbono, energía y nitrógeno esenciales. Esta estrategia metabólica adaptativa no sólo subraya la importancia ecológica de las bacterias, sino que también implica una posible implicación en las interacciones huésped-microbioma (12).

En cuanto a los requisitos específicos para su crecimiento, *A. muciniphila* se desarrolla de forma óptima a una temperatura de 37°C y un pH de 7,5, sin necesidad de vitaminas exógenas. La naturaleza anaerobia estricta de la bacteria acentúa su preferencia por entornos desprovistos de oxígeno, lo que introduce una capa adicional de complejidad a su cultivo *in vitro* (12-13).

Se ha documentado que *Akkermansia muciniphila* establece una colonización en el intestino humano a través de una relación simbiótica, normalmente iniciada en las primeras etapas de la vida, potencialmente en el primer año de vida. Se han identificado rastros notables de esta bacteria en la leche humana, lo que implica un posible modo de transmisión de la madre al lactante. En consecuencia, se pudieron observar cantidades detectables de la bacteria en el tracto gastrointestinal de los recién nacidos (8, 13).

La abundancia de *A. muciniphila* muestra un patrón distintivo a lo largo de la vida humana. En los adultos sanos, esta bacteria constituye una proporción notable, representando aproximadamente entre el 1 y el 4% de la microbiota intestinal total, lo que pone de relieve su papel integral dentro del complejo entorno microbiano que contribuye a la salud general del huésped. Sin embargo, a medida que avanza la edad, se observa una disminución de la abundancia de *A. muciniphila* en la microbiota intestinal, lo que sugiere una posible correlación entre el proceso de envejecimiento y su concentración en el microbioma. Los mecanismos y las implicaciones de este declive en las poblaciones de edad avanzada merecen más investigaciones, para comprender adecuadamente la interacción dinámica entre *Akkermansia muciniphila* y los cambios fisiológicos de los hospedadores a lo largo del tiempo (12-13).

Akkermansia muciniphila está reconocida como una bacteria no patógena, desprovista de factores de virulencia y carente de una interacción significativa con el hospedador que conduzca a la infección o la enfermedad. En cambio, las alteraciones en la abundancia de esta bacteria se han relacionado con determinadas condiciones patológicas, lo que pone de relieve su posible papel como biomarcador o factor contribuyente a estados patológicos como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad inflamatoria intestinal, la atopia y el autismo⁽¹²⁾. Incluso en enfermedades como el cáncer, se ha descubierto que la inmunoterapia en combinación con *A.*

muciniphila administrada como probiótico a través del trasplante de microbiota tiene el potencial de lograr mejores resultados clínicos (12).

Su función en el microbioma es mantener la integridad de la mucosa, influir en los procesos metabólicos y regular las respuestas inmunitarias, debido a sus propiedades antiinflamatorias. Estas características son fundamentales para mantener una microbiota humana sana (12-13).

Mecanismos de acción

Primero se postuló que el mecanismo de acción de *A. muciniphila* podría estar relacionado con el endocannabinoidoma, el sistema endógeno relacionado con la regulación del apetito, el metabolismo y la inflamación. Sin embargo, nuevas hipótesis sugieren que *A. muciniphila* tiene un efecto positivo sobre dos lípidos del endocannabinoidoma (1-palmitoil-glicerol y 2-palmitoil-glicerol), que a su vez activan el receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α), que podría ser uno de los mecanismos para producir los beneficios descritos más adelante (14).

Un punto central de la investigación es el papel de *A. muciniphila* en el mantenimiento de la barrera intestinal. Según Bian, et al (2019), la proteína Amuc_1100 derivada de *A. muciniphila* demostró una notable reducción de las poblaciones de células inflamatorias dentro del colon. Esta reducción afectó a macrófagos, linfocitos T citotóxicos y citocinas inflamatorias clave como TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-12, MIP-1 α , GCSF y CXCL1. Más allá del colon, se observó una disminución de CD16/32+ en el bazo y los ganglios linfáticos del mesenterio, lo que significa efectos inmunomoduladores más amplios en las regiones extracolónicas (15).

Una investigación reciente de Qian, et al. (16) ha revelado que Amuc_2109, una enzima secretada activamente por *A. muciniphila*, exhibe un impacto mitigador sobre la colitis inducida por DSS en ratones. Esta intervención enzimática se caracteriza por un aumento de la expresión de las uniones estrechas (TJ) y, al mismo tiempo, una reducción de la expresión del inflammasoma NLRP3. Curiosamente, la naturaleza protectora de *A. muciniphila* viable contra la colitis depende de la activación de NLRP3. En particular, el papel regulador de NLRP3 en el mantenimiento de la homeostasis intestinal se ha delineado previamente, evidenciado por una mayor susceptibilidad a la colitis inducida experimentalmente en ratones NLRP3 $^{-/-}$. Además, se ha demostrado que la administración de *A. muciniphila* induce la proliferación de células madre intestinales, al tiempo que potencia la diferenciación de las células de Paneth y caliciformes tanto en el intestino delgado como en el colon. Este fenómeno se observa tanto en ratones sanos como en aquellos con daños intestinales inducidos por la radiación y el metotrexato.

Además de lo anterior, el estudio establece una correlación entre los efectos favorables de *A. muciniphila* en el tracto intestinal y el aumento de los niveles de ácidos acético y propiónico en el contenido cecal de los ratones tratados. Esto aclara la contribución de la bacteria a la reparación tisular en la mucosa intestinal, implicando a los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como actores cruciales en este proceso reparador. Así pues, el estudio subraya el papel polifacético de *A. muciniphila* en la salud intestinal, que abarca desde la modulación inmunitaria hasta la promoción de la reparación tisular a través de la producción de SCFAs (16-17).

En la investigación de Ashrafian, et al. (18) en relación con la disbiosis intestinal inducida por una dieta alta en grasas (HFD) murina, las vesículas de membrana externa derivadas de *Akkermansia muciniphila* demostraron una capacidad para mejorar la función de barrera de la mucosa intestinal. Esto se evidenció a través del aumento de la

expresión de uniones estrechas y de IL-10, junto con la inhibición de marcadores inflamatorios dentro del colon.

Además, en Chelakot, et al. (19) Las vesículas de la membrana externa de *Akkermansia muciniphila* mostraron la capacidad de mitigar la permeabilidad intestinal, elevar la expresión de uniones estrechas a través de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), suprimir la expresión de TLR-4 e interferón-alfa (IFN- α), y aumentar la expresión de TLR-2 y la producción de IL-4 en líneas celulares Caco-2 in vitro. Esta exploración exhaustiva desvela los diversos mecanismos por los que las vesículas de la membrana externa de *Akkermansia muciniphila* contribuyen a la salud intestinal, abarcando el enriquecimiento de la barrera mucosa, la modulación inmunitaria y los efectos reguladores sobre las vías de señalización celular.

***Akkermansia muciniphila* como suplemento**

Teniendo en cuenta los antecedentes de los estudios existentes en ratones y los beneficios de la concentración de *A. muciniphila*, la forma más sencilla de estudiar sus efectos en el organismo es mediante la administración de suplementos. Esta bacteria puede ingerirse viva o pasteurizada a 70 °C durante 30 minutos. Los efectos de la ingesta de *A. muciniphila* viva frente a la pasteurizada fueron extremadamente similares, incluyendo la reducción de los niveles de insulina en ayunas, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de los niveles de glóbulos blancos, la reducción de los niveles totales de colesterol, todos estos marcadores están relacionados con los niveles de LPS que la suplementación de *A. muciniphila* redujo. Por muy similares que sean, ingerir la versión pasteurizada de *A. muciniphila* en lugar de la muestra viva disminuyó la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa-IV, esa menor actividad está relacionada con una mejor modulación de la glucosa, un menor riesgo cardiovascular y unos niveles más bajos de inflamación (7).

Druart et. al (20) han llegado a la conclusión de que la *A. muciniphila* pasteurizada no presenta genotoxicidad ni toxicidad subcrónica, lo que la convierte en un ingrediente alimentario seguro según las directrices de la FDA y la EFSA sobre toxicología de ingredientes no absorbibles.

La suplementación pasteurizada ha demostrado su capacidad viable para regular las moléculas hepáticas asociadas a la expresión de la aterosclerosis en ratones. En concreto, el gen Fmo3 del hígado redujo su expresión tras la intervención con bacterias pasteurizadas, reduciendo posteriormente los metabolitos relacionados con el desarrollo de trombos. Sin embargo, se ha observado que los mecanismos responsables de reducir las condiciones proinflamatorias y la generación de trombos en ratones de laboratorio pueden no replicar con precisión los que se encuentran en el torrente sanguíneo de los pacientes humanos (21). En consecuencia, han surgido dudas sobre estos mecanismos de reducción de la aterosclerosis por vía hepática.

Efectos de las intervenciones dietéticas y los suplementos en la concentración de A. muciniphila

Las pruebas científicas disponibles respaldan la influencia de las intervenciones dietéticas y el consumo de distintos nutrientes en la concentración de *Akkermansia muciniphila*. Las pruebas apoyan la idea de que seguir una dieta mediterránea, tener una ingesta elevada de fibra y operar bajo un déficit calórico en individuos con sobrepeso, resulta en un aumento de la concentración de *A. muciniphila* en la materia fecal (20).

Derrien et al (13) demostraron que los componentes alimentarios como el ácido linoleico conjugado, las poliaminas, la pectina, los fructooligosacáridos, el almidón de maíz, los oligosacáridos disacáridos monosacáridos polioles fermentables (FODMAP), tienen un efecto beneficioso aumentando la abundancia de las bacterias. Un estudio de seguimiento en el que un aumento del consumo de fibra, en su mayor parte FODMAPS, en una población con sobrepeso y obesidad durante 6 semanas, dio lugar a un aumento de la abundancia de *A. muciniphila* en la materia fecal.

Se han realizado varias intervenciones clínicas para demostrar la correlación de la dieta mediterránea y el aumento de *A. muciniphila* (3,21). En un estudio dirigido a hombres mexicanos con síndrome metabólico se administraron suplementos de resveratrol polifenol, un compuesto que se encuentra de forma natural en alimentos de la dieta mediterránea como los arándanos y las uvas. Se ha observado que esta intervención induce una mejora notable de la homeostasis de la glucosa, lo que conlleva un aumento de la concentración de *A. muciniphila* en las muestras fecales de los participantes (22).

En otra intervención realizada en 2021, se prescribió a un total de 210 sujetos hipercolesterolémicos un consumo diario de 85 gramos de avena, rica en compuestos fenólicos conocidos por aumentar la excreción fecal de colesterol. A lo largo de 45 días, esta intervención dietética produjo un aumento de la concentración fecal de *A. muciniphila* y una reducción significativa de los niveles séricos de colesterol total y LDL (23).

Además, otro estudio realizado en 2020 (3) demostró que la dieta mediterránea tradicional reducía la resistencia a la insulina y mejoraba los niveles séricos de glucosa. Existe una posible correlación con la posible implicación de la fibra dietética y el ácido butírico y sus efectos en la mejora del metabolismo intestinal. En particular, la mejora del metabolismo de la glucosa coincidió con un aumento de la concentración de *A. muciniphila* en la población estudiada.

Otra intervención clínica fue la realizada por Tagliamonte et al. (21) en el que a una población con sobrepeso se le administró una dieta mediterránea, aumentando su consumo de frutas, verduras, pescado y aceite de oliva. Tras una intervención de cuatro semanas, los niveles fecales de *A. muciniphila* aumentaron, lo que puede atribuirse al cambio dietético.

Mediante la aplicación de una dieta de déficit calórico, en la que la ingesta calórica diaria se redujo de 2400 kcal/día a 1680 kcal/día en los hombres y de 2100 kcal/día a 1470 kcal/día en las mujeres, se restableció el microbioma intestinal de los participantes con sobrepeso. Las calorías ingeridas procedían de alimentos nutritivos como frutas, verduras, fibra y productos locales. Casualmente, los cambios dietéticos fueron similares a los de una dieta mediterránea tradicional. En el transcurso de seis meses, esta intervención dietética produjo un aumento significativo de la abundancia de *A. muciniphila* en la materia fecal (24).

Obesidad y su efecto en la concentración de A. muciniphila

Aunque la etiología de la obesidad es compleja y multifactorial, es bien sabido que su causa principal es el consumo excesivo de energía a través de la ingesta alimentaria, desproporcionado con respecto a la tasa de pérdida de energía del individuo a través de la actividad metabólica y física (25).

Las dietas ricas en grasas, consistentes en una ingesta excesiva de grasas y carbohidratos refinados, no sólo están relacionadas con la obesidad y las enfermedades metabólicas, sino también con la microbiota intestinal, ya que se han asociado con la disbiosis y su reducción de la diversidad bacteriana intestinal, las alteraciones de la

integridad y permeabilidad de la membrana intestinal, el aumento de la transferencia de LPS al torrente sanguíneo y la inflamación sistémica (26).

Un ejemplo de disbiosis inducida por una dieta rica en grasas es la generación del "microbioma obeso", que se ha tipificado como un porcentaje reducido del filo *Bacteroidetes* y un aumento equivalente del porcentaje del filo *Firmicutes* en la microbiota intestinal (27); esta proporción alterada de *Bacteroidetes:Firmicutes* estaba presente al inicio del estudio en 12 personas obesas que se sometieron a dos tipos de intervenciones dietéticas hipocalóricas, tras las cuales se restableció la proporción y el aumento de la abundancia de *Bacteroidetes* se correlacionó con el porcentaje de pérdida de peso corporal (28).

Otro tipo de microbioma obesogénico fue la disminución de la abundancia de *Bifidobacterium spp.* y el aumento de Clostridia XIV y Enterobacteriales en ratones alimentados con una dieta rica en grasas (9); la reducción de bifidobacterias altera la integridad de la membrana intestinal porque ese tipo de bacterias mantiene y mejora la función de barrera intestinal, además de impedir el paso de toxinas al torrente sanguíneo (26). Además, los estudios en humanos han asociado una mayor ingesta de ácidos grasos monoinsaturados con niveles más bajos de *Bifidobacteria spp.* y sólo ligeramente más altos de *Bacteroides spp.* estudios *in vitro* han descubierto que niveles elevados de ácidos grasos poliinsaturados, como los ácidos linolénico, araquidónico y α -linolénico, de hasta 10-40 $\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$, pueden inhibir tanto la adhesión al moco como el crecimiento de todas las cepas de *Lactobacillus* probadas (29-30), lo que demuestra que las dietas ricas en grasas disminuyen la concentración de bacterias beneficiosas.

Otros estudios realizados en seres humanos han demostrado esta disbiosis inducida por una dieta rica en grasas al demostrar que la proporción *Bacteroidetes:Firmicutes* junto con los niveles de LPS, de hasta 7,8 EU/ml, son elevados en pacientes con obesidad. Curiosamente, otros estudios han demostrado que los sujetos humanos sanos expuestos a una intervención dietética de 5 días con alto contenido en grasas presentan una mayor abundancia de bacterias perjudiciales como *Firmicutes* y *Proteobacteria* ⁽³¹⁾. Así se demuestra cómo un entorno proinflamatorio rico en grasas tiene un efecto en la microbiota intestinal.

Todos estos ejemplos de disbiosis inducida por dietas ricas en grasas pueden atribuirse a *A. muciniphila*, ya que las bacterias que degradan las mucinas están muy influenciadas por las dietas ricas en grasas (26). Esto último puede demostrarse por los datos de varios estudios que aumentaron la abundancia de *A. muciniphila* mediante intervenciones dietéticas pero cuyos participantes, al inicio, tenían un porcentaje muy bajo de *A. muciniphila* en las muestras de heces debido a su fenotipo de obesidad y a sus hábitos de vida de consumo de una dieta rica en grasas (3,6-7).

Se cree que son dos los mecanismos teóricos por los que el consumo crónico de dietas ricas en grasas induce disbiosis, disminuyendo así la concentración de bacterias beneficiosas en el intestino como *A. muciniphila* (31). El primero consiste en alteraciones en los genes relacionados con el metabolismo de los lípidos que provocan un desbordamiento de la grasa de la dieta hacia el intestino delgado distal, se hipotetiza que las mayores concentraciones de ácidos grasos en esta localización del intestino tienen un efecto antimicrobiano, reduciendo la diversidad bacteriana y alterando la proporción *Bacteroidetes:Firmicutes*, característica del microbioma obeso (32-33). La segunda está relacionada con los cambios en la composición de la bilis del huésped, ya que las dietas ricas en grasas aumentan la producción de ácidos biliares, lo que eleva el número de especies capaces de metabolizarlos y disminuye la abundancia de otras especies bacterianas debido a la actividad antimicrobiana de los ácidos biliares (34).

Una vez establecido un entorno de disbiosis inducido por una dieta rica en grasas, se desencadena una cascada de vías inflamatorias que conducen a la disfunción del tejido adiposo y, en última instancia, fomentan el fenotipo obeso. Lo que se propone es que los receptores tipo Toll (TLR), especialmente TLR4, se activan constantemente en disbiosis por una gran cantidad de bacterias Gram negativas productoras de LPS, causando la activación continua de factores de transcripción dependientes del factor nuclear kappa β (NF- κ B) para citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-18, IL-6, IL-33, factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interferón-gamma (IFN γ), todos los cuales contribuyen a la inflamación colónica (31).

Además, la activación persistente de estas vías mantiene un estado inflamatorio crónico que daña la barrera epitelial intestinal. Esta integridad se ve comprometida por una disminución de las proteínas de unión estrecha como la zonulina, la ocludina y la claudina-1/5, que permiten que los LPS, las citocinas y las bacterias entren en el torrente sanguíneo, causando endotoxemia, y se transloquen a objetivos periféricos como el tejido adiposo. Esta translocación exacta es la que deteriora el tejido adiposo, perpetuando así el fenotipo obeso (31). Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender plenamente los mecanismos fisiopatológicos exactos por los que las dietas ricas en grasas, y por lo tanto un fenotipo de obesidad, inducen disbiosis intestinal en los seres humanos y disminuyen la abundancia de *A. muciniphila* específicamente.

Tabla 1. Tipo de intervenciones en obesidad individual y efectos en los niveles de *Akkermansia muciniphila*

Autor	Tipo de estudio	País	Año	Conclusión pertinente
Dao, et al (6)	Ensayo no aleatorio	Francia	2016	Hubo una disminución en la abundancia de <i>A.muciniphila</i> en un grupo de genes altos relacionados con la bacteria después del período de intervención nutricional, pero se mantuvo consistente y significativamente más alto que el grupo de genes bajos.
Roshanravan, et al (35)	Ensayo aleatorio doble ciego	Irán	2017	Un grupo de 60 pacientes con obesidad y diabetes fueron divididos en 4 grupos de intervención de suplementos: butirato sódico, inulina, ambos y placebo. Después de 45 días, ambos grupos de suplementos presentan un aumento en el grupo de <i>Akkermansia muciniphila</i> .
Deppomier, et al (7)	Aleatorizado, doble ciego	Estados Unidos	2019	La abundancia de <i>A.muciniphila</i> fue similar entre los 3 grupos de pacientes al inicio del estudio. Mientras que la suplementación aumentó significativamente de 1,7 a 2,6 Log la cantidad de <i>A.muciniphila</i> recuperada en las heces de los grupos <i>A.muciniphila</i> pasteurizada y <i>A.muciniphila</i> viva, y no en el placebo.
Payahoo, et al (36)	Ensayo doble ciego aleatorizado	Irán	2019	A partir de 60 pacientes obesos, el ensayo demostró que el grupo que recibió suplementos de oleiletanolamida durante 8 semanas

				presentó un aumento de la abundancia de <i>Akkermansia muciniphila</i> en comparación con el grupo placebo, mediante una PCR cuantitativa en tiempo real.
Walker, et al (22)	Ensayo clínico aleatorizado o controlado con placebo	Estados Unidos	2019	La abundancia de <i>Akkermansia muciniphila</i> aumentó en 11 sujetos caucásicos de un total de 28 sujetos con síndrome metabólico tras la administración durante 35 días de 1 g de polifenol resveratrol por vía oral dos veces al día. La sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa también mejoraron en estos sujetos.
Guevara-Cruz, et al (37)	Ensayo aleatorio doble ciego	México	2020	Curiosamente, cinco géneros, incluidos Paraprevotella, Suterella, Anaeroplasmia, Akkermansia y Oscillospira, aumentaron en los grupos de intervención con Gestein, representando el 41% de todos los géneros del intestino, en contraste con el 7%-10% representado en el grupo placebo.
Tagliamonte, et al (21)	Ensayo aleatorio y controlado	Italia	2021	Una intervención dietética consistente en el cambio de una dieta occidental a una dieta mediterránea adaptada en 82 sujetos con sobrepeso y obesidad aumentó la abundancia fecal de <i>Akkermansia muciniphila</i> .
Vitale, et al (3)	Estudio aleatorizado, controlado, de grupos paralelos	Italia	2021	Se observó una mejora del metabolismo postprandial de la glucosa y de la sensibilidad a la insulina en 16 sujetos con sobrepeso y obesidad tras seguir una intervención de 8 semanas con dieta mediterránea isoenergética. Estos cambios fueron acompañados de un aumento de la abundancia de <i>A. muciniphila</i> .
Jie et al (24)	cohorte de intervención dietética de 24 semanas	China	2021	83 participantes (29 con sobrepeso, 43 con obesidad y 11 con peso normal) se sometieron a un programa de dieta de 6 meses en el que se analizaron los datos del microbioma fecal. La abundancia de <i>A. muciniphila</i> aumentó tras la intervención dietética.

Discusión

El estado proinflamatorio de la obesidad y la concentración de *A. muciniphila* están estrechamente relacionados. Sin embargo, como el mecanismo exacto de acción sigue sin estar claro, no se sabe con certeza si la disminución de *A. muciniphila* es un factor que predispone a un aumento de la inflamación o si el estado inflamatorio del organismo conduce a una reducción de la bacteria. Sin embargo, está bien establecido que la disbiosis influye significativamente en la inflamación dentro del microbioma (29-30). La colonización ulterior ha acaparado la atención de la atención pediátrica tras conocerse la capacidad de la leche humana para transferir bacterias del intestino materno, lo que inicia nuevos planteamientos de que la simbiosis y el microbioma podrían desempeñar un papel importante en las afecciones proinflamatorias desde la transmisión del propio microbioma de la madre a su hijo (38).

Independientemente de esta incertidumbre, el incremento de *A. muciniphila*, ya sea mediante suplementación directa, consumo de prebióticos o cambios en la dieta, confiere efectos beneficiosos a los individuos con sobrepeso. El aumento de los niveles de *A. muciniphila* en la microbiota intestinal se ha asociado con la reducción del riesgo cardiovascular, la mejora de la sensibilidad a la insulina, la disminución de los niveles de colesterol, la reducción de las endotoxinas proinflamatorias (TLR y TLR4) y citoquinas (IL-6, TNF, proteína C reactiva), la mejora de la función de barrera disminuyendo su permeabilidad, la reducción de las medidas antropométricas como la relación cintura-cadera y el diámetro de los adipocitos subcutáneos, la pérdida de peso y un estado metabólico general más saludable (25). Con todos estos estudios revolucionarios que deberían realizarse se podría finalmente entender completamente los mecanismos exactos que *A. muciniphila* impacta en todos estos factores metabólicos incluyendo si hay una correlación directa en la prevalencia de la aterosclerosis además de la mejora en la salud cardiovascular y los parámetros de salud.

Todos estos beneficios se han documentado en estudios sobre la obesidad, en los que los pacientes presentaban inicialmente niveles bajos de *A. muciniphila* en sus muestras de heces, lo que refleja la disbiosis comúnmente observada en los individuos obesos. El consumo crónico de dietas ricas en grasas induce disbiosis a través de efectos antimicrobianos, como la deposición de ácidos grasos en el intestino delgado distal o el aumento de la producción de ácidos biliares, lo que favorece el crecimiento de cepas bacterianas patógenas e inhibe selectivamente las bacterias beneficiosas. Esto conduce a la formación de una microbiota proinflamatoria que se observa con frecuencia en los pacientes obesos. Es posible que los pacientes con obesidad tengan una concentración basal más baja de esta bacteria debido a su fenotipo obeso, aunque se necesitan más estudios para establecer una correlación significativa.

Sin embargo, al corregir esta disbiosis mediante intervenciones dietéticas, las personas pueden alcanzar los beneficios asociados, incluida una mejor digestión de la celulosa, una menor inflamación y una mayor síntesis de vitaminas como la vitamina K y la B12.

Es importante señalar que la mayoría de estos beneficios para la salud en pacientes con obesidad se han logrado a través de intervenciones dietéticas que implican modificaciones como una dieta rica en polifenoles, dietas hipocalóricas, dieta mediterránea y dietas ricas en fibra, en lugar de la suplementación directa con las bacterias. Creemos que las modificaciones dietéticas tienen el potencial de servir como un enfoque terapéutico notable para tratar la obesidad mediante el aumento de la abundancia de bacterias beneficiosas como *A. muciniphila*, ya que los cambios dietéticos

pueden ser más accesibles para los pacientes que la suplementación directa con *A. muciniphila*, ya sea en forma viva o pasteurizada. También creemos que la modificación de la dieta podría ser estratégica para cambiar la transmisión genética de la obesidad. Mediante la implementación de una dieta basada en los enfoques que aumentan *A. muciniphila*, la lactancia materna, con suficiente presencia de la bacteria en el microbioma de la madre, podría hacer que las nuevas generaciones dejen de transmitir la secuencia genética completa de la información del ADN de la obesidad, a través de factores epigenéticos saludables de un estilo de vida saludable.

Conclusiones

En conclusión, la relación entre el estado proinflamatorio de la obesidad y la concentración de *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) en la microbiota intestinal es compleja y no se conoce del todo. *A. muciniphila* es una bacteria gramnegativa anaerobia estricta que posee una versatilidad metabólica excepcional, lo que proporciona al ser humano una relación simbiótica que ofrece protección de la integridad de la barrera intestinal y beneficios de base antiinflamatoria que ayudan en varios procesos metabólicos e incluso en las respuestas inmunitarias. Además, al tratarse de una bacteria no patógena desprovista de factores de virulencia, carece de una vía de interacción significativa con el hospedador que pudiera provocar la enfermedad.

Muy al contrario, las alteraciones de su porcentaje en el microbioma intestinal se han relacionado con afecciones patológicas, y la abundancia de *Akkermansia muciniphila* tiene una correlación inversa con el aumento de los marcadores de inflamación y un microbioma "obeso". A pesar de que los mecanismos exactos para ello no se comprenden completamente, han surgido nuevas hipótesis, y una de ellas sugiere que *A. muciniphila* disminuye los biomarcadores de obesidad al tener un efecto positivo sobre dos lípidos del endocannabinoidoma y sintetizar la proteína Amuc_1100, que reduce las poblaciones de células inflamatorias dentro del colon.

Los ajustes en la ingesta dietética de nutrientes que aumentan la amplitud de *A. muciniphila* en el microbioma intestinal crearán un entorno favorable para el aumento de la digestión de la celulosa; reduciendo así el riesgo de enfermedades metabólicas y sus complicaciones posteriores.

Cabe señalar que la mayoría de los beneficios para la salud observados en pacientes obesos se han conseguido mediante intervenciones dietéticas y no mediante la suplementación directa con *A. muciniphila*. Las modificaciones dietéticas ofrecen un enfoque terapéutico más accesible para tratar la obesidad, ya que pueden ser adoptadas fácilmente por los pacientes. Se necesitan más investigaciones para establecer una correlación significativa entre la concentración basal de *A. muciniphila* y la obesidad. No obstante, las modificaciones de la dieta tienen un gran potencial para aumentar la abundancia de bacterias beneficiosas como *A. muciniphila* y pueden servir como estrategia eficaz en el tratamiento de la obesidad.

Referencias

1. Guyton AC, John Edward Hall. Textbook of Medical Physiology. Saunders; 2006.

2. Servin AL. Antagonistic Activities of Lactobacilli and Bifidobacteria against Microbial Pathogens. *FEMS Microbiology Reviews*. 2004 Oct;28(4):405–40.
3. Vitale M, Giacco R, Laiola M, Della Pepa G, Luongo D, Mangione A, et al. Acute and Chronic Improvement in Postprandial Glucose Metabolism by a Diet Resembling the Traditional Mediterranean Dietary pattern: Can SCFAs Play a role? *Clinical Nutrition*. 2021 Feb;40(2):428–37.
4. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia Muciniphila* and Intestinal Epithelium Controls diet-induced Obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013 Mayo 13;110(22):9066–71.
5. Shen J, Tong X, Sud N, Khound R, Song Y, Maldonado-Gomez MX, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor Signaling Mediates the Triglyceride-Lowering Action of *Akkermansia Muciniphila* in Genetic-Induced Hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016 Jul;36(7):1448–56.
6. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia Muciniphila* and Improved Metabolic Health during a Dietary Intervention in obesity: Relationship with Gut Microbiome Richness and Ecology. *Gut*. 2015 Jun 22;65(3):426–36.
7. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia Muciniphila* in Overweight and Obese Human volunteers: a proof-of-concept Exploratory Study. *Nature Medicine*. 2019 Jul;25(7):1096–103.
8. Roshanravan N, Bastani S, Tutunchi H, Kafil B, Nikpayam O, Mesri Alamdari N, et al. A Comprehensive Systematic Review of the Effectiveness of *Akkermansia muciniphila*, a Member of the Gut microbiome, for the Management of Obesity and Associated Metabolic Disorders. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2021 Ene 15;129(3):1–11.
9. Mujico JR, Baccan GC, Gheorghe A, Díaz LE, Marcos A. Changes in Gut Microbiota Due to Supplemented Fatty Acids in diet-induced Obese Mice. *The British Journal of Nutrition* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2023 Jun 6];110(4):711–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23302605/>
10. Abuqwider JN, Mauriello G, Altamimi M. *Akkermansia muciniphila*, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: a Systematic Review. *Microorganisms*. 2021 May 20;9(5):1098.
11. Medina-Larqué AS, Rodríguez-Daza MC, Roquim M, Dudonné S, Pilon G, Levy É, et al. Cranberry Polyphenols and Agave Agavins Impact Gut Immune Response and Microbiota Composition While Improving Gut Barrier function, inflammation, and Glucose Metabolism in Mice Fed an Obesogenic Diet. *Frontiers in Immunology*. 2022 Ago 16;13.
12. Zhang T, Li Q, Cheng L, Buch H, Zhang F. *Akkermansia Muciniphila* Is a Promising Probiotic. *Microbial Biotechnology*. 2019 Apr 21;12(6):1109–25.
13. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia Muciniphila* and Its Role in Regulating Host Functions. *Microbial Pathogenesis*. 2017 May;106:171–81.

14. Depommier C, Vitale RM, Iannotti FA, Silvestri C, Flamand N, Druart C, et al. Beneficial Effects of *Akkermansia Muciniphila* Are Not Associated with Major Changes in the Circulating Endocannabinoidome but Linked to Higher Mono-Palmitoyl-Glycerol Levels as New PPAR α Agonists. *Cells*. 2021 Ene 19;10(1):185.
15. Bian X, Wu W, Yang L, Lv L, Wang Q, Li Y, et al. Administration of *Akkermansia Muciniphila* Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Oct 1;10.
16. Qian K, Chen S, Wang J, Sheng K, Wang Y, Zhang M. A β -N-acetylhexosaminidase Amuc_2109 from *Akkermansia Muciniphila* Protects against Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis in Mice by Enhancing Intestinal Barrier and Modulating Gut Microbiota. *Food & Function*. 2022;4.
17. Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Pereira ÍS, Pereira JA, Barbosa SC, Machado MSG, et al. *Akkermansia Muciniphila* and Gut Immune System: a Good Friendship That Attenuates Inflammatory Bowel Disease, Obesity, and Diabetes. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022 Jul 7;13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9300896/pdf/fimmu-13-934695.pdf>
18. Ashrafian F, Shahriary A, Behrouzi A, Moradi HR, Keshavarz Azizi Raftar S, Lari A, et al. *Akkermansia muciniphila*-Derived Extracellular Vesicles as a Mucosal Delivery Vector for Amelioration of Obesity in Mice. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Oct 1;10.
19. Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, Park HT, Ghim J, Kwon Y, et al. *Akkermansia muciniphila*-derived Extracellular Vesicles Influence Gut Permeability through the Regulation of Tight Junctions. *Experimental & Molecular Medicine*. 2018 Feb;50(2):e450–0.
20. Druart C, Plovier H, Van Hul M, Brient A, Phipps KR, Vos WM, et al. Toxicological Safety Evaluation of Pasteurized *Akkermansia Muciniphila*. *Journal of Applied Toxicology*. 2020 Jul 28;41(2):276–90.
21. Tagliamonte S, Laiola M, Ferracane R, Vitale M, Gallo MA, Meslier V, et al. Mediterranean Diet Consumption Affects the Endocannabinoid System in Overweight and Obese subjects: Possible Links with Gut microbiome, Insulin Resistance and Inflammation. *European Journal of Nutrition*. 2021 Mar 24;60.
22. Walker JM, Eckardt P, Aleman JO, Correa J, Liang Y, Tadasu Iizumi, et al. The effects of trans-resveratrol on insulin resistance, inflammation, and microbiota in men with the metabolic syndrome: A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. *PubMed*. 2019 Jan 10;4(2):122–35.
23. Xu D, Feng M, Chu Y, Wang S, Shete V, Tuohy KM, et al. The Prebiotic Effects of Oats on Blood Lipids, Gut Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Mildly Hypercholesterolemic Subjects Compared with Rice: a Randomized, Controlled Trial. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Dec 9;12:787797. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8697019/>
24. Jie Z, Yu X, Liu Y, Sun L, Chen P, Ding Q, et al. The Baseline Gut Microbiota Directs Dieting-Induced Weight Loss Trajectories. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 May

- 1 [citado 2022 Oct 14];160(6):2029-2042.e16. Disponible en: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)00096-2/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00096-2/fulltext)
25. Wright SM, Aronne LJ. Causes of Obesity. *Abdominal Radiology* [Internet]. 2012 Mar 18;37(5):730–2. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-012-9862-x>
26. Netto Candido TL, Alfenas R de CG, Bressan J. Dysbiosis and Metabolic Endotoxemia Induced by high-fat Diet. *Nutrición Hospitalaria*. 2018 Oct 17;35(6).
27. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the Role of Gut Microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and Therapeutic Perspectives. *Protein & Cell* [Internet]. 2018 May [citado 2019 Nov 4];9(5):397–403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960470/>
28. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* [Internet]. 2006 Dic;444(7122):1022–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/4441022a>
29. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The Role of Diet on Gut Microbiota Composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2016 Nov 1;20(22):4742–9. Disponible: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906427>
30. Kankaanpää PE, Salminen SJ, Isolauri E, Lee YK. The Influence of Polyunsaturated Fatty Acids on Probiotic Growth and Adhesion. *FEMS Microbiology Letters* [Internet]. 2001 Jan;194(2):149–53. Disponible en: <https://academic.oup.com/femsle/article/194/2/149/489490>
31. Rosendo-Silva D, Viana S, Carvalho E, Reis F, Paulo Matafome. Are Gut dysbiosis, Barrier disruption, and Endotoxemia Related to Adipose Tissue Dysfunction in Metabolic disorders? Overview of the Mechanisms Involved. *Internal and Emergency Medicine*. 2023 Apr 4;18.
32. Patterson E, O' Doherty RM, Murphy EF, Wall R, O' Sullivan O, Nilaweera K, et al. Impact of Dietary Fatty Acids on Metabolic Activity and Host Intestinal Microbiota Composition in C57BL/6J Mice. *British Journal of Nutrition*. 2014 Feb 20;111(11):1905–17.
33. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated Fat Stimulates Obesity and Hepatic Steatosis and Affects Gut Microbiota Composition by an Enhanced Overflow of Dietary Fat to the Distal Intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2012 Sep 1;303(5):G589–99.
34. Tidjani Alou M, Lagier JC, Raoult D. Diet Influence on the Gut Microbiota and Dysbiosis Related to Nutritional Disorders. *Human Microbiome Journal*. 2016 Sep;1:3–11.
35. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Ghavami A, Rahbar Saadat Y, Naimeh Mesri Alamdari, et al. The Effects of Sodium Butyrate and Inulin Supplementation on Angiotensin Signaling Pathway via Promotion of Akkermansia Muciniphila Abundance in Type 2 diabetes; a randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2017 Nov 25;9(4):183–90.

36. Payahoo L, Khajebishak Y, Alivand MR, Soleimanzade H, Alipour S, Barzegari A, et al. Investigation the Effect of Oleoylethanolamide Supplementation on the Abundance of Akkermansia Muciniphila Bacterium and the Dietary Intakes in People with obesity: a Randomized Clinical Trial. *Appetite*. 2019 Oct;141:104301.
37. Guevara-Cruz M, Godinez-Salas ET, Mónica Sánchez-Tapia, Torres-Villalobos G, Pichardo-Ontiveros E, Rocío Guizar-Heredia, et al. Genistein Stimulates Insulin Sensitivity through Gut Microbiota Reshaping and Skeletal Muscle AMPK Activation in Obese Subjects. *Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar 1;8(1):e000948–8.
38. Łagowska K, Drzymała-Czyż S. A Low Glycemic Index, Energy-restricted Diet but Not Lactobacillus Rhamnosus Supplementation Changes Fecal short-chain Fatty Acid and Serum Lipid Concentrations in Women with Overweight or Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2022 Feb 1 [citado 2023 Abr 30];26(3):917–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35179758/>
39. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining Trained Immunity and Its Role in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*. 2020 Mar 4;20(6):375–88.
40. Bäck M, Yurdagül A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and Its Resolution in atherosclerosis: Mediators and Therapeutic Opportunities. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 2019 Mar 7;16(7). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-019-0169-2>
41. Guevara-Cruz M, Godinez-Salas ET, Mónica Sánchez-Tapia, Torres-Villalobos G, Pichardo-Ontiveros E, Rocío Guizar-Heredia, et al. Genistein Stimulates Insulin Sensitivity through Gut Microbiota Reshaping and Skeletal Muscle AMPK Activation in Obese Subjects. *Open Diabetes Res Care*. 2020 Mar 1;8(1):e000948–8.
42. Pogue A, Jaber I, Zhao Y, Lukiw W. Systemic Inflammation in C57BL/6J Mice Receiving Dietary Aluminum Sulfate; Up-Regulation of the Pro-Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF α , C-Reactive Protein (CRP) and miRNA-146a in Blood Serum. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*. 2017;07(06).
43. Ouyang J, Lin J, Isnard S, Fombuena B, Peng X, Marette A, et al. The Bacterium Akkermansia muciniphila: a Sentinel for Gut Permeability and Its Relevance to HIV-Related Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2020 Abr 9;11.
44. Rodríguez-Daza MC, de Vos WM. Polyphenols as Drivers of a Homeostatic Gut Microecology and Immuno-Metabolic Traits of Akkermansia muciniphila: from Mouse to Man. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Dic 20;24(1):45.
45. Cao MZ, Wei CH, Wen MC, Song Y, Srivastava K, Yang N, et al. Clinical Efficacy of Weight Loss Herbal Intervention Therapy and Lifestyle Modifications on Obesity and Its Association with Distinct Gut microbiome: a Randomized double-blind Phase 2 Study. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Mar 22;14