



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA

LIBRO DE MEMORIAS

XVIII

**SEMINARIO INTERNACIONAL
DE SALUD, ALIMENTACIÓN
Y NUTRICIÓN HUMANA
“SISANH 2020”**

CARRERAS DE:

MEDICINA
NUTRICIÓN Y DIETÉTICA
GASTRONOMÍA
PROMOCIÓN Y
CUIDADOS DE LA SALUD

ISBN: 978-9942-801-16-6



NOVIEMBRE 2020
RIOBAMBA - ECUADOR

ORGANIZACIÓN Y COORDINACIÓN

COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. María Paulina Robalino Valdivieso

Decana de la Facultad de Salud Pública

Ing. Carlos Andrade Cuadrado

Vicedecano de la Facultad de Salud Pública

MSc. Fernando Altamirano Capelo

Director de la Escuela de Promoción y Cuidados de la Salud

Dr. Marcelo Nicolalde Cifuentes

Directora de la Escuela de Medicina

Dra. Patricia del Carmen Chico López

Directora de la Escuela de Nutrición y Dietética

Dra. Martha Ávalos Pérez

Directora de la Carrera de Gastronomía

COMITÉ CIENTÍFICO Y EDITORIAL

Dra. Berlis Gómez Leyva

Dra. Mayra Logroño Veloz

Dra. Dayanara de los Ángeles Peñafiel Salazar

Ing. Silvia Gabriela Tapia Ph.D (c)

COORDINACIÓN

Ing. Silvia Gabriela Tapia Ph.D (c)

PARES REVISORES

Dr. Franklin Baltodano Ardón
Dra. Tannia Valeria Carpio Arias
Dra. María Teresa Díaz Armas
Dr. Iván Naranjo Logroño
Dr. Darío Javier Guerrero Vaca
Dr. Jorge Luis Sagué Larrea
Ing. Juan Carlos Naranjo Herrera
Ing. Giovanni Lenin Haro Sosa
Dra. Silvia Patricia Veloz Miño
Dr. Alejandro Jesús Bermudez Garcell
Dr. Walquiris Concepción Parra
Ing. Paúl Roberto Pino Falconí
Dr. Leonardo Camejo Roviralta
Ing. Mercy Esthela Guacho Tixi
Dra. Izaida Lis Montero López
Dra. Indira Pineda Grillo
Dr. Rolando Teruel Ginés
Dr. Rolando Sánchez Artigas

AUTORES

Altamirano Capelo Fernando Xavier

Auqui Calle Nidia Narcisa

Baba Dioubate Alpha

Beltrán Vera Angie Daniela

Bolaños Donoso Erik Vinicio

Bonilla Caicedo Martha Cecilia

Camejo Roviralta Leonardo

Chafla Romero Luisa Paulina

Cevallos Montalvo Jessica Paola

Concepción Parra Walquiris

Cuenca Mora Diana Belén

Cuzco Macías Ashley Carolina

Cuzco Macías Leslie Grisel

Dávila Santillán Rafael Sebastián

Delli Villavicencio María Romyna

Feria Días Gisela Eduarda

García Ríos Cecilia Alejandra

Herrera Abarca Jessica Magali

Inca Martínez Silvia Marcela

Jima Sánchez Johanna María

Larrea Lara Felipe Antonio

Leyva Montero María De Los Ángeles

Logroño Veloz Mayra Alexandra

Manzano Herdoiza Xavier Patricio

Miranda Arellano Tatiana Karolina

Montúfar Silva Marcelo Ramiro

Morales Caluña Edgar Rolando

Moreno Guerra Ana Matilde

Muñoz Salinas Vicente Xavier

Naranjo Coronel Anthony Alfonso

Naranjo Logroño Iván Enrique

Navarro Rivadeneira Cynthia Johana

Ocaña Coello Paola Silvana

Ochoa Gómez Lisvette

Ojeda Armas Iliana

Orozco Velasco Erick Patricio

Ortiz Zayas Eida

Peñañiel Chávez Ángel Javier

Peñaherrera Lema María Belén

Pilamunga Lema César Lenin

Quinteros Moyano Aydè Gabriela

Rea Jara Leslie Catalina

Reinoso Mora Jessica Monserrate

Rivas Contreras Mauricio Tomás

Rodríguez Infanzón Olga Lidia

Rodríguez Rodríguez Ana Laura

Rojas Cruz Andrés Eduardo

Rojas Cruz Augusto Ernesto

Rojas Cruz Lino Arturo

Rojas Pérez Lino Arturo

Romero Minaya Erika Alejandra

Ruiz Chico Alison Tamara

Saeteros Hernández Rosa del Carmen

Saeteros Hernández Angélica María

Sánchez Andino Byron Mauricio

Sandoval Flores Carla Victoria

Solis Carta Urbano

Teruel Ginés Rolando

Valdes González Jorge Luis

Valverde Franco Lizbeth Katherine

Venegas López Karen Alejandra

Villafuerte Morales Johanna Elizabeth

Villagómez Vega María Daniela

Zumárraga Pozo Cristian Alberto

PRESENTACIÓN

«El conocimiento no es una vasija que se llena, sino un fuego que se enciende»

Plutarco

La Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo tiene el honor de presentar el Libro de memorias del XIII SEMINARIO INTERNACIONAL DE SALUD Y NUTRICIÓN HUMANA “SISANH – 2020”, mismo que se enmarca en las líneas de investigación institucionales, siendo un producto de la recopilación de artículos científicos de las conferencias que se realiza cada dos años, y que son una plataforma para que los docentes, investigadores y científicos nacionales e internacionales en el área de salud y afines, evidencien los resultados de su experiencia, así como también, de sus proyectos de investigación.

Este trabajo editorial publica los artículos científicos desarrollados en torno a la presentación oral y póster entregados en este Seminario Internacional, llevando el alcance de este evento más allá de los límites de su ocurrencia física, con el propósito de crear un espacio de debate, reflexión y difusión de estos aportes científicos en la Salud Pública del Ecuador y el mundo.

Agradezco infinitamente el esfuerzo y dedicación de los investigadores que han presentado sus artículos y todos quienes han logrado desarrollar y plasmar en esta memoria el conocimiento desarrollado en sus investigaciones.

ATENTAMENTE

Dra. Maria Paulina Robalino Valdivieso
DECANA FACULTAD DE SALUD PÚBLICA

RESUMEN PONENCIAS NACIONALES E INTERNACIONALES

Opciones terapéuticas al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con la COVID-19

Urbano Solis Cartas

Jorge Luis Valdés González

Resumen

La COVID-19 ha suscitado la atención de la población mundial durante el año 2020. La rápida propagación de la enfermedad, así como el número de contagios, complicaciones y muertes, constituyen los principales elementos distintivos de la enfermedad. El proceso inflamatorio, dado por una elevada producción de citocinas proinflamatorias constituye la base de las complicaciones respiratorias. El objetivo de este trabajo es dar a conocer las opciones terapéuticas disponibles para tratar el síndrome de liberación de citoquinas. En este sentido, es importante destacar que fármacos biológicos como el tocilizumab, anakinra y el roxulitinib, así como los glucocorticoides, inmunoglobulinas intravenosas y algunos inmunosupresores como la ciclosporina A, constituyen opciones terapéuticas, con opciones teóricas para combatir el proceso inflamatorio en pacientes graves y que han mostrado resultados alentadores en el transcurso de la crisis sanitaria mundial por la COVID-19. Se concluye que existen opciones terapéuticas para enfrentar la tormenta de citocinas proinflamatorias que caracterizan este síndrome, observado en pacientes graves y críticos con esta enfermedad. Constituye ahora el reto para los científicos y profesionales de la salud, identificar el momento oportuno para las indicaciones terapéuticas y el algoritmo de utilización, en dependencia de las características del cuadro clínico y las condiciones de salud del paciente

Técnica de microaglutinación para identificación de cepas de leptospiras.

Berlis Gómez Leyva, Sonia González Benítez, Alexander Expósito Lara, Carlota Mónica Mera Segovia

La leptospirosis es una enfermedad infectocontagiosa considerada una de las zoonosis de mayor importancia a nivel mundial, numerosas son las afectaciones que provoca en la salud. La transmisión a través de la orina de animales domésticos o roedores son las causas fundamentales para que ocurra la infección. Por ello es importante determinar los principales serogrupos y serovares que circulan con mayor frecuencia en una determinada región para realizar estudios serológicos. La técnica de microaglutinación (MAT) es considerada la prueba gold estándar en la actualidad. El objetivo fundamental de la investigación fue emplear la Microaglutinación en la identificación de cepas de leptospiras. Para ello se realizó un estudio experimental, con utilización de sueros positivos de pacientes con leptospirosis, con 60 sueros reactivos a la hemaglutinación pasiva, obtenidos del Hospital General Vladimir I. Lenin de la provincia Holguín, Cuba. Se realizó la prueba de microaglutinación con las cepas aisladas, luego de mantenerlas en condiciones de cultivos adecuadas y en medios de conservación óptimos para estas bacterias. Se identificaron las cepas pomona, canicola, ballum, hebdomadis, icterohaemorrhagiae y se obtuvo una marcada reactividad con las cepas identificadas a través de la utilización de la técnica de microaglutinación.

Palabras clave: leptospirosis, cepas, microaglutinación, hemaglutinación pasiva, sueros reactivos.

Microagglutination technique for identification of leptospiras strains.

Leptospirosis is an infectious disease considered one of the most important zoonoses in the world, there are numerous health effects it causes. Transmission through the urine of pets or rodents are the root causes for infection to occur. For this reason, it is important to determine the main serogroups and serovars that circulate most frequently in a given region to perform serological studies. The microagglutination technique (MAT) is currently considered the gold standard test. The main objective of the research was to use Microagglutination in the identification of strains of leptospiras. For this, an experimental study was carried out, using positive sera from patients with leptospirosis, with 60 reactive sera to passive hemagglutination, obtained from the Vladimir I. Lenin General Hospital in Holguín province, Cuba. The microagglutination test was carried out with the isolated strains, after keeping them in suitable culture conditions and in optimal conservation media for these bacteria. The pomona, canicola, ballum, hebdomadis, icterohaemorrhagiae strains were identified and a marked reactivity was obtained with the strains identified through the use of the microagglutination technique.

Genetic risk for Alzheimer disease in children: Evidence from early-life IQ and brain white-matter microstructure

María Fernanda Vinueza Veloz, Carlos Martín Román, María Paulina Robalino Valdivieso, Tonya White, Steven A. Kushner, Chris I. De Zeeuw

Published: *Genes, Brain and Behavior*, 22 July 2020, doi:10.1111/gbb.12656

Abstract

It remains unclear whether the genetic risk for late-onset Alzheimer disease (AD) is linked to premorbid individual differences in general cognitive ability and brain structure. The objective of the present study was to determine whether the genetic risk of late-onset AD is related to premorbid individual differences in intelligence quotient (IQ) and characteristics of the cerebral white-matter in children. The study sample included children of the Generation R Study from Rotterdam, The Netherlands. IQ was measured using a well-validated Dutch nonverbal IQ test ($n = 1908$) at ages 5 to 9 years. White-matter microstructure was assessed by measuring fractional anisotropy (FA) of white-matter tracts using diffusion tensor imaging (DTI) ($n = 919$) at ages 9 to 12 years. Genetic risk was quantified using three biologically defined genetic risk scores (GRSs) hypothesized to be related to the pathophysiology of late-onset AD: immune response, cholesterol/lipid metabolism and endocytosis. Higher genetic risk for late-onset AD that included genes associated with immune responsivity had a negative influence on cognition and cerebral white-matter microstructure. For each unit increase in the immune response GRS, IQ decreased by 0.259 SD (95% CI [-0.500, -0.017]). For each unit increase in the immune response GRS, global FA decreased by 0.373 SD (95% CI [-0.721, -0.026]). Neither cholesterol/lipid metabolism nor endocytosis GRSs were associated with IQ or cerebral white-matter microstructure. Our findings suggest that elevated genetic risk for late-onset AD may in part be manifest during childhood neurodevelopment through alterations in immune responsivity.

Blood pressure in Andean adults living permanently at different altitudes

Andrés Fernando Vinueza Veloz, Aymaru Kailli Yaulema Riss, Chris I. De Zeeuw, Tannia Valeria Carpio Arias, María Fernanda Vinueza Veloz

Accepted: *High Altitude Medicine and Biology*

Abstract

Aim: To estimate the association between blood pressure and chronic exposure to altitude in non-hypertensive Andean adults, while taking ethnicity into consideration.

Materials & Methods: Sample included 10 041 non-hypertensive adults with indigenous or mixed ethnic background (the latter also referred to as mestizos), who permanently lived at different altitudes. BP was measured following international recommendations. Altitude was measured in meters above the sea level (masl) using a global positioning system. Data was analyzed through linear regression models with restricted cubic splines (RCSs).

Results: A significant non-linear relation between altitude and systolic blood pressure (SBP) as well as diastolic blood pressure (DBP) was found (both $p < 0.001$). Blood pressure described a j-shaped curve, where the minimum was observed between 750 and 1250 masl, from where both SBP and DBP rised as altitude increased. These associations were independent from sex, age, index of economic well-being, body mass index and years of education. Interestingly, at all altitudes indigenous people had lower SBP and DBP in comparison to mestizos (both $p < 0.001$).

Conclusion: Living permanently at altitudes ≥ 750 masl is associated with higher SBP and DBP in Andean dwellers and this association is modulated by their ethnic background.

Contenido

Impacto de la deficiencia de micronutrientes en pacientes con VIH/sida	14
1. Introducción.....	15
2. Metodología	15
3. Resultados	15
4. Discusión	17
5. Conclusiones	18
Los nutrientes y la dieta de la madre en la regulación epigenética de la placenta.....	20
1. Introducción:	21
2. Método	21
3. Resultados.....	22
4. Discusión.....	22
5. Conclusión	27
Cómo aporta la epigenética a la comprensión del desarrollo del ser humano	30
1. Introducción.....	31
2. Metodología	31
3. Resultados	31
4. Discusión	31
5. Conclusiones	34
Compuestos bioactivos de los alimentos como reguladores epigenéticos	37
1. Introducción.....	38
2. Metodología	38
3. Resultados.....	38
4. Discusión.....	38
5. Conclusiones.....	42
Influencia de la dieta en la microbiota intestinal.....	45
1. Introducción	46
2. Metodología	46
3. Resultados	46
4. Discusión	46
5. Conclusiones	49
El futuro de la epigenética: desarrollo de tecnologías y creación de marcadores clínicos predictivos de riesgo materno perinatal	53
1. Introducción	54
2. Metodología	54

3. Resultados	54
4. Discusión	54
5. Conclusiones	58
Informe de caso. Quiste dermoide en la fontanela anterior.....	62
1. Introducción.....	63
2. Información del paciente.....	63
3. Hallazgos clínicos.....	63
4. Timeline.....	63
5. Evaluación diagnóstica.....	63
6. Intervenciones terapéuticas.....	65
7. Seguimiento y resultados.....	65
8. Discusión.....	65
9. Consentimiento informado.....	66
10. Conclusiones.....	66
Disbiosis intestinal y parto prematuro: relación entre duración de la gestación, tipo de parto, maduración de la flora intestinal neonatal.....	69
1. Introducción.....	70
2. Metodología	70
3. Resultados.....	70
4. Discusión.....	70
5. Conclusiones.....	74
Inmunonutrición: control bioecológico de los prebióticos, probióticos y simbióticos para modificar beneficiosamente el microbioma humano y calidad de vida	77
1. Introducción.....	78
2. Metodología.....	78
3. Resultados.....	78
4. Discusión.....	78
5. Conclusión.....	84
Microbioma materno prenatal y sistema inmune del lactante en los orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad	87
1. Introducción.....	88
2. Métodos.....	88
3. Resultados.....	88
4. Discusión.....	88
5. Conclusiones.....	95
Disbiosis y permeabilidad intestinal: causas y efectos de alterar la flora intestinal normal.....	99
1. Introducción.....	100

2. Metodología	100
3. Resultados.....	100
4. Discusión.....	100
5. Conclusiones.....	107
La epigenómica en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal	110
1. Introducción.....	111
2. Métodos.....	111
3. Resultados	111
4. Discusión.....	111
5. Conclusiones.....	113
Probióticos y reducción de la respuesta inflamatoria para la prevención de la preeclampsia.....	116
1. Introducción	117
2. Metodología	117
3. Resultados	118
4. Discusión.....	118
5. Conclusiones	120
Interrelación entre ambiente, nutrición, genética, epigenética, microbiota y desarrollo feto neonatal.....	124
1. Introducción.....	125
2. Metodología	125
3. Resultados.....	125
4. Discusión.....	125
5. Conclusiones.....	131
Diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. Revisión bibliográfica.	134
1. Introducción.....	135
2. Metodología	136
3. Discusión y resultados	136
4. Conclusiones.....	141
Parasitosis intestinal por protozoos en niños y niñas de 4 – 11 años, comunidad Cunduana, cantón Riobamba, Chimborazo, junio 2019.....	143
1. Introducción.....	144
2. Métodos.....	144
3. Resultados	145
4. Discusión.....	146
5. Conclusiones.....	147

Factores de riesgo y diagnóstico de diabetes gestacional.	150
1. Introducción.....	151
2. Metodología.	151
3. Resultados.....	151
4. Discusión.....	152
5. Conclusiones.....	154
Efectividad del balón de compresión intrauterino en hemorragia posparto. Hospital Provincial Docente de Riobamba - Octubre 2015 a Septiembre 2016	158
1. Introducción.....	159
2. Metodología.	159
3. Resultados.....	159
4. Discusión.....	162
5. Conclusiones.....	164
Tratamiento de la sepsis en el embarazo, parto y puerperio, actualización de acuerdo a la nueva evidencia.....	167
1. Introducción.....	168
2. Metodología.	168
3. Resultados de búsqueda bibliográfica	168
4. Discusión.....	168
5. Conclusiones.....	173
Utilidad de la inmunofluorescencia en el diagnóstico de las glomerulopatías	177
1. Introducción.....	178
2. Metodología	178
3. Discusión.....	179
4. Conclusiones.....	180
Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina a propósito de un caso	183
1. Introducción	184
2. Línea cronológica	184
3. Información del paciente	184
4. Examen físico	185
5. Evaluación diagnóstica: exámenes complementarios:	185
6. Intervención terapéutica	186
7. Seguimiento y respuesta terapéutica	186
8. Discusión.....	186
9. Perspectiva de la paciente.....	187
10.Consentimiento informado	187
11.Conclusión	187

Síndrome de kounis a propósito de un caso clínico	190
1. Introducción	191
2. Información del paciente:	192
3. Examen físico.....	193
4. Evaluación diagnóstica: complementarios	193
5. Conducta terapéutica:	194
6. Seguimiento y respuesta terapéutica.....	195
7. Discusión.....	195
8. Perspectiva del paciente.....	195
9. Consentimiento informado.	195
10. Conclusión	195
Utilización de la plataforma google drive en estudiantes universitarios.	198
1. Introducción.....	199
2. Materiales y Métodos	200
3. Resultados	201
4. Conclusiones.....	203
Nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva de universitarios posterior a la aplicación de una estrategia de educación sexual.....	206
1. Introducción:	207
2. Metodología:	208
3. Resultados:	208
4. Discusión:.....	215
5. Conclusiones:.....	216
Sarcoma de Ewing. A propósito de un caso.	218
1. Introducción.....	219
2. Información del paciente	219
3. Hallazgos clínicos	219
4. Time Line / Línea Cronológica	220
5. Evaluación diagnóstica	221
6. Intervención terapéutica	223
7. Seguimiento y Resultados	223
8. Discusión.....	223
Carcinoma Papilar Intraductal de mama. Presentación de un caso.....	227
1. Introducción.....	228
2. Información del paciente	228
3. Hallazgos clínicos	229

4. Time Line / Línea Cronológica	229
5. Evaluación diagnóstica	230
6. Conclusión.....	230
7. Intervención terapéutica	232
8. Seguimiento y Resultados	232
9. Discusión.....	232
Determinación del poder gelificante de pectina extraída de cáscara de maracuyá en medio ácido y su aplicación en postres.....	236
1. Introducción.....	237
2. Metodología	238
3. Resultados.....	239
4. Discusión.....	242
5. Conclusiones	243
Metástasis de células escamosas de cáncer de cérvix a mama. A propósito de un caso.....	245
1. Introducción.....	246
2. Información del paciente	246
3. Hallazgos clínicos	247
4. Time Line / Línea Cronológica	247
5. Evaluación diagnóstica	248
6. Intervención terapéutica	249
7. Seguimiento y Resultados	249
8. Discusión.....	249
Relación entre neoplasia de tiroides y tiroiditis de Hashimoto	253
1. Introducción:	254
2. Métodos:	255
3. Resultados:	255
4. Discusión:.....	256
5. Conclusiones.....	256

Impacto de la deficiencia de micronutrientes en pacientes con VIH/sida

(Impact of the deficiency of micronutrients on patients with HIV / aids)

JL Valdés González^{(1) *}, U Solís Cartas⁽²⁾, XP Manzano Herdoiza⁽³⁾

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 11/5. Riobamba.

(2) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 11/5. Riobamba.

(3) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública. Universidad Nacional de Chimborazo.

*Correspondencia: Teléfono 0984635831, Email: jorge.valdes@esPOCH.edu.ec o jorval1969@hotmail.com (JL Valdes Gonzalez)

RESUMEN

Introducción: El VIH-SIDA es una enfermedad infecciosa que daña el sistema inmunitario lo que pone en riesgo de contraer infecciones graves y ciertos tipos de cáncer. La deficiencia de micronutrientes varía ampliamente, según la población y el estadio de la enfermedad; puede contribuir al debilitamiento del estado inmune y al empeoramiento de la condición física. Objetivo: Identificar mediante la recopilación de información nutricional las consecuencias que produce la falta de micronutrientes en pacientes con VIH-SIDA. Metodología: Se realizó a través de revisiones bibliográficas, artículos científicos con el fin de encontrar información verídica y comprobada del efecto que tiene la deficiencia de micronutrientes en personas con VIH/SIDA. Resultados: Se demuestra que las deficiencias clínicas de algunos nutrientes ocurren rápidamente en respuesta a deficiencias dietéticas, malabsorción, o metabolismo alterado, mientras que aquellos nutrientes que tienen reservas en el cuerpo tardan más en agotarse. Discusión: El virus de la inmunodeficiencia adquirida causante del SIDA; está asociada con la pérdida de peso por malnutrición. Hay muchos alimentos del grupo de los micronutrientes que minimizan manifestaciones clínicas en los enfermos el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, siendo necesario saber cuáles son. Conclusiones: La deficiencia de micronutrientes influye en el sistema inmune, acentuando la inmunodeficiencia que lleva al SIDA. Las personas que viven con esta enfermedad deben tener una dieta balanceada con Vitaminas A, B, zinc y hierro para fortalecer el sistema inmunológico, estas ofrecen un tratamiento seguro y económico para retardar la progresión de la infección.

Palabras claves: Micronutrientes, VIH, SIDA.

ABSTRACT

Introduction: HIV-AIDS is an infectious disease that damages the immune system, putting you at risk of serious infections and certain types of cancer. Micronutrient deficiency varies widely, depending on the population and stage of the disease; It can contribute to the weakening of the immune state and the worsening of the physical condition.

Objective: To identify through the collection of nutritional information the consequences produced by the lack of micronutrients in patients with HIV-AIDS.

Methodology: It was carried out through bibliographic reviews, scientific articles in order to find true and proven information on the effect that micronutrient deficiency has on people with HIV / AIDS.

Results: It is shown that clinical deficiencies of some nutrients occur rapidly in response to dietary deficiencies, malabsorption, or altered metabolism, while those nutrients that have reserves in the body take longer to deplete.

Discussion: The acquired immunodeficiency virus that causes AIDS; is associated with weight loss due to malnutrition. There are foods that can counteract many of the symptoms of the patient with HIV / AIDS, hence the importance of their knowledge.

Conclusions: Micronutrient deficiency influences the immune system, accentuating the immunodeficiency that leads to AIDS. People living with this disease should have a balanced diet with Vitamins A, B, zinc and iron to strengthen the immune system, these offer a safe and economical treatment to slow the progression of the infection.

Keywords: Micronutrients, VIH, AIDS.

1. Introducción

El SIDA no fue descubierto hasta principios de la década de los 80 cuando médicos estadounidenses empezaron a observar que había grupos de pacientes con enfermedades muy poco comunes. Los primeros casos se detectaron entre homosexuales de Nueva York y California. Estas personas padecían enfermedades como el sarcoma de Kaposi, un tipo raro de cáncer de piel, así como un tipo de infección pulmonar que transmiten los pájaros.

Pronto se detectaron también casos entre drogadictos por vía intravenosa y receptores de transfusiones de sangre. En 1982 se dio nombre a esta enfermedad: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Desde entonces el SIDA ha matado a unos 25 millones de personas en todo el mundo y ha dejado huérfanos a 12 millones de niños sólo en África. (1)

Esta patología es producida por el virus del VIH/SIDA, en cuanto a su mecanismo de producción se conoce que debilita al sistema defensivo del ser humano, produciendo pérdida de los elementos que enfrentan las infecciones, los de la serie blanca en la sangre, por tal motivo le pone en peligro de coger alguna enfermedad peligrosa, así como algunas neoplasias.

Entonces la palabra SIDA quiere decir un conjunto de síntomas y signos que destruyen el sistema inmunológico, siendo la fase terminal la enfermedad del VIH, por lo tanto todas los pacientes con esta enfermedad van a desencadenar el SIDA, la causa más frecuente de contagio es por medio del sexo sin condón con otra persona que ya tiene esta enfermedad, también durante la gestación o el alumbramiento se pueden transmitir a los niños, las manifestaciones mas frecuentes en la infancia por esta patología es aparición de adenopatías, y manifestaciones catarrales, que duran de forma intermitente más o menos un mes.

Las manifestaciones clínicas más complicadas se demoran muchos años en presentarse, aunque en ocasiones no es tan así, porque se pueden presentar más rápido, esto está dado a el cuidado de cada paciente, en cuanto a la alimentación, y mantener el sistema inmunológico comenzado, para el diagnostico de esta compleja enfermedad simplemente se hace una prueba en sangre (2).

Esta enfermedad está demostrada que se puede transmitir por el sexo con otra persona infestada, así como por pinchazos con objetos cortopunzantes y de la madre al feto si esta en el embarazo, pero no es transmitidas a otras personas por usar objetos personales, ni por tocarlos, como puede ser en otras enfermedades conocidas (3)

Dado a las características de esta enfermedad en este momento sigue floreciendo como una grave emergencia para la humanidad y el sistema medico en todo el mundo, ha producido un sin número de muertes por si sola o por las diferentes complicaciones que produce la misma, así como, cada año hay mas personas infestadas en el mundo. (4)

Los micronutrientes incluyen los minerales y las vitaminas. Los más conocidos están, el selenio, zinc, cobre, vitamina A, B y E. sí están bajos en el ser humano interfieren en muchos metabolismos celulares y esto hace que bajen más las defensas de las personas afectadas por VIH, por lo que puede enfermar más rápido con SIDA. Esto no está claro en estos momentos por lo tanto tenemos que dar una nutrición adecuada a estos pacientes con los micronutrientes mas conocidos, de esta forma se puede mantener mas saludables a las personas que están enfermas de VIH y así podremos retrasar la enfermedad del SIDA.

2. Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda actualizada en los últimos 5 años, a través de páginas de medicina basada en datos clínicos, revisiones de libros web, libros médicos nutricionales. En la selección de los estudios, se obtuvieron de las búsquedas 50 documentos, de las cuales se escogieron 30 que incluyen revisiones sistemáticas, guías de prácticas clínicas, resúmenes, estructuradas de unos artículos originales y datos clínicos. Se excluyeron los artículos con terapias no incluidas en el tratamiento del VIH/SIDA irrelevantes para nuestro objetivo.

3. Resultados

Toda persona diagnosticada con infección por VIH causante del SIDA, requiere inicialmente una evaluación nutricional completa, es decir, individualizada, organizada, continua y concisa, dando la debida importancia a la suministración de una dieta equilibrada, con alimentos y nutrientes que contribuyan al mantenimiento y mejora del estado nutricional,

desde el diagnóstico de la enfermedad es vital asegurar una correcta alimentación conservando y/o mejorando el aumento de peso y masa muscular.

Los objetivos de una buena nutrición es aumentar las defensas del organismo permitiendo mantener sus reservas, facilitando la recuperación de infecciones oportunistas; mejorar la calidad de vida, ya que permitirá al paciente sentirse con más fuerza y vitalidad y por último mejorar la tolerancia a la medicación, ya que las carencias nutricionales pueden modificar su liberación y metabolismo, aumentando así la sensibilidad a la toxicidad medicamentosa. (7)

Nutrición y Estadios de la enfermedad.

El paciente con VIH, pasa por diferentes estadios y situaciones, por lo que se intentara mantener desde el inicio de la infección un adecuado estado nutricional, mediante una alimentación equilibrada ajustada a sus necesidades. Cuando el paciente presenta infecciones oportunistas y /o deterioro inmunológico, la intervención nutricional debe ser más rápida e intensa, a las repercusiones metabólicas de la infección por VIH, añadiendo a esto las alteraciones metabólicas secundarias al TAR y su posible repercusión a largo plazo.

Podemos decir que la intervención nutricional debe iniciarse de forma precoz e individualizada en cada paciente desde el momento del diagnóstico de la infección VIH, dependiendo principalmente de su situación clínica e inmunológica para evitar la aparición de cuadros de malnutrición severa incluyendo de manera directa los tratamientos a los que esté sometido, sus hábitos alimentarios, su situación socio-económico y estado psicológico. (8)

Association of Nutrition Services Agencies (ANSA), considera que no existe pautas claras para la suplementación de nutrientes en la enfermedad VIH. Por ello se recomiendan un suplemento multivitamínico-mineral equilibrado a niveles aproximados del 100% de las RDA. También añade que el empleo de dosis elevadas de vitaminas y minerales debe desaconsejarse, ya que ello puede intensificar alteraciones gastrointestinales previas o anorexia. Asimismo, algunas pueden ser tóxicas a dosis elevadas, caso de las vitaminas A, B6, D, cobre, hierro, niacina, selenio y zinc. (9)

Nutrición y el sistema inmune

Las deficiencias de macro y micro nutrientes se asocian con una respuesta inmunológica inadecuada, incrementando el progreso de la enfermedad, aumentando la mortalidad y el riesgo de contraer infecciones oportunistas. Las deficiencias de nutrientes se deben a problemas de mal absorción, anorexia inducida por los medicamentos, las deficiencias nutricionales pueden menoscabar los progresos alcanzados por las Terapias Antirretrovirales Altamente Activas (HAART). (10)

En los pacientes con VIH/SIDA, la presencia de desnutrición predice fuertemente la sobrevida de éstos independientemente de la cuenta de linfocitos T CD4+. Deficiencias clínicas de algunos nutrientes ocurren rápidamente en respuesta a deficiencias dietéticas, malabsorción, o metabolismo alterado, mientras que aquellos nutrientes que tienen reservas en el cuerpo tardan más en agotarse.

A pesar del progreso tan importante que se ha realizado en el campo de la infección por VIH/SIDA, aún es muy grande el desconocimiento en lo relativo a los mecanismos por medio de los cuales el virus de la inmunodeficiencia humana afecta la nutrición, en especial a los pacientes pediátricos y adolescentes. Mayores esfuerzos se deben de dirigir a caracterizar la composición corporal conforme la infección por VIH/SIDA progresa, permitiendo implementar intervenciones nutricionales apropiadas. (11)

Según las investigaciones realizadas corroboran que: El retinol o vitamina A es capaz de suprimir la replicación del VIH al inhibir su transcripción; esto ocurre debido a ciertas proteínas específicas del retinol, las cuales se ligan a la cápsula viral y previenen la transcripción de la proteína viral, la cual es indispensable para la replicación. Esta supresión de la replicación viral disminuye la cantidad de virus circulante y reduce la habilidad del virus para causar enfermedad; además, lentifica la progresión de la enfermedad y, posiblemente, disminuye el riesgo de morbilidad. (12) (13)

Vitamina E. El VIH, y las enfermedades oportunistas, pueden promover el aumento de los niveles de los radicales libres y el estrés oxidativo. La presencia de estos radicales libres se ha relacionado con una progresión acelerada hacia el sida. (14)

Estudios sobre aporte complementario de vitamina E. La mayoría de las investigaciones con vitamina E se han hecho

en ratones infectados con VIH, las cuales han demostrado una normalización de los parámetros inmunes, como el aumento de la actividad de las células NK, la disminución de la IL-6, del FNT, el aumento de los Th1 y la disminución de la peroxidación lipídica en el hígado. (15)

Selenio: La deficiencia de selenio está asociada con la disminución de la glutatión per oxidasa (GPX), al aumentar los niveles de los radicales libres disponibles y estimular la replicación del VIH y la apoptosis de los linfocitos T CD4; además, esta deficiencia acentúa la inmunodeficiencia del sida, lo cual contribuye a la patogenicidad de varios virus. (16) (17)

Zinc: Es un micronutriente esencial, cuya deficiencia está asociada con el desarrollo de inmunosupresión. Esta deficiencia conduce a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones, aumento en la replicación del VIH, daño en la inmunidad celular, aceleración de la apoptosis de las células involucradas en la respuesta inmune, disminución de los linfocitos T CD4 y aumento de la carga viral y de la mortalidad. (18) (19)

Vitaminas del complejo B: La deficiencia de vitaminas del complejo B lleva a una disfunción del sistema inmune. Se producen anticuerpos de las células parietales gástricas, se acelera la progresión de la enfermedad, se disminuye el recuento de linfocitos T CD4, puede contribuir al complejo demencial asociado a sida y, en algunos casos, está relacionado con la neuropatía periférica y la mielopatía. (14)

En la mayoría de estudios no arrojan datos exactos sobre la relación de micronutrientes en la enfermedad inmunitaria. Sin embargo, en el 2004, Fawzi realizó un estudio en Tanzania, con 1.078 mujeres embarazadas, positivas para VIH; el objetivo era determinar los efectos del suplemento de vitamina A (vitamina A preformada y β -carotenos), multivitaminas (vitaminas B, C y E) o ambos sobre la progresión de la enfermedad por el VIH. Estas mujeres se dividieron en cuatro grupos así: vitamina A (30 mg, 5.000 UI vitamina A preformada), multivitaminas (B1, B2, B3, B6, B12, C, E y folatos), multivitaminas más vitamina A y placebo. Se encontró que en el grupo que recibió multivitaminas, disminuyeron la velocidad de progresión de la enfermedad, los síntomas orales y gastrointestinales, y la carga viral; además, se logró aumentar el recuento de linfocitos T CD4. (20)

Cobre: El cobre es un inhibidor pasivo del VIH, puesto que bloquea la activación intracelular (esencial para la proteasa); su deficiencia aumenta la replicación viral que lleva a un aumento de la progresión de la enfermedad y disminuye el conteo de linfocitos T CD4. (21)

4. Discusión

El concepto según el cual un paciente desnutrido, debido a estados prolongados de inanición o a diversas alteraciones metabólicas, presenta un profundo estado de inmunosupresión, está universalmente aceptado; pero aún hoy es difícil demostrar cómo las deficiencias específicas de nutrientes contribuyen a un peor desenlace clínico en los pacientes infectados por VIH. (22) (23)

Según distribución de sexo y edad, podemos observar que existe una mayor prevalencia en el sexo masculino con un 68% del total de la muestra, existiendo una razón H/M de 2.125; y el 40.8% para ambos sexos pertenecen al grupo de 18 a 29 años (joven), seguida de cerca con el 39.8% del grupo de 30 a 35 (adulto joven). Según la situación de VIH/SIDA en el Perú de acuerdo al Boletín epidemiológico Mensual (2016). (24) (25)

Al analizar los resultados podemos observar que el 48.5% de nuestra población sujeta a estudio está con un peso "normal" y un 30.1% por encima del peso normal (sobrepeso, obesidad 1 y obesidad 2) según el IMC lo que puede generar una incógnita ¿Cómo es posible que un paciente con diagnóstico VIH/SIDA pueda tener un peso normal y/o sobrepeso?; cabe indicar, que el Virus de la inmunodeficiencia adquirida causante del SIDA; está asociada con la pérdida de peso por malnutrición. (26)

Con mucha periodicidad se ha podido ver que se asocia a enfermedades de la colágena y con déficit del sistema inmunológico por lo que se usa como tratamiento efectivo los antivirales y los inmunoreguladores del sistema inmunológico, dando mas posibilidades de vida a estas personas, viéndose menos complicaciones en el curso de esta patología. (27)

En la medida que vamos equilibrando la alimentación de los pacientes que sufren esta enfermedad, vemos que aumenta la calidad de vida de los mismos y así logramos extender más la vida de los pacientes que sufren este mal,

entonces debemos educar a la población en general y en especial a los enfermos, para que conozcan cuales son estos alimentos beneficiosos que favorecen el estado de salud en estos pacientes. (28,29)

Para los hábitos alimentarios el 100% de nuestra población tienen una sobre adecuación de proteína, probablemente por el sesgo de memoria al momento de la entrevista con el paciente, sin embargo, encontramos un porcentaje alto en referencia al consumo de glúcidos y lípidos; ya que en nuestra sociedad por nuestra misma cultura culinaria y alimenticia se consume más carbohidratos refinados y grasas saturadas. (30).

5. Conclusiones

La deficiencia de micronutrientes influye en el sistema inmune, acentuando la inmunodeficiencia que lleva al VIH-Sida. Entre los factores que agravan y pueden acelerar la progresión del estado de la persona que tiene VIH-Sida, se han considerado tres factores nutricionales como los principales: el deficiente aporte nutricional, la deficiente absorción y las alteraciones metabólicas.

La inmunología nutricional se ve comprometida por la deficiencia de micronutrientes, si se tiene en cuenta que éstos juegan un papel importante en mantener la función inmune normal. El aporte complementario de micronutrientes se ha relacionado con aumento del recuento de linfocitos T CD4, aumento del peso corporal, mejoría del estado clínico, disminución del riesgo de enfermedades oportunistas, aumento de la respuesta linfocitaria a mitógenos con estabilización de la carga viral y disminución del riesgo de muerte.

Aún no se tienen datos exactos sobre las recomendaciones de micronutrientes en pacientes con VIH/sida; por esta razón, se debe garantizar una dieta balanceada que contenga los micronutrientes recomendados para la población saludable, los cuales ofrecen un tratamiento seguro y económico para retardar la progresión de la infección por el VIH a SIDA.

Conflictos de intereses

Los autores no refieren conflictos de intereses

Referencias.

1. SIDA [Internet]. National Geographic. 2019
2. ONUSIDA/99. 32S (versión española, octubre de 1999) Prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH Obtenido en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-0760200000300012&script=sci_arttext&tlng=pt3.
3. MedlinePlus (Abril, 29 de 2019) VIH-SIDA. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/hiv aids.html>
4. Carlos José (Marzo, 2019) ¿Cómo se transmite el VIH? STOPSIDA. Obtenido de <https://masmorbomenosriesgo.es/2019/03/28/como-se-transmite-el-vih-2/>
5. OMS (Julio, 19 de 2019) datos y cifras del VIH. Organización Mundial de la Salud. Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
6. MSP (s.f) VIH. Ministerio de Salud Pública. Obtenido de <https://www.salud.gob.ec/vih/>
7. Programa Mundial de Alimentos (PMA) "Manual de alimentación y nutrición para el cuidado y apoyo de personas adultas viviendo con VIH/SIDA", Bogotá/Colombia D.C. Junio 25 de 2010
8. Ministerio de la Protección Social, Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad social. "Guía para el manejo de VIH/Sida basada en la evidencia". Colombia, Bogotá, 2005 p. 38.
9. Datos sobre VIH y SIDA | Síntomas, prevención y tratamiento Plannedparenthood.org. 2019 [cited 24 June 2019]. <https://www.plannedparenthood.org/es/temas-de-salud/enfermedades-de-transmision-sexual-ets/vih-sida>
10. ¿Qué es la HAART?. Drugabuse.gov. 2019. Available from: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/el-vihsida/que-es-la-haart>

11. Kotler DP. Management of nutritional alterations and issues concerning quality of life. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 16(Suppl. 1): S30-S35.
 12. SEPÚLVEDA RT, WATSON RR. Treatment of antioxidant deficiencies in AIDS patients. *Nutr Research*. 2002;22:27-37.
 13. KENNEDY C, KUHN L, STEIN Z. Vitamin A and HIV infection: disease progression, mortality, and transmission. *Nutr Rev*. 2000;58:291-303
 14. TANG AM, GRAHAM NMH, SEMBA RD, ET AL. Association between serum vitamin A and E levels and HIV-1 disease progression. *AIDS*. 1997;11:613-20.
 15. WANG Y, HUANG DS, ESKELSON CD, ET AL. Normalization and restoration of nutritional status and immune functions by vitamin E supplementation in murine AIDS. *J Nutr*. 1994;124:2024-32
 16. COOVADIA H, BOBAT R. Zinc deficiency and supplementation in HIV/AIDS. *Nutr Research*. 2002;22:179-91.
 17. COOVADIA H, BOBAT R. Zinc deficiency and supplementation in HIV/AIDS. *Nutr Research*. 2002;22:179-91.
 18. KUPKA R, FAWZI W. Zinc nutrition and HIV Infection. *Nutr Rev*. 2002;50:69-79.
 19. PATRICK L. Nutrients and HIV: Part two vitamins A and E, zinc, Bvitamins and magnesium. *Altern Med Rev*. 2000;5:39-51.
 20. FAWZI W, MSAMANGA G, SPIEGELMAN D, ET AL. A randomized trial of multivitamin supplements and HIV disease progression and mortality. *N Engl J Med*. 2004;351:23-32.
 21. SEMBA RD, GRAHAM NMH, CAIAFFA WT, ET AL. Increased mortality associated with vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Intern Med*. 1993;153:2149-54.
 22. Paton NI, Macallan DC, Jebb SA, et al. Longitudinal changes in body composition measured with a variety of methods in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;14: 119-127.
 23. Nicholas S, Leung J, Fennoy I. Guidelines for nutritional support of HIV-infected children. *J Pediatrics* 1991; 119: 59S-62S.
 24. TANG AM, LANZILLOTTI J, HENDRICKS K, ET AL. Micronutrients: current concepts for HIV care providers. *AIDS*. 2005;19:847-61.
 25. L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott, Janice L. Raymond. *Krause Dietoterapia*, 12va. Edición, Barcelona-España: Elsevier Masson; 2009.
 26. Blanca Izquierdo Villarroya. Encuesta dietética, valoración del estado de nutrición e inmunológico de pacientes infectados por el VIH. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza; Facultad de Ciencias Médicas. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación 2009.
 27. Reyes Llerena G, Guibert Toledano M, Torres Figueroa A, Navarro Camero A, Torres Carballeira R, Reyes Guibert G et al. Enfermedades reumáticas y complicaciones metabólicas en pacientes con VIH / SIDA con tratamiento antirretroviral de alta eficiencia. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300005
 28. Jiménez Expósito M. Tdx.cat. 2019. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/8833/LIBRO.pdf;sequence=1>
 29. Ruesga E, Mosqueda O, Molina L. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/167/1425>
 30. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Alimentación y Nutrición Tablas Peruanas de Composición de Alimentos. Lima Ministerio de Salud; 2009 referencias.
-

Los nutrientes y la dieta de la madre en la regulación epigenética de la placenta (Nutrients and mother's diet in the epigenetic regulation of placenta)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1,2), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Cristian Alberto Zumárraga Pozo (1), María Belén Peñaherrera Lema (1)

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(2) COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU060155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El embarazo es un estado que expone a la mujer a múltiples cambios anatómo-fisiológicos, bioquímicos, psicológicos, genómicos adaptativos en un entorno de equilibrio homeostático y de preparación del feto al medio externo. Desde la fecundación hasta el nacimiento se desarrolla una programación genética previamente impresa en sus células que se ven influenciadas por el estado de salud materna, factores preconceptionales, nutricionales y la dieta de la gestante. Otros secundarios son del tipo hormonal materno-fetales, el estrés, tóxicos, infecciones víricas o bacterianas. **Objetivo:** Describir la influencia de la nutrición y la dieta materna como factores de cambio en la regulación epigenética de la placenta y en los resultados perinatales. **Métodos:** Se realizaron búsquedas en bases de datos Academic Google, Scopus, PubMed, ClinicalKey utilizando términos MeSH y DeCS: "epigenética", "placenta", "dieta", "embarazo", "impronta". **Discusión:** La metilación del Acido desoxirribonucleico (ADN) es la manera común para que la expresión epigenética tenga lugar y sea demostrada en los tejidos. Observaciones destacan diferencias en el tejido placentario y la existencia de zonas hipo metilación del ADN que se asemejan a las presentes en células malignas, siendo la placenta muy sensible a marcas epigenéticas y a las señales maternas y fetales que permiten su adaptación o deprimen las influencias del entorno. **Conclusión:** La placenta presenta características genómicas únicas y es un tejido reactivo a influencias internas y externas que le confiere gran importancia clínica para el crecimiento fetal, aparición de defectos del tubo neural, desarrollo de diabetes, hipertensión arterial, obesidad y otras enfermedades extrauterinas.

Palabras clave: epigenética, nutrición, placenta, metilación.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy was defined as a state that exposes women to multiple anatomical-physiological, biochemical, psychological, and adaptive genomic changes in an environment of homeostatic balance and preparation of the fetus in the external environment. From fertilization to birth, a genetic program previously imprinted in your cells had been developed, which was influenced by the state of maternal health, preconception, nutritional factors, and the diet of the pregnant woman. Other secondary ones were of the maternal-fetal hormonal type, stress, toxic, viral or bacterial infections. **Objective:** To describe the influence of nutrition and maternal diet as factors of change in the epigenetic regulation of the placenta and in the perinatal results. **Methods:** Academic Google, Scopus, PubMed, ClinicalKey databases were searched using MeSH and DeCS terms: "epigenetics", "placenta", "diet", "pregnancy", "imprint". **Discussion:** Methylation of deoxyribonucleic acid (DNA) was the common way for epigenetic expression to take place and could be demonstrated in tissues. Observations highlight differences in placental tissue and the existence of hypo-methylation zones of DNA that resemble those present in malignant cells, the placenta being very sensitive to epigenetic marks and to maternal and fetal signals that allow its adaptation or depress influences from the environment. **Conclusion:** The placenta had unique genomic characteristics and was a reactive tissue to internal and external influences that had great clinical importance for fetal growth, appearance of neural tube defects, development of diabetes, high blood pressure, obesity, and other extrauterine diseases.

Keywords: epigenetic, nutrition, placenta, methylation.

1. Introducción:

El concepto de epigenética y de programación prenatal se describe en un inicio de la medicina humana y posteriormente incluso en la veterinaria. Desde sus inicios se descubrió que la epigenética es la piedra angular del desarrollo de características como el crecimiento, aparición de obesidad, enfermedades no transmisibles como diabetes, trastornos renales y cardiovasculares, las cuales se van expresando o no desde la vida intrauterina. Todo lo concerniente a la epigenética relacionada con el embarazo se desarrolla a partir de estudios epidemiológicos, donde se logra descubrir que los niños con bajo peso al nacer a causa de afectaciones del crecimiento y del desarrollo fetal, presentaban una incidencia elevada de enfermedades tanto metabólicas como cardiovasculares cuando llegaban a ser adultos.(1)

Posterior a los estudios encaminados a observar la asociación genómica, el análisis de rasgos y el mapeo epigenómico se estableció que se necesitan más esfuerzos para definir de manera acertada las interacciones genético-epigenéticas y comprender su papel en la susceptibilidad y progresión de alguna anomalía o enfermedad. Consecuentemente, el análisis de los efectos de las variaciones en la expresión génica y metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en placentas humanas se considera que puede tener múltiples implicaciones mecanicistas y prácticas para el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades relacionadas con el desarrollo gestacional, placentario y fetal.(2)

c Los problemas que pudieran relacionarse con estos parámetros respecto a anomalías del crecimiento, desarrollo y maduración tisular; constituyen un capítulo importante para múltiples especialidades que deben mantener un seguimiento cercano del desarrollo fetal y del estado de nutrición materno. El fenómeno biológico del crecimiento está dado básicamente por hiperplasia y por consiguiente al aumento de masa corporal, en cambio, el desarrollo se relaciona con el grado de organización y complejidad a nivel estructural y funcional de las estructuras orgánicas. (3,4) Finalmente, otro término utilizado es la maduración que se refiere al desarrollo y especialización de un tejido u organismo. Por tanto, durante el embarazo y dada su complejidad asociada al desarrollo de nuevos tejidos, órganos, aparatos y sistemas; deben confluír los tres procesos mencionados de manera armónica para que el feto pueda lograr adquirir capacidades necesarias para su supervivencia en el exterior.(3,5,6)

Por otra parte, desde que se produce la fecundación hasta que ocurre el nacimiento, existe la ejecución de la programación genética impresa en sus genes y puede ser modificada la expresión por el estado de la madre en la pregestación como durante la gestación, principalmente la nutrición y la influencia de la dieta pudiese marcar diferencias en el resultado; también se debe considerar los cambios e influencias hormonales maternas y fetales, estrés, factores tóxico-ambientales, infecciones, entre otros factores. (3,7–10) Las primeras dos semanas del desarrollo embrionario son de suma importancia debido a que el embrión es altamente vulnerable, no solo a anomalías del desarrollo si no incluso es susceptible a la muerte antenatal.(3,6,10–12)

Según refiere Herrera et al. Describe que el embarazo tiene dos fases una anabólica dedicada a elaborar y almacenar sustratos necesarios para la segunda etapa. Otra etapa es catabólica donde todas las reservas son utilizadas tanto para proporcionar material energético y estructural.(5,13)

El conocimiento de patologías hereditarias o existentes por modificaciones cromosómicas son parte central de la investigación perinatal y valoración de la salud neonatal. Las hipótesis de Barker o Palinski-Napoli, lograron el desarrollo de una multitud de estudios que valoran la interacción madre e hijo en sus fases del desarrollo, así como la necesidad de conocer los factores que regulan dicho desarrollo.(3,6,10,11)

Es conveniente para todas las especialidades conocimiento de los factores que pueden intervenir con un proceso materno-fetal normal, por ello la meta de este documento es describir la influencia de la nutrición y la dieta materna como factores de cambio en la regulación epigenética de la placenta y en los resultados perinatales.

2. Método

Se realiza un trabajo de revisión de artículos científicos en la literatura y cuyos criterios de inclusión toman en cuenta las investigaciones que centran su atención en temas relacionados con la influencia de la dieta y la epigenética en el embarazo, para lo cual se seleccionaron 30 estudios publicados desde el año 2013 hasta la actualidad y en la que se reconocen sólo artículos originales. Los criterios de exclusión principalmente fueron relacionados con artículos con temáticas referentes a epigenética fuera del embarazo, epigenética no relacionado con la dieta, artículos sin texto disponible e investigaciones que no contenían resultados explícitos, siendo eliminados 14 de un total de 44

publicaciones. Dentro de los artículos preseleccionados, se realizó un proceso de cribado y se tomó en cuenta sólo los artículos que contenían la relación de la dieta con la epigenética en mujeres embarazadas. Se optó por un proceso de búsqueda en bases de datos reconocidas, como: Academic Google, Scopus, PubMed, Lilacs, ClinicalKey, utilizando términos MeSH y DeCS y palabras claves como epigenética, nutrición, embarazo como descriptores principales. Todas las publicaciones deben cumplir con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

3. Resultados

Los resultados de la búsqueda se organizaron de acuerdo con el interés y sentido del trabajo, y criterios de inclusión, luego de una discriminación de artículos, revisiones sistemáticas, ensayos de laboratorio relacionados con la búsqueda y no más de 5 años de antigüedad en las bases de datos, se logró obtener 30 artículos, que se sometieron a revisión para ser considerados y mencionados en el trabajo. Los artículos excluidos contenían información sin relevancia o evidencia sustentada, también trabajos publicados fuera de rango de tiempo permitido y sin actualizaciones en el tema. Se filtran e incluyen estudios que presentan interés para la discusión del tema.

4. Discusión

El embarazo es una etapa de mucha importancia para una mujer durante su ciclo vital y es en este periodo donde tienen lugar muchos cambios y procesos a nivel anatómico, fisiológico, emocional, genómico, entre muchos otros; que facilitan la adaptación de la madre a los cambios y al nuevo en desarrollo, además que prepara todo para la posterior adaptación al medio externo del feto y llevar a cabo el parto.

La importancia de saber que factores intervienen en el desarrollo de caracteres que pueden intervenir en la aparición y desarrollo de enfermedades o anomalías es que se puede intervenir y evitar dichas fallas para proporcionar una mejor calidad de vida tanto a la madre como al feto. Las primeras dos semanas del desarrollo embrionario son de suma importancia debido a que el embrión es altamente vulnerable, no solo a anomalías del desarrollo si no incluso es susceptible a la muerte antenatal. El periodo entre la segunda y octava semana el embrión es extremadamente sensible a agentes teratógenos, puesto que este tiempo coincide con la formación de los primordios de órganos importantes y es en este punto, donde pueden aparecer graves malformaciones las cuales pueden ser alteraciones leves o algunas ser de gran importancia y producir dificultades para las adaptaciones fisiológicas. (3,6,10–12)

Según refiere Herrera et al. El embarazo, acontece dos etapas, la primera o anabólica, es un proceso de elaboración de reservas que serán utilizadas en la siguiente etapa. La segunda etapa o catabólica tiene lugar la movilización de reservas para el desarrollo fetal y la adaptación externa tras el parto. El periodo anabólico corresponde a picos de insulina y aumento a la sensibilidad en el organismo materno; también se observa el crecimiento placentario, aumento del volumen amniótico, incremento de las “reservas proteicas y lipídicas” en la madre. En la fase catabólica se produce la distribución de reservas elaboradas y colaboran con el crecimiento placentario y aumento del líquido amniótico; se da un crecimiento fetal exponencial por lo que en consecuencia se produce una reducción del ritmo de ganancia de las reservas maternas puesto que todas estas contribuyen al desarrollo fetal. (5,13)

4.1. Teoría de Barker

Conocida también como teoría de programación o el efecto programador intrauterino, donde se postula que existe una relación importante entre el desarrollo intrauterino y entorno. Se considera que si la madre se encuentra en un estado de mal nutrición se produce una agresión en el feto, subsecuentemente una mal nutrición fetal y anomalías en el desarrollo como el bajo peso al nacer (BPN) y el riesgo elevado de apareamiento de una enfermedad cerebrovascular (ECV), también se evaluó varias hipótesis de los orígenes a nivel fetal de enfermedades coronarias, diabetes, hipertensión arterial, entre otras. (4–6,12,13)

4.2. Características únicas de la placenta en epigenética.

Los estudios demuestran que la placenta a diferencia de los demás tejidos del cuerpo presenta características epigenéticas únicas, pero con mecanismos o funcionalidad similar. (14,15)

Las observaciones actuales destacan diferencias de la placenta en el ámbito epigenético, la principal es la existencia de zonas de menor nivel de metilación del ADN (ADN-M). Gracias a la investigación realizada por Schroeder et al. En 2013, se conoce que la placenta al igual que otros tejidos presenta células con altos niveles de metilación (>70%), representando a la mayoría del genoma de este tejido, pero en alrededor del 37% del genoma placentario contiene zonas con menor nivel de metilación, recibiendo el nombre de Dominios Parcialmente Metilados (DPM), se le denomina de esta manera por la existencia pobre de genes, que a pesar de ser muy reactivos a la metilación, al ser escasos no se reflejan como espacios con alto nivel de ADN-M. (16,17)

Según, De Goede et al. En su revisión menciona que, por los pobres avances en el ámbito epigenético relacionado con el tejido placentario, aún es desconocida la función específica de los DPM, sin embargo, su presencia sugiere que existe alta organización y especialización del genoma placentario a diferencia de otras células. (18)

Otra característica importante es la presencia de niveles variables de metilación de varias familias de elementos retro transponibles, teniendo en cuenta que en su mayoría se evidencia hipometilación. (14) Un elemento retrotransponible o retrotransposón se define como segmentos de ADN que tiene la capacidad de movimiento y replicación, antiguamente conocido como segmentos “saltarines” que cambian de posición en las cadenas de ADN por lo que los retrotransposones son responsables de crear variaciones genéticas y, en ocasiones, mutaciones que causan enfermedades, dentro del genoma humano. (19) Por dicha razón, Reiss destaca en su trabajo investigativo que los retrotransposones están silenciados por una fuerte metilación del dinucleótido Citocina-Guanina (CpG) en genomas de mamíferos con el fin de evitar expresión de genes contraproducentes para el desarrollo embrionario y fetal. (20)

Otra característica destacable de la placenta que la diferencia de los demás tejidos es su carácter de pseudomalignidad, observaciones comparativas del tejido placentario versus tejidos malignos han arrojado resultados sorprendentes, pues las características únicas de la placenta en relación con la metilación del ADN como la hipometilación y los DPM también se evidencian también en las células malignas, lo que sugieren que los dos tipos de tejidos tienen mecanismos epigenéticos comunes. (21)

Semejante a los tejidos malignos, la placenta tiene propiedades altamente invasivas, prolifera en condiciones hipóxicas, evade las líneas de defensa huésped y logra obtener un suministro de sangre propio. Análogamente, en la placenta existe una tendencia hacia la metilación de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes. (14)

Finalmente cabe mencionar que la placenta tiene la propiedad de ser muy sensible a las marcas epigenéticas, gracias a esto, la placenta responde mejor a las señales que provienen de la madre y del feto, permitiendo una adaptación dependiendo de las necesidades y que amortigüe las influencias del entorno al que el feto puede estar expuesto. (14)

4.3. Marcas epigenéticas e impronta genética

La metilación se da en sitios específicos del ADN para controlar la transcripción de genes, este proceso tiene ciertas peculiaridades que modifican la metilación y desmetilación dependiendo de algunas características como el desarrollo embrionario y el sexo del nuevo ser. (4,7,11,22,23)

La metilación del ADN ha sido desde el inicio la modificación epigenética más estudiada y está asociada al silenciamiento o inhibición génica cuando ocurre en la región promotora de los genes. (14,24)

Se ha observado que la metilación generalmente ocurre a nivel de los dinucleótidos CpG y no es más que la adición de un grupo metilo al quinto carbono de una citosina, originando una 5- metilcitosina (5-mC), todo este proceso se da mediante la acción de enzimas catalizadoras, a las cuales se las ha denominado ADN metiltransferasas (ADNMT). (14,24,25) Profundizando un poco más acerca de las ADNMT, existen subtipos, denominados ADNMT1, ADNMT3A, ADNMT3B, recientemente se descubrieron otras enzimas que se cree oxidan la 5-mC, provocando la desmetilación del ADN, los subtipos reconocidos son TET1, TET2, TET3. (24–26)

Las marcas epigenéticas intervienen de manera importante en la regulación de la impresión genómica, este fenómeno epigenético es de vital importancia para el correcto desarrollo, maduración y función de la placenta, además participan en gran medida en el crecimiento fetal. Recientemente se ha vinculado las enzimas del ADN materno mitocondrial (ADNMTs) con la diferenciación y regulación de los trofoblastos placentarios. (26)

La existencia de errores en la impresión de los genes puede ser causados por interrupciones epigenéticas que pueden dar como producto la presencia de diferentes fenotipos y dar paso a entidades nosológicas como la restricción del crecimiento fetal, abortos espontáneos, maduración acelerada de la placenta, nacimientos prematuros e incluso se vincula con la presentación de preeclampsia. (14,15,24,27)

Cabe mencionar que todo el proceso de metilación del ADN está regulado por Regiones de Control de Impresión, que de acuerdo con el estado de metilación del ADN tienen la capacidad de intervenir en la expresión de diversos genes impresos, este proceso generalmente ocurre en grupos o segmentos de material genético. (24)

Conforme el embrión se desarrolla la metilación desaparece del genoma y posteriormente dependerá del sexo del embrión y restaurará su propio patrón, a esto se le llama impronta. (4,7,11,22,23)

4.4. Programación fetal

El establecimiento de las marcas epigenéticas en el desarrollo fetal está influenciado por factores ambientales, uno de los más importantes es la dieta. (6)

Se dan dos etapas de desmetilación de secuencias codificantes (genes) y secuencias repetitivas (transposones) luego de la fertilización, sin embargo, en ambos casos, la metilación ocurre nuevamente de forma rápida. Hay genes que escapan a la metilación “de novo”, o sufren cambios en el patrón. (8–10)

Muchos estudios han demostrado en los últimos años que enfermedades prevalentes como la diabetes, obesidad, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares pueden tener su origen en la alimentación materna, gestación, lactancia, y pueden estar relacionadas con la metilación del ADN. (6,8–10)

4.5. Ganancia peso

En la gestación la madre debe conseguir una ganancia de peso entre 11,3 y 15,8 kg para asegurar que el nuevo ser tenga también un peso adecuado al nacimiento (entre 2,5 y 4,0 kg). (4,6,13) Sin embargo, actualmente y considerando que tanto la gestación de productos Pequeños para la Edad Gestacional (PEG) como la de Grandes para la Edad Gestacional (GEG) presenta problemas graves y tienen gran riesgo de desarrollar a futuro enfermedades; además la ganancia excesiva o reducida de peso implica riesgos para la madre, lo más recomendable es un incremento de peso dentro de parámetros normales durante el embarazo desde la fecundación hasta el nacimiento (peso pregestacional). (4,11,13)

Al finalizar la gestación aparecen “ajustes” que se correlacionan con la transición desde el vientre a la lactancia. (28) Los ajustes se relacionan con cambios en la concentración de glucosa, lípidos, proteínas, hormonas como la insulina, progesterona, prolactina, somatotropina coriónica en la madre, teniendo en cuenta que la madre puede desarrollar resistencia a la insulina. Esto se da debido al mecanismo protector corporal materno para asegurar glucosa para el cerebro materno y fetal; además de dirigir glucosa a la glándula mamaria para la correcta formación de leche materna reduciendo la utilización de glucosa por otros tejidos de la madre. (13)

4.6. Diabetes Gestacional (DG)

En algunas mujeres sanas (no diabéticas), durante el embarazo se desarrolla una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, a pesar de que en ayuno los niveles de glucosa e insulina suelen tener parámetros normales e incluso reducidos; tras el consumo de carbohidratos, el nivel de glucosa en sangre se eleva por sobre los valores normales. Estos cambios son más notorios en el último trimestre de la gestación. (3,12,13,23)

La DG ha sido estudiada de manera amplia en roedores, con resultados que se pueden asemejar a los del ser humano. Las ratas producto de especímenes con DG moderada secretan menor cantidad de insulina por lo que su tolerancia a la glucosa se ve reducida, en casos de diabetes severa en cambio, se produce en las crías una resistencia a la insulina a nivel de la musculatura esquelética y a nivel hepático. Los descendientes que llegan a ser adultos de procreadoras diabéticas muestran una masa de células beta, un nivel de insulina y glucemia normales, pero la respuesta de la insulina a la glucosa se encuentra alterada tanto in vivo como in vitro. (13,28)

4.7. Factores Genéticos

Modelos estiman un 38 % en las variaciones observadas en el peso al nacimiento correlacionando con el factor genético materno-fetal. De este 38 %, el 53 % se daría por el genotipo materno, un 39 % por el genotipo fetal y un 5 % por el sexo fetal. (3,7,13,15,28) Las variaciones genéticas heredadas explican crecimientos intrauterinos pobres, no correlacionan con la presencia o ausencia de componentes externos. (14)

4.8. Factor Nutricional

La maduración y desarrollo de la placenta se correlaciona con el crecimiento del nuevo ser dentro del útero materno, por lo que cobran mucha importancia los sustratos energéticos como los carbohidratos y lípidos; estructurales como aminoácidos; y otros elementos como agua, oxígeno, oligoelementos entre otros. Se ha estimado que el feto requiere 100 Kcal al día, la conservación del embarazo requiere un aporte energético extra de 136 Kcal/día. Obteniendo 240 Kcal/día en promedio, lo que supone un consumo de 80.000 Kcal durante todo el embarazo. (6,13–15)

4.9. Factores placentarios

Diferentes aspectos placentarios contribuyen al crecimiento intrauterino: como principales se encuentran el aporte de nutrientes y oxígeno, difusión de la circulación materna, eliminación de metabolitos fetales, al actuar como órgano endocrino que repercutirá en el metabolismo materno - fetal. El perfeccionamiento del nuevo ser estará condicionado por los factores placentarios, si existe alguna anomalía como implantación muy temprana o errores en la placentación el desarrollo embrionario y fetal no será el correcto, pudiéndose producir productos bajo peso para la edad gestacional, restricción de crecimiento intrauterino, patologías del embarazo como preeclampsia entre otros. (4–6,9,13,14,23,29)

4.10. Lactógeno placentario

El lactógeno placentario (LPh) es una hormona del grupo de los péptidos que se secreta casi exclusivamente en el tejido placentario, al igual que la hormona del crecimiento. (23) El gen que sintetiza el lactógeno placentario es de la familia de la Hormona de Crecimiento, su síntesis es dada en el sincitotrofoblasto desde el quinto y decimo días posterior a la implantación. (13,23)

4.11. Factores maternos

Existen al menos tres factores maternos que intervienen con el crecimiento fetal:

- Suministro de nutrientes (estructurales, energéticos) y oxígeno necesarios para el crecimiento fetal y la eliminación de productos de desecho metabólico proveniente del feto. (7)
- Presencia de hormonas en la sangre: el LPh y la hormona del Crecimiento (GH) placentaria; aumenta la tasa de secreción de insulina. (23)
- En el embarazo las dimensiones del útero aumentan de manera progresiva y de una forma especial en el tercer trimestre, considerado como un factor limitante del crecimiento fetal, como se ha comprobado en embarazos múltiples. (3,12,22)

4.12. Aspectos generales de la alimentación en el embarazo

Lo recomendable es olvidar lo coloquial y no comer por “dos personas”, aunque se puede incrementar levemente el tamaño de las raciones y dividirlo en un número de tomas mayor a lo normal a lo largo del día, aproximadamente cinco o seis veces, con el fin de evitar la ingesta de volumen excesivo de alimentos y reducir subsecuentemente el riesgo de vómitos y pirosis; a nivel hormonal en cambio se ayuda a reducir la demanda de insulina de manera que se evita complicaciones para la madre. (13) La cena es aconsejable que sea ligera con el fin de evitar hipoglucemia inducida por la demanda de sustrato fetal durante el descanso de la madre, asegurando que no se utilice las reservas de proteína y de grasas. (6,13)

Los alimentos crudos se deben eliminar de la dieta materna por el riesgo de producirse una intoxicación alimentaria y exposición a infecciones del tipo toxoplasma Gondi; tampoco se deben producir cambios extremos en la alimentación materna o ingerir alimentos que sean extraños o no conocidos para la madre. (13)

Generalmente entre los profesionales de la salud que cuidan a las madres en gestación existe un acuerdo para la prescripción de suplementos de hierro, folatos y yodo durante la planificación y el embarazo, considerando las características pregestacionales y gestacionales de cada paciente. (6,7,13,23,28)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 declara que la causa nutricional de retraso mental prevenible más frecuente es la deficiencia del micronutriente yodo, luego de la inanición extrema. (28) Estas recomendaciones describen la importancia del consumo de yodo específicamente, que, desde antes de la gestación, los suplementos de yodo se utilizan para incrementar las reservas tiroideas, con el fin de que la población en territorio donde el aporte de yodo sea bajo, se pueda evitar el apareamiento de enfermedades relacionadas con yodo bajo o el hipotiroidismo congénito. (13)

Se aconsejan también la prescripción de suplementos de folatos dado que existe dificultad de mantener niveles adecuados (600 µg/día) mediante la ingesta, además, ayuda a prevenir las malformaciones del tubo neural y anemias macrocíticas e hiperhomocisteinemia por una hipofolatemia. La prescripción de hierro es controvertida puesto que la recuperación de valores de hemoglobina normal y reserva de hierro requiere un tiempo prolongado por lo que pueden aparecer problemas como hemorragias, alteraciones del crecimiento que se observan en fetos con hierro excesivo. (7,13,28,30)

No es recomendable el uso de vitaminas sin prescripción establecida o justificada en el periodo de gestación, por el hecho de que el exceso de micronutrientes tiene la capacidad de interferir con la asimilación de uno u otros. (13) El exceso de vitamina A, debido a la teratogenicidad afecta el desarrollo y del crecimiento de la estructura facial; produciendo una disminución del crecimiento y aumento del riesgo de producir espina bífida. Niveles elevados de vitamina B6 se relaciona con alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso. Vitamina C (>2g/día) en cantidades elevadas se relaciona con escorbuto agudo al nacimiento, puesto que se produce una adaptación fetal a niveles altos de vitamina C. (7)

4.13. El ambiente endocrino uterino clave para un buen desarrollo del páncreas

El páncreas en desarrollo del feto al término de los primeros tres meses se convierte en un órgano con actividad, que coincide también con la evolución placentaria a la madurez. Por lo mencionado los factores histiotróficos que intervienen en el crecimiento y desarrollo del nuevo ser, son fundamentales en el crecimiento y maduración placentaria y pancreática. Por lo que si existe un ambiente desfavorable y los sustratos necesarios son incapaces de usarse o no están disponibles se producirán anomalías a nivel de transcripción de genes, angiogénesis, producción hormonal, sustratos endocrinos, entre otros. (6,13,23) En resumen si en el proceso de desarrollo pancreático existe algún estímulo o agresión, este no se desarrolla de manera adecuada, los estímulos pueden ser exteriores o intrínsecos del feto debido a la programación fetal que se expresan en algún momento del embarazo.

4.14. Malnutrición o subnutrición materna

La nutrición se relaciona con niveles de insulina y la sensibilidad de esta, y el número de células beta en los islotes, por lo tanto, si la madre tiene una malnutrición ya sea de índole primaria al mantener déficit de nutrientes en la ingesta o secundaria a circulación materno-fetal deficiente, existe una alteración en el desarrollo pancreático, tanto en su anatomía como en su fisiología con una disminución del número de células especiales. Todos estos cambios se han observado en especímenes roedores, dado que los datos de páncreas fetales en humanos son escasos. (13)

Un mal desarrollo de la parte endócrina pancreática secundaria a la malnutrición según varios estudios epidemiológicos dará como resultado en el feto una intolerancia a la glucosa en el recién nacido y una diabetes cuando alcance la edad adulta. (13) Esto se da debido a las células beta son altamente sensibles a cambios en la vida intrauterina puesto que son moduladas por factores de transcripción (PDX-1, HNF-3β) y cuando existen alteraciones en la disponibilidad de sustratos (hipoglucemia, ácidos grasos excesivos) y hormonas aparecen las alteraciones funcionales por la inhibición de los factores mencionados. (9,13) Los niveles del factor de crecimiento asociado a la insulina (IGF) y de GH regulan

también el desarrollo pancreático, específicamente en el crecimiento de los islotes, por lo tanto, si existe déficit de estas hormonas se produce un círculo vicioso (menos IGF no producen desarrollo de células especializadas, lo que se traduce a menos IGF disponible.) (9,13)

5. Conclusión

La placenta presenta características genómicas únicas a diferencia del resto de tejidos en el cuerpo humano, gracias a estas peculiaridades se convierte en un tejido sumamente reactivo a las influencias tanto internas como externas, una muy importante es la dieta y nutrición de las mujeres, tanto en el periodo preconcepcional como durante la gestación. Mediante la metilación del ADN se presentan diferentes fenómenos que hacen inhibir o expresar diversos genes contenidos en los tejidos, lo cual tiene gran importancia clínica, especialmente con el crecimiento intrauterino, apareamiento de defectos del tubo neural durante a vida fetal y el desarrollo de diabetes, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades cardiovasculares u otras enfermedades extrauterinas.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento al Comité Científico organizador del SEMINARIO INTERNACIONAL DE SALUD, ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN HUMANA SISANH 2020, de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH, por permitir la publicación del presente artículo de revisión y a su Comité Editorial por su gran esfuerzo en pro de la investigación científica y su difusión.

Conflicto de intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo del presente artículo declaran no tener conflicto alguno de intereses.

Limitación de responsabilidad

Todos los enfoques y contenido del presente texto son de completa responsabilidad de los autores

Fuentes de apoyo

Completamente autofinanciado por los autores

Referencias

1. Pesantez J, García C, Vasquez M, Sanz M, Heras A, Astiz S, et al. Programación prenatal y epigenética en pequeños rumiantes. Portal Vet [Internet]. 2019 [citado el 5 de enero de 2019];20–1. Disponible en: <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/14952/programacion-prenatal-y-epigenetica-en-pequenos-rumiantes.html>
2. Delahaye F, Do C, Kong Y, Ashkar R, Salas M, Tycko B, et al. Genetic variants influence on the placenta regulatory landscape. PLoS Genet [Internet]. 2018 [citado el 5 de enero de 2019];14(11):1–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007785>
3. Parra B. NUTRICIÓN MATERNA Y EPIGENÉTICA. En: Jornada Academica en Epigenetica [Internet]. Colombia: Universidad de Antioquia; 2011 [citado el 10 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.udea.edu.co/wps/wcm/connect/udea/26ca88c3-0479-4158-a368-10f3d5a767f4/05.pdf?MOD=AJPERES&CVID=laac7FY>
4. Casanello P, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Krause BJ. Programación epigenética placentaria en restricción del crecimiento intrauterino. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2019];87(3):154–61. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062015000300001&script=sci_arttext&tlng=n
5. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: Factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. An Pediatr [Internet]. 2003 [citado el 14 de noviembre de 2019];58(SUPPL. 2):55–73. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-crecimiento-intrauterino-factores-reguladores-retraso-articulo-13048406?fbclid=IwA>

R3P7I79JNgoJVoiZ1W

6. Reyes RB, Carrocera LAF. Programación metabólica fetal. *Perinatol y Reprod Humana* [Internet]. 2015;29(3):99–105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.003>
7. Oliver Bonet M, Mach N. Factores nutricionales y no nutricionales pueden afectar la fertilidad masculina mediante mecanismos epigenéticos. *Nutr Hosp* [Internet]. 2016 [citado el 10 de noviembre de 2019];33(5):591. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000500032
8. Branco MR, King M, Perez-Garcia V, Bogutz AB, Caley M, Fineberg E, et al. Maternal DNA Methylation Regulates Early Trophoblast Development. *Dev Cell* [Internet]. enero de 2016 [citado el 2 de septiembre de 2019];36(2):152–63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534580715008369>
9. Morales E, Vilahur N, Salas LA, Motta V, Fernandez MF, Murcia M, et al. Genome-wide DNA methylation study in human placenta identifies novel loci associated with maternal smoking during pregnancy. *Int J Epidemiol* [Internet]. octubre de 2016 [citado el 2 de septiembre de 2019];45(5):1644–55. Disponible en: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyw196>
10. Rodríguez M, Telles N. La metilación del ADN materno regula el desarrollo temprano del embrión. *Rev Investig Clínica* [Internet]. 2004 [citado el 5 de enero de 2019]; Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100010
11. Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: Proyecciones en pediatría. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016 [citado el 11 de octubre de 2019];87(1):4–10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615003265>
12. Faingold MC. Factores epigenéticos en mujeres embarazadas con diabetes. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [citado el 14 de noviembre de 2019];51(3):151–9. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2014-vol51/numero-03/151-159-endo3-5-faingold-a.pdf>
13. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, Bastida S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013 [citado el 14 de noviembre de 2019];28(2):250–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6307>
14. Robinson WP, Peñaherrera MS, Konwar C, Yuan V, Wilson SL. Epigenetic Modifications in the Human Placenta. *Hum Reprod Prenat Genet* [Internet]. 2019 [citado el 5 de enero de 2019];293–311. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128135709000139>
15. Monk D. Genomic imprinting in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(4):S152–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.032>
16. Schroeder DI, Lasalle JM. How has the study of the human placenta aided our understanding of partially methylated genes? *Epigenomics* [Internet]. 2013 [citado el 5 de enero de 2019];5(6):645–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24283879/>
17. Schroeder DI, Blair JD, Lott P, Yu HOK, Hong D, Crary F, et al. The human placenta methylome. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 [citado el 5 de enero de 2019];110(15):6037–42. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000200002
18. De Goede OM, Lavoie PM, Robinson WP. Characterizing the hypomethylated DNA methylation profile of nucleated red blood cells from cord blood. *Epigenomics* [Internet]. 2016 [citado el 5 de enero de 2019];8(11):1481–94. Disponible en: http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/epi-2016-0069?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub Opubmed
19. Callinan A, Batzer MA. Retrotransposable Elements and Human Disease. *Genome* [Internet]. 2006 [citado el 5 de enero de 2019];1:104–15. Disponible en: <https://www.karger.com/?DOI=10.1159/000092503>
20. Reiss D, Zhang Y, Mager DL. Widely variable endogenous retroviral methylation levels in human placenta. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2007 [citado el 5 de enero de 2019];35(14):4743–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950553/>

21. Nordor A V., Nehar-Belaid D, Richon S, Klatzmann D, Bellet D, Dangles-Marie V, et al. The early pregnancy placenta foreshadows DNA methylation alterations of solid tumors. *Epigenetics* [Internet]. 2017 [citado el 5 de enero de 2019];12(9):793–803. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28678605/>
22. Moleres A, Marti A. Influencia del ambiente y la alimentación en la programación epigenética de la obesidad [Internet]. Vol. 6, *Revista Espanola de Obesidad*. 2008 [citado el 14 de noviembre de 2019]. p. 66–74. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/242710050_Influencia_del_ambiente_y_la_alimentacion_en_la_programacion_epigenetica_de_la_obesidad
23. Krause BB, Sobrevia L, Casanello DP. Papel de la placenta en la programación fetal de las enfermedades crónicas del adulto. Impacto del Crecim y Desarro Tempr sobre la salud y bienestar la población [Internet]. 2009;117–33. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/texcom/cd050833/krause.pdf>
24. Vasconcelos S, Ramalho C, Marques CJ, Doria S. Altered expression of epigenetic regulators and imprinted genes in human placenta and fetal tissues from second trimester spontaneous pregnancy losses. *Epigenetics* [Internet]. 2019;14(12):1234–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1634988>
25. Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. DNA methylation in the human placenta and fetal growth (review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2012 [citado el 6 de enero de 2019];5(4):883–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3493070/>
26. Rakoczy J, Padmanabhan N, Krzak AM, Kieckbusch J, Cindrova-Davies T, Watson ED. Dynamic expression of TET1, TET2, and TET3 dioxygenases in mouse and human placentas throughout gestation. *Placenta* [Internet]. 2017;59:46–56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.09.008>
27. Shrestha D, Workalemahu T, Tekola-Ayele F. Maternal dyslipidemia during early pregnancy and epigenetic ageing of the placenta. *Epigenetics* [Internet]. 2019;14(10):1030–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1629234>
28. Carrillo-Gómez CS, Molina-Noyola LD, Torres-Bugarín O. Ácido Fólico: Económico Modulador De La Estabilidad Genómica, Epigenética Y El Cáncer; Deficiencias, Fuentes, Efectos Adversos Por Exceso Y Recomendaciones Gubernamentales. *El Resid* [Internet]. 2017 [citado el 10 de noviembre de 2019];12(3):89–103. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=75578>
29. Abraham E, Rousseaux S, Agier L, Giorgis-Allemand L, Tost J, Galineau J, et al. Pregnancy exposure to atmospheric pollution and meteorological conditions and placental DNA methylation. *Environ Int* [Internet]. septiembre de 2018 [citado el 2 de septiembre de 2019];118:334–47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412017320433>
30. Rahat B, Mahajan A, Bagga R, Hamid A, Kaur J. Epigenetic modifications at DMRs of placental genes are subjected to variations in normal gestation, pathological conditions and folate supplementation. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(January):1–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/srep40774>

Cómo aporta la epigenética a la comprensión del desarrollo del ser humano

(How epigenetics contributes to the understanding of human development)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1) * Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Alison Tamara Ruiz Chico (1), Leslie Gricel Cuzco Macías (1,3)

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

(2) COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(3) Hospital Provincial General Docente de Riobamba. Riobamba-Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la epigenética, que estudia la expresión fenotípica de ciertas características en relación con la interacción con el medio ambiente, independientemente de la secuencia primaria de ADN (ácido desoxirribonucleico) y que estos no modulan la expresión genética. Objetivo: identificar el rol de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Método: revisión bibliográfica no sistemática en bases de datos como PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Lilacs, Scielo y sitio web What is epigenetics y NIH, que incluyó los términos epigenética, desarrollo. Resultados: revisión de 57 artículos desde 2007 a 2019, de los cuales se incluyeron 30 que están en correspondencia con el tema y objetivo del presente estudio de revisión de la literatura. Discusión: la epigenética se refiere a todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la formación del individuo, en este contexto la epigenética intenta explicar la razón para que algunos organismos vivos expresen en sus características físicas unos genes y silencien otros. Existen varios factores que intervienen en la expresión epigenética, tales como la nutrición y la dieta durante el embarazo, el maltrato y el estrés materno, el ejercicio, el microbioma, entre otros. Conclusión: La epigenética como ciencia nos ayuda a la comprensión de ciertos fenómenos que ocurren en la expresión fenotípica de características propias del individuo que de otra forma no podrían ser explicadas. En la actualidad, los mecanismos epigenéticos son más estudiados y mejor entendidos de modo que el entendimiento del desarrollo humano es a su vez más comprendido.

Palabras clave: genética, epigenética, desarrollo.

ABSTRACT

Introduction: epigenetics, which studies the phenotypic expression of certain characteristics in relation to the interaction with the environment, specifically of the primary DNA (deoxyribonucleic acid) sequence and that does not modulate the genetic expression. Objective: to identify the role of epigenetics in the understanding of development of the human being. Method: non-systematic bibliographic review in databases such as PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Lilacs, Scielo and website What is epigenetics and NIH, which includes the terms epigenetics, development. Results: review of 57 articles from 2007 to 2019, of which 30 that were in correspondence with the topic and objective of this literature review study were included. Discussion: epigenetics refers to all those non-genetic factors involved in the formation of the individual, epigenetics tries to explain why living organisms express some genes and other silences for this way to assemble their physical characteristics. There are several factors involved in epigenetic expression, stories such as nutrition and diet during pregnancy, maltreatment and maternal stress, exercise, microbiome, among others. Conclusion: Epigenetics as a science helps us to understand certain phenomena that occur in the phenotypic expression of characteristics of the individual that could not otherwise be explained. Currently, epigenetic mechanisms are more studied and better understood so that the understanding of human development is in turn more understood.

Keywords: genetic, epigenetic, development

1. Introducción

La epigenética, entendida como la ciencia que estudia la expresión de ciertas características que pueden expresarse como cambios heredables con relación a la interacción con el medio ambiente, es una rama de la ciencia relativamente nueva que en los últimos años ha ganado más importancia debido a que se va demostrando que esta interrelación es cada vez más evidente.

Para poder comprender como la epigenética ha aportado con el conocimiento del desarrollo del ser humano, es importante destacar que los conceptos de epigenética y determinismo genético (que se refiere a que todo está determinado ya por los genes en los que se ha codificado cierta información que no puede modificarse), se acuñaron con base en las concepciones de epigénesis y preformismo que se utilizaban para la explicación de muchos fenómenos biológicos durante los siglos XVII y XIX.(1,2)

Posteriormente, durante mucho tiempo se restó importancia a la epigenética, y se formó una idea muy arraigada al respecto de los genes, en el que se les daba el papel protagónico a estos y se describía que tanto el fenotipo y el desarrollo estaban determinados por ellos.(2) Sin embargo ya en las últimas décadas se vuelve necesario retomar la perspectiva de la epigenética y se vuelve a incluir en el análisis del desarrollo del hombre.(2)

Aunque la genética ha sido el pilar fundamental para describir el funcionamiento de los organismos vivos, y en particular el del ser humano, la comprensión de los mecanismos epigenéticos en la actualidad, ayuda a entender el desarrollo de ser humano y por tanto su conducta. Se la considera como la nueva medicina, ya que gracias a la epigenética se puede dar explicación a muchas patologías de las cuales antes no se entendía su origen.(3,4)

2. Metodología

La búsqueda de información para esta revisión bibliográfica no sistemática, se realizó en las bases de datos PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Lilacs, Scielo y sitio web What is epigenetics y NIH usando los descriptores: epigenética, desarrollo. Los descriptores se gestionaron usando la Biblioteca Virtual de Informe y la recopilación de artículos de revisión en la literatura, incluyeron publicaciones desde 2 007 a 2 019, de acceso abierto, tanto en idioma inglés y español. Una vez habiendo excluido aquellos artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, se sometieron al análisis 30 de los 57 artículos recuperados, que estaban en concordancia con el objetivo de la información con mayor rigor e importancia científica.

3. Resultados

El resultado de la búsqueda bibliográfica fue organizado sobre el reconocimiento de nuestros puntos de interés y criterios de inclusión en 30 artículos que fueron discriminados del total de documentos revisados en las bases de datos, con información en fuentes abiertas y en las cuales luego de su revisión y constatación de validez fueron considerados y citados en el presente artículo.

Se excluyeron artículos que en cuyo contenido existía información poco relevante o que no contaba con evidencia declarada, así como aquellos artículos cuya publicación fuera de larga data y sin actualidad en el presente tema de revisión, por lo que se filtran e incluyen estudios originales de revisión no sistemática en la literatura, desde 2 007 a 2 019 que presentan interés para la discusión actual.

4. Discusión

Los genes son la parte fundamental de la expresión del fenotipo de los individuos, en epigenética resultan el objeto de estudio ya que describe que los cambios fenotípicos se originarán independientemente de la secuencia primaria de ADN (ácido desoxirribonucleico) y que estos no modulan la expresión genética, sin embargo, estas modificaciones se consideran reversibles.(5,6)

Estas modificaciones epigenéticas se producen en dos niveles diferentes: el primero de ellos hace referencia a la transmisión de los cambios mediante las divisiones mitóticas de las células durante el proceso de diferenciación celular; el segundo está en relación con la transmisión de los cambios epigenéticos de generación en generación pero a través de la meiosis.(2)

La capacidad de transmisión de caracteres adquiridos que tienen la propiedad de ser modificables, es de relevancia tal que, aunque su expresión aun no es predecible, sí pudiera intervenir y actuar sobre ellos para la prevención e incluso tratamiento de enfermedades que se relacionan con la expresión epigenética.(2) Con esto se puede entender como se ha producido la evolución de la especie humana hasta nuestros días, misma que ha quedado evidenciada durante las diferentes épocas de la historia en los registros que existen de ellas, donde se relatan diferentes patrones de comportamiento y la relación que tiene con la aparición de determinados procesos patológicos.(2) Incluso cuando aún no se hablaba de epigenética como tal, ya se realizaban asociaciones de condiciones externas que influían en el fenotipo del organismo.

4.1. La expresión de la información genética

Macias Sánchez et al. mencionan que en su mayoría, los genes de los organismos están contenidos en moléculas de ADN, estructura de tipo tridimensional que mediante mecanismos de replicación constituye la base para el paso de información a modo de herencia.(7)

El ADN que está formado por dos cadenas enrolladas alrededor de un mismo eje da la apariencia de una doble hélice. Cada una de estas cadenas están formadas por un grupo fosfato unido a un azúcar (desoxirribosa) a las cuales se anclan cuatro tipos de bases nitrogenadas que se combinan de forma alternativa: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C), la organización o secuencia de estas bases nitrogenadas determinarán las instrucciones biológicas que están codificadas en dentro de cada hebra de ADN. En total el genoma humano consta de tres millones de bases organizadas de 23 pares de cromosomas que contienen alrededor de 20 000 a 30 000 genes codificantes según Kaminker 2 007 y Juvenal 2 014.(8–10)

El estudio genómico del ser humano ha sido uno de los hitos más importantes en el desarrollo de las ciencias biológicas lo que ha dado paso al entendimiento de varias incógnitas que han podido al menos en parte ser explicadas. Ahora con la epigenética se ha dado mayor claridad y un nuevo rumbo al estudio la programación de los genes.(4)

El ADN en el organismo tiene la función de codificación y biosíntesis de proteínas que contienen información y que generan instrucciones para su desarrollo, y supervivencia; estas proteínas son conocidas como genes.(11) En publicaciones de Delgado-Coello 2 011 y el sitio web NIH (National Institutes of Health) se señala que aun la mayoría del genoma humano no tiene una función conocida, y existe otra parte del genoma es no codificante, es decir, que no contiene información, pero a pesar de ello ahora se sabe que es fundamental en la regulación de la expresión genética y que en realidad es la mayor cantidad de material genético.(8,12)

El ADN se encuentra empaquetado en forma de cromatina en el núcleo celular, lo que posteriormente se organizará en dos áreas estructurales diferentes conocidas como heterocromatina silenciosa (es la mayor cantidad del ADN y tiene bajo contenido genético) y eucromatina activa (contiene la información genética).(6)

Cavagnari 2 012 en su artículo señala que en general todas las células somáticas del organismo poseen la misma carga genética, los diferentes tipos celulares expresan proteínas diferentes que las hacen especializarse en sus diferentes tejidos y por lo tanto tienen diferentes fenotipos. De esta premisa se crea el concepto de que el fenotipo celular está determinado por la carga genética, sino que interfieren diferentes grados de expresión de estos genes en cada célula.(13) Esto puede explicar, según Velázquez 2 009, Juvenal 2 014 y Cahuana et al. 2 019 como individuos con constitución genómica idéntica, en los casos de gemelos homocigotos, presentan diferentes fenotipos y como alguno de ellos puede presentar ciertas enfermedades que el otro no en relación con el ambiente en que se desarrollen, ya que en algún momento estarán expuestos a condiciones diferentes de vida.(1,10,14)

4.2. Mecanismos epigenéticos.

Kaminker 2 007, García Robles 2 012, Juvenal 2 014 y Kundaje et al. 2 015 coinciden en que la modificación de la cromatina en los mamíferos ocurre en dos escenarios distintos principales: metilación del ADN y modificaciones de las histonas.(6,9,10,15) Las histonas son las proteínas encargadas de la organización del ADN por lo tanto una alteración a este nivel puede incurrir en una modificación de la expresión de los genes.(16,17)

Según Rodríguez 2 004, Uribe y Cortes 2 014 describen a la metilación del ADN como el mecanismo epigenético más importante implicado en la regulación de la expresión genética de los mamíferos en general y particularmente en

el ser humano como parte de ellos. Este es un proceso en el que se añaden grupos metilo al ADN, ocurre de forma normal y es esencial para el desarrollo normal, la inhibición de expresión de ciertos genes, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X.(18,19) Por otro lado, la alteración en ese proceso puede originar la aparición de ciertas enfermedades.(18)

La metilación del ADN considerada antes como un proceso de transformación relativamente estable, es realmente dinámica que se encuentra regulada por las enzimas metiltransferasas y enzimas desmetiladoras y gracias a enzimas de metiltransferasa de mantenimiento la metilación puede replicarse en cadenas hijas de ADN.(6,20,21)

Los cromosomas están constituidos por cromatina que es el enrollamiento del ADN en ocho unidades, a estas se las conoce como histonas. Según Sales et al. 2017, la modificación de las colas de histonas en múltiples sitios mediante fosforilación, acetilación y metilación es un potente regulador de la expresión génica, estas modificaciones están reguladas por las enzimas metiltransferasas, desmetilasas, acetilasas, desacetilasas y proteínas fosfatasa y quinasas.(20)

4.3. Herencia y epigenética

Para Casanova 2013, la epigenética se refiere a todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la formación del individuo desde el periodo embrionario pasando por toda su vida juvenil y adulta y hasta llegar a la senectud, es decir todas las implicaciones e influencias externas que ha tenido a lo largo de su vida.(5) Se conoce entonces a la epigenética como los cambios heredables que se expresan en el fenotipo debido a procesos que se generan independientemente del genotipo y este a su vez no se encuentra alterado.(5,12)

A diferencia de la herencia genética normal, en la que, con la replicación del ADN las características de los progenitores son transmitidos a sus descendientes quienes reproducen cadenas de ADN con una estructura complementaria a las originales y que estas modificaciones se quedan grabadas en los genes, las modificaciones que se producen por acción de la epigenética no intervienen ni alteran la secuencia de nucleótidos por lo que en general no son transmisibles a la progenie y por lo tanto tendrán su importancia en el individuo que los haya experimentado.(3,11) Sin embargo estudios que se han realizado tanto en modelos humanos y animales señalan que la exposición de los padres a determinados factores puede influir considerablemente en la salud de su descendencia iniciando desde entonces un ciclo de riesgo a través de las generaciones de padecer enfermedades.(20,22)

En este punto, el rol de la epigenética es explicar por qué algunos de los genes serán expresados, mientras que otros se mantendrán silenciados, estas dos alternativas dependerán de la interacción con varios factores; es un proceso que ocurre en los organismos vivos, con la finalidad de configurar sus características físicas propias que los diferenciarán de los otros pero también les confiere una susceptibilidad para desarrollar determinadas enfermedades, según Sánchez et al. 2013.(3)

Para que las modificaciones epigenética tengan la capacidad de ser mantenidas y propagadas en las sucesivas divisiones celulares, se llevan a cabo mecanismos específicos que aún no han sido explicados del todo, pero se conoce que son eventos dinámicos y coordinados que pueden sufrir cambios específicos durante varios procesos celulares como la progresión del ciclo celular y la diferenciación.(6,23)

Aunque es verdad que los genes proveen al organismo de rasgos específicos que persisten en el tiempo independientemente del entorno en que se desenvuelva, como ciertas enfermedades monogénicas, enfermedades autosómicas dominantes o el grupo sanguíneo al que pertenezca. Hay otras características que se expresarán a lo largo de la vida en relación con un agente externo que influya directamente en el organismo con la intensidad tal que haya conseguido la modificación epigenética de su fenotipo, es decir lo que se puede observar.(1)

Sales et al. 2017 y Barrès y Zierath 2016, mencionan que en las enfermedades metabólicas en donde más se puede identificar la relación causal de la epigenética con la expresión de modificaciones que se presentan como patologías adquiridas.(20,24)

4.4. El desarrollo humano y la epigenética

En sus inicios, a la epigenética se la considera como “el análisis causal del desarrollo”, lo que no está muy lejos de las

concepciones actuales ya que esto implica las interacciones de los genes su medio ambiente y la respuesta de los mismos.(12) Byrnes 2 015 menciona además la implicación de aspectos culturales que podrían estar relacionados con la expresión de ciertas características.(25)

La epigenética nos ha ayudado a entender como las enfermedades se producen a lo largo de la vida y cómo las mismas se expresan a pesar de no haber un condicionante genético ni predisposición para las mismas, aporta una nueva base para el entendimiento del proceso salud-enfermedad.(2,4)

Los mecanismos epigenéticos son necesarios para el desarrollo normal del individuo y estos ocurren tan temprano en la vida fetal a la tercera semana en la que es ocurre la activación de genes críticos para el desarrollo embrionario y que posteriormente se desactivarán ya para la vida adulta.(20)

Uno de los temas de interés que más preocupa a la población es la esperanza de vida, y qué hacer para poder extenderla. En los años de 1 960, a nivel mundial esta no superaba los 55 años; ya para el 2 017 se ha alcanzado una esperanza de vida de 72 años en promedio.(26) Este tema es crucial ya que aunque el envejecimiento y la muerte son dos procesos naturales en el curso de la vida, los agentes externos y su influencia sobre el organismo, tienden a modificar sus características, según Pal y Tyler 2 016 las alteraciones epigenéticas pueden ser moduladas por la inhibición o estimulación de enzimas relevantes durante el proceso del envejecimiento, por lo tanto comprende los mecanismos epigenéticos tiene un gran potencial para poder no solo tratar enfermedades, sino para combatir procesos neurodegenerativos, y por lo tanto poder aumentar la esperanza de vida, ya que estas enfermedades que se expresan por la acción de influencias ambientales son uno de los mayores problemas de mortalidad a nivel mundial. (27)

Existen varios factores que intervienen en la expresión epigenética, tales como la nutrición y la dieta durante el embarazo, el maltrato y el estrés materno, el ejercicio, el microbioma, consumo de tabaco, entre otros.(20,23,28) De estos se considera que uno de los factores más importantes que influyen en las modificaciones epigenética es la malnutrición.(20,29)

Los procesos embriológicos dependerán de la interacción con determinados factores, en biología del desarrollo se incluyen factores epigenéticos internos (materiales maternos, procesos de regulación genética, propiedades físicas y autoorganizativas de los tejidos, dinámica celular y tisular) y factores externos (temperatura, humedad, luz, radiación, contaminantes).(3,10)

Estos factores influirán directamente en la expresión de ciertas características o enfermedades que pueden desarrollarse. Sin embargo, como estos factores no son determinantes y no todos son comunes en todas las poblaciones muchos pueden ser evitables y de este modo también se puede prevenir eventuales procesos patológicos, incluso muchos son potencialmente reversibles.(2)

Eventos ocurridos en la vida postnatal temprana también tendrían influencia en la aparición de patologías y de igual modo en los comportamientos y estilos de vida del individuo.(2) Es así que a partir de estas premisas se pueden explicar varias patologías de tipo crónicas como la hipertensión, depresión, diabetes, entre otras, en las que interfiere un factor desencadenante como el estrés y sumado a este el antecedente de un vínculo materno deficiente en la niñez, lo que se relaciona con una alteración en la respuesta inmune y endócrina en la vida adulta.(2,20) Este es uno de los ejemplos de cómo la epigenética condiciona entonces características que pueden expresarse en algún momento de la vida de un individuo.

Barry 2 018, sugiere que el eslabón más importante de la epigenética se encuentra desde la concepción hasta los primeros años de vida, es por ello que es crucial reconocer y mantener un adecuado ambiente materno, saludable, de tal manera que estas interacciones epigenéticas desfavorables se minimicen y no se ponga en peligro la salud de la prole.(30)

5. Conclusiones

La epigenética como ciencia nos ayuda a la comprensión de ciertos fenómenos que ocurren en la expresión fenotípica de características propias del individuo que de otra forma no podrían ser explicadas. En la actualidad, los mecanismos epigenéticos son más estudiados y mejor entendidos de modo que el entendimiento del desarrollo humano es a su vez más comprendido, es así que de este modo podemos entender por qué se desarrollan muchas patologías a las

cuales genéticamente no se estaba predispuesto, pero que epigenéticamente sí está relacionada.

Agradecimiento

Nuestro profundo agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Facultad de Salud Pública y al XVIII Seminario Internacional de Salud, Alimentación, y Nutrición Humana, a su comité organizador por su esfuerzo colaborativo en la difusión de investigación científica.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Limitación de responsabilidad

Todos los enfoques mencionados en la presenta revisión bibliográfica son de completa responsabilidad de los autores.

Fuentes de apoyo

Propias del grupo de autores de este artículo.

Referencias

1. Velázquez J. Libertad y determinismo genético. *Prax Filosófica* [Internet]. 2009 [citado el 4 de enero de 2020];(29):7–16. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/pafi/n29/n29a01.pdf>
2. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. *Rev Medica de Chile*. 2010; 138: 366–72.
3. Sánchez P, Herrera M, Rodriguez M. ¿Sabes qué es la epigenética? *Medicentro* [Internet]. 2013 [citado el 8 de noviembre de 2019];17(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432013000100008
4. Fusaro D, Grilli M. Epigenética: el futuro es hoy. *Rev SAEGRE* [Internet]. 2012 [citado el 13 de noviembre de 2019];XIX(3):23–7. Disponible en: <http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2012/n3/23-27-2012n3.pdf>
5. Casanova A. Epigenética y desarrollo humano. *Bioética*. IX Congreso Internacional de la FIBIP y I Congreso Internacional de Bioética del Centro Juan Pablo I 2013;15–25.
6. García Robles R, Ayala Ramírez P, Perdomo Velásquez S. *Rev Ciencias la Salud* [Internet]. 2012 [citado el 14 de noviembre de 2019];10(1):59–71. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=56222455006>
7. Macías Sánchez K, Zazueta-Novoa V, Mendoza-Macías C, Rangel-Serrano A, Padilla-Vaca F. Universidad de Guanajuato. *Acta Univ* [Internet]. 2008 [citado el 19 de febrero de 2020];18(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41618105>
8. NHGRI. Ácido desoxirribonucleico (ADN) [Internet]. [citado el 12 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/acido-desoxirribonucleico>
9. Kaminker DP, Waddington C. Epigenética: ciencia de la adaptación biológica heredable. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(6):529-531
10. Juvenal G. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos Epigenetic: an Old Word, New Concepts. Vol. 51, *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Rev Argent Endocrinol Metab*. 2014.
11. Illana J. Biología molecular y estructura del ADN. *An la Real Soc Española Química*. 2014;110(3):234–40.
12. Delgado-Coello BA. ¿Qué es la epigenética? *Rev Cienc*. 2011;73–82.
13. Cavagnari BM. Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2012 [citado el 14 de noviembre de 2019];110(2):132–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/>

aap.2012.132

14. Cahuana J, Donado G, Barroso L, Conzalez N, Lizarazu I, Iglesias J. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles - Dialnet. iMedPub [Internet]. 2019 [citado el 19 de febrero de 2020];15(45):1–8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7208783>
 15. Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, Bilenky M, Yen A, Heravi-Moussavi A, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*. el 19 de febrero de 2015;518(7539):317–29.
 16. Hawkins KE, Sweatt JD. Epigenetics of Memory Processes. En: *Handbook of Epigenetics* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado el 14 de noviembre de 2019]. p. 347–58. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128053881000237>
 17. Taboada N. Factores epigenéticos involucrados en el origen de defectos congénitos relacionados con la deficiencia materna de ácido fólico y otros micronutrientes. *Acta médica del Cent* [Internet]. 2019 [citado el 20 de febrero de 2020];13(3):439–54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2019/mec193q.pdf>
 18. Rodríguez M, Téllez N, Cerbón M, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev Investig clínica* [Internet]. 2004 [citado el 5 de enero de 2020];56(1):56–71. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100010
 19. Uribe D, Cortes Mancera F. Metilación del ADN: implicaciones en carcinogénesis DNA methylation and implications in carcinogenesis [Internet]. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2014 [citado el 5 de enero de 2020]; 33(1): 81-93. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000100009
 20. Sales VM, Ferguson-Smith AC, Patti ME. Epigenetic Mechanisms of Transmission of Metabolic Disease across Generations., *Cell Metabolism*. Cell Press; 2017; 25: 559–71. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.02.016
 21. Rojas A, Urdaneta K, Zambrano J, Atencio R, Quintero J. Relationship of Methylation of Tumor Suppressor Genes with Clinical Stage of Colorectal Cancer in Venezuelan Patients. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado el 20 de febrero de 2020];34(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572019000100001
 22. Bonet MO, Mach N. Nutritional and non-nutritional factors may affect male infertility through epigenetic mechanisms. *Nutr Hosp*. 2016;33(5):1236–44.
 23. Miska EA, Ferguson-smith AC. Transgenerational inheritance: Models and mechanisms of non – DNA sequence – based inheritance. *Science*. 2016;354(6308):778–82. DOI: 10.1126/science.aaf4945.
 24. Barrès R, Zierath JR. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(8):441–51.
 25. Byrnes W. El precursor olvidado de la epigenética. *Investig Cienc*. 2015; (465):46-49
 26. Banco Mundial. Esperanza de vida al nacer, total (años) | Data [Internet]. [citado el 4 de enero de 2020]. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN>
 27. Pal S, Tyler JK. Epigenetics and aging. *Science Advances*. American Association for the Advancement of Science; 2016; 2(7) DOI: 10.1126/sciadv.1600584
 28. Kirkpatrick B. Maternal Smoking Epigenetically Harms Child Development | What is Epigenetics? [Internet]. What is Epigenetics. 2016 [citado el 20 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.whatisepigenetics.com/maternal-smoking-epigenetically-harms-child-development/>
 29. Mena V, Fernández B. Relación entre microbiota intestinal, epigenética y exposoma en la salud materno infantil. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2019 [citado el 19 de febrero de 2020];91(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000200014
 30. Barry T. Epigenetic Marks From Parents Could Influence Embryo Development and Future Health | What is Epigenetics? [Internet]. 2018 [citado el 14 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.whatisepigenetics.com/epigenetic-marks-from-parents-could-influence-embryo-development-and-future-health/>
-

Compuestos bioactivos de los alimentos como reguladores epigenéticos

(Bioactive food compounds as epigenetic regulators)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Ashley Carolina Cuzco Macías (1), Alison Tamara Ruiz Chico (1)

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(2) Médico Cirujano. COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la nutrigenómica explora y define el campo en rápida evolución de las interacciones en la dieta y el genoma, mediante el uso de la nutrición, proteómica, fisiología, bioquímica y epigenómica para buscar y explicar las mutuas interacciones existentes entre genes y nutrientes desde un enfoque molecular. Objetivo: resumir la evidencia del impacto que ejercen los compuestos bioactivos de los alimentos sobre los eventos epigenéticos dirigido principalmente en la prevención de enfermedades. Métodos: se realizó una revisión bibliográfica acerca de los principales compuestos bioactivos de los alimentos como reguladores epigenéticos, en los siguientes buscadores: COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO, CINAHL, EBSCO y SCOPUS. Se empleó el método analítico sintético. Resultados: se encontraron 40 fuentes bibliográficas, de los cuales se utilizaron 33 artículos científicos que aportaron información relevante del tema y se excluyeron siete artículos. Discusión: existe evidencia científica acerca de diversos compuestos bioactivos que demuestran eficacia en la prevención de enfermedades mediante la regulación epigenética. Conclusiones: con el avance continuo de los cambios en el estilo de vida, es necesario estudiar nuevas moléculas, que pueden usarse potencialmente para la prevención de enfermedades y encontrar nuevos medicamentos que pueden ser cruciales en el tratamiento de distintas enfermedades.

Palabras Clave: bioactivos, alimentos, reguladores, epigenética.

ABSTRACT

Introduction: nutrigenomics explores and defines the rapidly evolving field of interactions in the diet and genome, through the use of nutrition, proteomics, physiology, biochemistry and epigenomics to seek and explain the mutual interactions between genes and nutrients from a molecular approach. Objective: to summarize the evidence of the impact that bioactive compounds of food exerts on epigenetic events aimed primarily at disease prevention. Methods: a literature review was carried out on the main bioactive compounds of food as epigenetic regulators, in the following search engines: COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO, CINAHL, EBSCO and SCOPUS. The synthetic analytical method was used. Results: 40 bibliographic sources were found, of which 33 scientific articles were used that provided relevant information on the subject and seven articles were excluded. Discussion: there is scientific evidence about various bioactive compounds that experience efficacy in disease prevention through epigenetic regulation. Conclusions: with the continuous progress of changes in lifestyle, it is necessary to study new molecules, which can potentially be used for disease prevention and find new drugs that can be crucial in the treatment of different diseases.

Keywords: bioactive, food, regulators, epigenetics.

1. Introducción

Desde la antigüedad, el ser humano ha conocido que el medio ambiente y los alimentos pueden influir con la condición de salud de un individuo y han usado alimentos y plantas como medicamentos. Con el avance de la ciencia, especialmente después de la conclusión del Proyecto del Genoma Humano, los científicos comenzaron a cuestionarse si la interacción entre los genes y los compuestos bioactivos de los alimentos podría influir positiva o negativamente en la salud de un individuo.(1) Para evaluar esta interacción entre genes y nutrientes, se creó el término “Nutrigenómica”, misma que explora y define el campo en rápida evolución de las interacciones de la dieta y el genoma, mediante el uso de la nutrición, proteómica, fisiología, bioquímica y epigenómica para buscar y explicar las mutuas interacciones existentes entre genes y nutrientes desde un enfoque molecular.(1,2)

A nivel molecular, los nutrientes transmiten señales que pueden traducirse en cambios en la expresión de genes, proteínas y metabolitos. La aplicación de la nutrigenómica a la vida cotidiana como el futuro de la ciencia de la nutrición ofrece nuevas herramientas para que se diseñen y receten dietas para las personas basado en su genoma y sus variaciones genéticas.(3)

El descubrimiento de estas interacciones (gen-nutriente) ayudará a prescribir dietas personalizadas de acuerdo con el genotipo de cada individuo. Por lo tanto, será posible mitigar los síntomas de enfermedades existentes o prevenir enfermedades futuras, especialmente en el área de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles, que actualmente se consideran un importante problema de salud pública mundial.(1)

Las modificaciones de la impronta epigenética están relacionadas con el desarrollo natural y la diferenciación celular, así como con la progresión de enfermedades crónicas comunes. La plasticidad de estas marcas proporciona potencial para terapias de enfermedades y estrategias de prevención. Se ha demostrado que los macro y micronutrientes modulan el riesgo de enfermedad en parte a través de los efectos sobre el epigenoma.(4)

Actualmente existe un gran interés por conocer y caracterizar qué alimentos tienen efectos en la regulación epigenética. Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia del impacto que ejercen los compuestos bioactivos de los alimentos sobre los eventos epigenéticos dirigido principalmente en la prevención de enfermedades.

2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de los principales compuestos bioactivos de los alimentos como reguladores epigenéticos, en los siguientes buscadores: COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIELO, CINAHL, EBSCO, SCIENCE DIRECT, SCOPUS; las palabras claves empleadas fueron: bioactivos, alimentos, reguladores, epigenética, entre otros.

La investigación bibliográfica se realizó en el periodo comprendido entre octubre 2019 y enero 2020.

Se empleó el método analítico sintético.

Dentro de los criterios de inclusión se encuentran ensayos clínicos controlados y randomizados con información referente a los principales compuestos bioactivos de los alimentos como reguladores epigenéticos, orientados en los idiomas de español e inglés, desde el año 2011 hasta el 2019. Se excluyeron aquellos que no cumplieron los criterios anteriormente mencionados.

3. Resultados

Como resultado de la búsqueda, se encontraron 40 fuentes bibliográficas referentes a los principales compuestos bioactivos de los alimentos como reguladores epigenéticos, de los cuales se utilizaron 33 artículos científicos que aportaron información relevante del tema y se excluyeron 7 artículos debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión definidos.

4. Discusión

A continuación, se describen los principales compuestos bioactivos que han demostrado eficacia en la prevención de enfermedades mediante la regulación epigenética:

4.1. Curcumina

La curcumina (diferuloilmetano), un compuesto polifenólico, es un componente de *Curcuma longa*, que posee una gran cantidad de acciones biológicas, por lo que su uso se ha implicado en diversas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades respiratorias, trastornos metabólicos y trastornos neurodegenerativos y recientemente se ha demostrado que modula varias enfermedades a través de la regulación epigenética, sin ningún cambio en la secuencia de ADN (5–7), resultando en un importante mecanismo por el cual este componente de la dieta puede activar o desactivar selectivamente la expresión génica.(8) Las funciones reguladoras epigenéticas de la curcumina incluyen: regulación de los cambios de histonas a través de la regulación de histonas acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC); inhibición de las metiltransferasas de ADN (DNMT), que ha sido bien definida a partir de estudios recientes sobre su función como agente hipometilante de ADN; y regulación de micro ARN (miARN) que son pequeños ARN no codificantes que están comúnmente presentes en las células normales y tumorales.(7) Además, la curcumina puede unir directamente y alterar múltiples cascadas de señalización celular, que se pueden aprovechar para combatir patologías seleccionadas. La investigación en esta área proveerá más información sobre el uso de la curcumina y sus análogos como agentes eficaces para atacar diferentes enfermedades en el futuro.(9)

4.2. Polifenoles

Los polifenoles son micronutrientes potentes que se pueden encontrar en distintas fuentes de alimentos y especias, juegan un papel transcendental basado en nutrientes en la prevención de diversos padecimientos.(10) Cuantiosos estudios han indicado que poseen propiedades de modificación de los mecanismos epigenéticos que modulan la expresión génica. Estos polifenoles, cuando se administran de forma dependiente de la dosis y combinatoria, pueden tener un efecto mejorado sobre los cambios epigenéticos, que desempeñan un papel crucial en la prevención y terapia de enfermedades, como el cáncer. Clásicamente, la investigación del cáncer se centraba principalmente en los cambios genéticos, aclarando la sobreexpresión/mutación de los oncogenes y la inactivación de los genes supresores de tumores.(11) Sin embargo, los polifenoles pueden prevenir el cáncer al modular las aberraciones epigenéticas que tienen lugar en la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los miARN. Al alterar estas epimutaciones, regulan la dinámica de la cromatina y la expresión de genes que inducen o suprimen la formación de cáncer.(11)

Recientemente, los cambios epigenéticos en los patrones de metilación del ADN en los sitios CpG (epimutaciones) o los estados de cromatina desregulados de los genes promotores de tumores y los ARN no codificantes surgieron como los principales factores rectores en la progresión tumoral y la sensibilidad a los medicamentos contra el cáncer. Dado que las marcas epigenéticas son reversibles en contraste con los defectos genéticos, los polifenoles nutricionales quimiopreventivos se evalúan actualmente por su capacidad para revertir las marcas epigenéticas adversas en las células cancerosas para atenuar la progresión de la tumorigénesis, prevenir metástasis o sensibilizar sobre la sensibilidad a los medicamentos.(12)

4.3. Sulforafano (isotiocianatos)

El sulforafano (SFN) es un fitoquímico derivado de vegetales crucíferos, como el brócoli y la coliflor, que tiene múltiples objetivos moleculares y acción anticancerígena (5), siendo uno de los inhibidores de histona desacetilasa más potentes hasta la fecha.(13) La evidencia emergente indica que el SFN altera los mecanismos epigenéticos.(5) Los mecanismos epigenéticos presentes en las células tumorales comprenden: la modificación de histonas posterior a la traducción, es decir desacetilación y metilación; regulación postranscripcional de la expresión génica por miARN no codificante; hipometilación global de ADN; y promotor de la hipermetilación de genes supresores de tumores y genes importantes para la regulación del ciclo celular, la diferenciación celular y la apoptosis.(14)

El SFN ejerce sus efectos anticancerígenos al modular las vías de señalización clave y los genes involucrados en la inducción de apoptosis, la detención del ciclo celular y la inhibición de la angiogénesis.(15)

4.4. Quercetina

La quercetina forma parte de la familia flavonoide, se encuentra presente en diversas frutas y verduras, como manzanas y cebollas, respectivamente.(16) La evidencia actual sugiere que la quercetina y otros flavonoides pueden

contrarrestar la regulación epigenética adversa implicada en diversas enfermedades como el cáncer.(16)

En estudios recientes se evidenció que la apoptosis mejorada, inducida por la quercetina, podría ser causada en parte, por la desmetilación del ADN, por la inhibición de HDAC y por el enriquecimiento de H3ac y H4ac en las regiones promotoras de genes involucrados en la vía de apoptosis, lo que lleva a su activación de transcripción.(17) En las células tumorales, la quercetina se ha observado que bloquea el ciclo celular e induce efectos pro-apoptóticos sin afectar las células normales. Por otra parte, Tan et al., demostró que la quercetina inhibe el crecimiento tumoral mediante la activación de p16INK4a inducida por la desmetilación del promotor en células del cáncer colorrectal (CCR), también que las combinaciones de quercetina y curcumina restauran los niveles de proteínas en células de cáncer de próstata negativas para los receptores de andrógenos. Estos efectos fueron mediados por la disminución de DNMT, resultando en hipometilación global e inducción de apoptosis a través de la despolarización mitocondrial.(18)

También se ha evidenciado los efectos sinérgicos del tratamiento combinado de quercetina y curcumina resultaron en la sensibilización de las células de cáncer de próstata resistentes al tratamiento antiandrogénico.(18)

4.5. Flavonas

La manzanilla, el apio y el perejil son fuentes ricas en apigenina; el aceite de oliva, las zanahorias, pimientos, apio, menta, tomillo, romero y orégano son importantes fuentes dietéticas de luteolina. La apigenina y la luteolina ejercen efectos inhibitorios sobre la 5-citosina DNMT como se muestra, utilizando extractos nucleares de células KYSE-510. En un estudio, ambas flavonas se probaron a concentraciones de 20 y 50 $\mu\text{mol} / \text{L}$. La luteolina mostró una inhibición más pronunciada de las enzimas DNMT con una eficacia de aproximadamente el 50% a 50 $\mu\text{mol} / \text{L}$, mientras que la apigenina solo mostró una inhibición del 35% a 50 $\mu\text{mol} / \text{L}$. La apigenina causa la detención del ciclo celular y la apoptosis en las células de cáncer de próstata humano. Una investigación reveló que la inhibición del crecimiento mediada por apigenina se debe a la inhibición de la HDAC de clase I. Los autores demostraron que el tratamiento de las células PC-3 y 22Rv1 con 20–40 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de apigenina inhibió HDAC1 y HDAC3 en los niveles de ARNm y proteínas, lo que resultó en una hiperacetilación global de histonas H3 y H4.(19)

4.6. Genisteína

La genisteína (4', 5, 7-trihidroxiisoflavona) es una isoflavona fitoestrógeno que se encuentra en las plantas de Leguminosae como la soya y en los productos de soya.(20) Existe evidencia acumulada que muestra que el consumo de genisteína en adultos afecta los procesos epigenéticos. Los efectos biológicos de su consumo en la etapa temprana de vida son controvertidos e inconclusos.(20)

Pocos estudios han investigado el impacto del consumo temprano de isoflavonas de soya en la función reproductiva en la edad adulta. Una investigación reciente realizada en el contexto del estudio de Alimentación Infantil y Desarrollo Temprano mostró que, en comparación con las bebés alimentadas con fórmula de vaca, las alimentadas con fórmula de soya, que contienen niveles significativos de isoflavonas de soya, durante los primeros 9 meses de vida presentaron diferencias en la metilación del ADN en el gen rico en prolina 5 como (PRR5L). Sin embargo, la importancia de dicha alteración epigenética no está clara en el contexto de las células epiteliales vaginales, ni su impacto potencial en la salud reproductiva femenina.(20)

Se ha propuesto que la ingesta temprana de soya podría representar un aspecto clave que afecta sus efectos protectores propuestos contra el cáncer de mama. Además, la genisteína podría ejercer sus efectos protectores al apuntar epigenéticamente a la expresión génica en las células madre mamarias, una hipótesis que aún debe confirmarse.(20)

4.7. Butirato

El butirato es un ácido graso de cadena corta (AGCC), producto de la fermentación de fibras dietéticas en el intestino grueso.(21) Puede alterar las expresiones genéticas y epigenéticas. La expresión aberrante de miARN está asociada con la iniciación, progresión y metástasis del CCR. Además, el butirato puede modular la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la expresión de miARN en CCR.(22)

Las bacterias que habitan en el epitelio del tracto digestivo proporcionan las vías bioquímicas esenciales para la fermentación de fibras dietéticas que de otro modo no serían asimilables, lo que lleva a la producción de AGCC. De los principales AGCC, el butirato ha recibido una atención particular debido a sus numerosos efectos provechosos sobre la salud del tracto intestinal y los tejidos periféricos. Los mecanismos de acción de este ácido orgánico son diferentes. Muchos de estos están relacionados con su potente efecto regulador sobre la expresión génica, ya que el butirato es un inhibidor de la HDAC que desempeña un papel predominante en la regulación epigenética de la expresión génica y la función celular.(23)

4.8. Selenio

El selenio (Se) es un nutriente que se encuentra en las nueces de Brasil, el pollo, la carne de caza y la carne de res. Otras formas químicas de Se incluyen selenometionina, selenocisteína, selenato y selenito. El Se es un elemento esencial con propiedades antioxidantes, proapoptóticas, reparadoras de ADN y anticancerígenas. Además, varias otras selenoproteínas (es decir, proteína de unión a selenio-1) se han indicado como importantes en el desarrollo de enfermedades como distintos tipos de cánceres; sin embargo, sus efectos epigenéticos no se han definido claramente. (24)

El progreso reciente sugiere funciones importantes de ciertas selenoproteínas en la regulación epigenética de la metilación del promotor, modificaciones de histonas, expresiones de ARN no codificantes y estabilidad del genoma. Por el contrario, tales eventos epigenéticos también pueden influir en la expresión de selenoproteína.(24)

En un ensayo diseñado para evaluar el Se en cánceres de piel no melanoma, en individuos con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad recibieron 200 µg de Se o placebo por vía oral por día durante un promedio de 4.5 años. Este ensayo no previno el cáncer de piel, pero produjo una disminución secundaria significativa del 44% en la incidencia de cáncer de pulmón. Se ha relacionado con la metilación del ADN en modelos celulares y animales y Xiang et al., descubrieron que los tratamientos con Se causaron la desmetilación parcial del ADN del promotor y la reexpresión de GSTP1 en las células de cáncer de próstata. Además, se ha demostrado que la deficiencia de Se causa hipometilación global y metilación del promotor de los genes supresores de tumores p16 y p53. Además, las investigaciones han demostrado que el tratamiento de las células de cáncer de próstata con selenito, una forma inorgánica de ser, puede restablecer la expresión de genes anticancerígenos silenciados por hipermetilación, lo que sugiere que la regulación epigenética por Se puede desempeñar un papel en la prevención del cáncer, y también puede alterar la metilación global del ADN en el hígado. Aunque estos estudios son interesantes, se necesitan más estudios que involucren la influencia epigenética del selenio para apreciar completamente el impacto del selenio en el epigenoma.(25–27)

4.9. Inositol

Se encuentra en ciertos alimentos como la lecitina, el hígado de ternera, el germen de trigo, las nueces, la avena, legumbres, etc. El inositol es el segundo sistema de mensajería, responsable del sistema de señalización metabólico y celular. El mioinositol es una forma de inositol, que afecta algunas enzimas involucradas en el metabolismo energético, la lipogénesis, aumentando la actividad de las proteínas transportadoras de glucosa. Además, el fosfatidil inositol participa en la comunicación transmembrana. El Inositol 1-4-5 trifosfato (IP3) proporciona movilización intracelular de calcio.(28) Los estudios indican que la inactivación epigenética del polifosfato de inositol 4-fosfatasa B (INPP4B), un regulador de la vía de señalización PI3K / AKT en el carcinoma nasofaríngeo (CNF) asociado al virus de Epstein-Bar (VEB), constituye uno de los mecanismos clave para activar la cascada de señalización de PI3K / AKT y desempeñar un papel en la tumorigénesis de CNF.(28)

4.10. Folato

El folato es una vitamina esencial soluble en agua que ocurre naturalmente en alimentos seleccionados, así como en la forma sintética (ácido fólico) utilizada en suplementos y en programas de enriquecimiento de alimentos.(29)

La metilación del ADN es una modificación epigenética crítica para la regulación y el desarrollo del genoma normal. La vitamina folato es una fuente clave del grupo de carbono utilizado para metilar el ADN. Debido a que el desarrollo normal de los mamíferos depende de la metilación del ADN, existe un enorme interés en evaluar el potencial de

cambios en la ingesta de folato para modular la metilación del ADN como un biomarcador para el estado del folato y como un vínculo mecánico para los trastornos del desarrollo y las enfermedades crónicas.(29)

Varios estudios han informado que la ingesta adecuada de folato puede conferir un efecto protector para el riesgo de CCR. Sin embargo, el aumento en la ingesta de folato en muchas poblaciones ha generado algunas preocupaciones sobre los posibles efectos nocivos con respecto al crecimiento tumoral, pero hasta ahora no ha habido informes consistentes de un mayor riesgo de CCR debido a la suplementación con folato. Sin embargo, los estudios en animales han sugerido un efecto modulador de la ingesta de folato dependiendo del momento de la carcinogénesis. Los cambios epigenéticos, incluidas las alteraciones en la metilación del ADN, se han estudiado ampliamente en CCR y se ha demostrado que ocurren en las primeras etapas de la tumorigénesis. En consecuencia, los cambios en la metilación del ADN podrían ser biomarcadores potenciales para el CCR y pueden ser útiles para el diagnóstico temprano, la terapia personalizada o el pronóstico.(30,31)

4.11. Alil mercaptano

Se ha demostrado que los derivados alílicos del ajo inducen la acetilación de histonas en varias células cancerosas humanas. El derivado de alilo más potente con respecto a la inhibición de HDAC es el alil mercaptano, que ejerce sus propiedades anticancerígenas in vitro a través de la hiperacetilación de CDKN1A, que posteriormente aumenta la expresión del gen CDKN1A y promueve la detención del ciclo celular. En estudios preclínicos, los mecanismos de acción informados de los compuestos derivados del ajo para la prevención y el tratamiento del cáncer son mucho más diversos y van desde la inducción de apoptosis y autofagia hasta la inhibición del angiogénesis y la proliferación. Un ensayo aleatorio de alimentación cruzada en humanos demostró que una sola comida de ajo crudo y triturado influye en la expresión de múltiples genes relacionados con la inmunidad y el cáncer, lo que sugiere que la bioactividad del ajo es multifacética. Sin embargo, en un estudio aleatorizado, doble ciego de intervención clínica, siete años de suplementación con ajo no redujeron la incidencia de lesiones gástricas precancerosas o cáncer gástrico en sujetos con alto riesgo de cáncer gástrico. Potencialmente, esto podría explicarse porque el grupo de población ya tenía un alto riesgo de cáncer gástrico, pero la utilidad generalizada de la suplementación con ajo probablemente no podrá utilizarse hasta que los mecanismos de acción se entiendan más completamente.(32)

La creciente necesidad del uso de nutrición personalizada en pacientes está aumentando y se están realizando investigaciones sobre sus posibles efectos.(33)

5. Conclusiones

Con el avance continuo de los cambios en el estilo de vida, es necesario estudiar nuevas moléculas presentes en los alimentos, que pueden usarse potencialmente para la prevención de enfermedades y encontrar nuevos medicamentos que pueden ser cruciales en el tratamiento de distintas enfermedades. Sin embargo, se requiere más investigación para establecer qué papel juegan exactamente los cambios epigenéticos en la mediación de los cambios observados en la expresión de genes y proteínas, y la relevancia de estos cambios para la salud.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Facultad de Salud Pública y al XVIII Seminario Internacional de Salud, Alimentación y Nutrición Humana, a su comité organizador por su esfuerzo colaborativo en la difusión de investigación científica.

Conflictos de Interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que toda la información recopilada en el presente documento es de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de financiación

La financiación de la presente investigación proviene de los mismos autores.

Referencias

1. Sales NMR, Pelegrini PB, Goersch MC. Nutrigenomics: Definitions and advances of this new science. *J Clin Nutr Metab.* 2014;2014.
2. Vahid F, Zand H, Nosrat-Mirshekarlou E, Najafi R, Hekmatdoost A. The role dietary of bioactive compounds on the regulation of histone acetylases and deacetylases: A review. Vol. 562, *Gene Rep.* Elsevier; 2015. p. 8–15.
3. Dennett C. The Future of Nutrigenomics. *Today's Dietit.* 2017;19.
4. Speckmann B, Grune T. Epigenetic effects of selenium and their implications for health. *Epigenetics.* 2015 Feb;10(3):179–90.
5. Atwell LL, Beaver LM, Shannon J, Williams DE, Dashwood RH, Ho E. Epigenetic Regulation by Sulforaphane: Opportunities for Breast and Prostate Cancer Chemoprevention. *Curr Pharmacol Rep.* 2015 Apr;1(2):102–11.
6. Pandey A, Kulkarni YA, Gaikwad AB. Curcumin: The epigenetic therapy. In: *Fruits, Vegetables, and Herbs: Bioactive Foods in Health Promotion.* Elsevier Inc.; 2016. p. 105–19.
7. Boyanapalli SSS, Kong ANT. "Curcumin, the King of Spices": Epigenetic Regulatory Mechanisms in the Prevention of Cancer, Neurological, and Inflammatory Diseases. *Curr Pharmacol Rep.* 2015 Apr;1(2):129–39.
8. Reuter S, Gupta SC, Park B, Goel A, Aggarwal BB. Epigenetic changes induced by curcumin and other natural compounds. *Genes Nutr.* 2011 May;6(2):93–108.
9. Azadand Raghuvir S GK. Epigenetics of Curcumin: A Gifted Dietary Therapeutics Compound. *J Carcinog Mutagen.* 2015;06(01):1–6.
10. Arora I, Sharma M, Tollefsbol TO. Combinatorial epigenetics impact of polyphenols and phytochemicals in cancer prevention and therapy. Vol. 20, *Int J Mol Cell Med.* MDPI AG; 2019.
11. Bag A, Bag N. Tea polyphenols and prevention of epigenetic aberrations in cancer. *J Nat Sci Biol Med.* 2018 Jan;9(1):2–5.
12. Vanden Berghe W. Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: Lifelong remodeling of our epigenomes. *harmacognosy Res.* 2012 Jun;65(6):565–76.
13. Martin SL, Kala R, Tollefsbol TO. Mechanisms for the Inhibition of Colon Cancer Cells by Sulforaphane through Epigenetic Modulation of MicroRNA-21 and Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Down-regulation. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017 Dec;18(1).
14. Kaufman-Szymczyk A, Majewski G, Lubecka-Pietruszewska K, Fabianowska-Majewska K. The role of sulforaphane in epigenetic mechanisms, including interdependence between histone modification and DNA methylation. *Int J Mol Med Sci.* 2015 Dec;16(12):29732–43.
15. Su X, Jiang X, Meng L, Dong X, Shen Y, Xin Y. Anticancer Activity of Sulforaphane: The Epigenetic Mechanisms and the Nrf2 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1–10.
16. Russo GL, Ungaro P. Epigenetic Mechanisms of Quercetin and Other Flavonoids in Cancer Therapy and Prevention. In: *Epigenetics of Cancer Prevention.* Elsevier; 2019. p. 187–202.
17. Alvarez MC, Maso V, Torello CO, Ferro KP, Saad STO. The polyphenol quercetin induces cell death in leukemia by targeting epigenetic regulators of pro-apoptotic genes. *J Clin Epigenet.* 2018 Nov;10(1):139.
18. Carlos-Reyes Á, López-González JS, Meneses-Flores M, Gallardo-Rincón D, Ruíz-García E, Marchat LA, et al. Dietary compounds as epigenetic modulating agents in cancer. *Mol Front J.* 2019;10(MAR).
19. Busch C, Burkard M, Leischner C, Lauer UM, Frank J, Venturelli S. Epigenetic activities of flavonoids in the prevention and treatment of cancer. *J Clin Epigenet.* 2015 Jul;7(1).

20. Silva LBAR, Pinheiro-Castro N, Novaes GM, Pascoal G de FL, Ong TP. Bioactive food compounds, epigenetics and chronic disease prevention: Focus on early-life interventions with polyphenols. *Food Res Int.* 2019 Nov;125.
21. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: Potential therapeutic implications for clinical practice. *J Clin Epigenet.* 2012;4(1).
22. Bishop KS, Xu H, Marlow G. Epigenetic regulation of gene expression induced by butyrate in colorectal cancer: Involvement of microRNA. *Genet Epigenet.* 2017 Jan;9.
23. Terova G, Díaz N, Rimoldi S, Ceccotti C, Gliozheni E, Piferrer F. Effects of Sodium Butyrate Treatment on Histone Modifications and the Expression of Genes Related to Epigenetic Regulatory Mechanisms and Immune Response in European Sea Bass (*Dicentrarchus Labrax*) Fed a Plant-Based Diet. Fernandes JMO, editor. *PLoS One.* 2016 Jul;11(7).
24. Lu H-Y, Somuncu B, Zhu J, Muftuoglu M, Cheng W-H. Selenoproteins and Epigenetic Regulation in Mammals. In: *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics.* Springer International Publishing; 2017. p. 1–15.
25. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics.* 2011 Aug;3(4):503–18.
26. Jabłońska E, Reszka E. Selenium and Epigenetics in Cancer: Focus on DNA Methylation. Vol. 136, *Nat Cancer.* Academic Press Inc.; 2017. 193–234 p.
27. Bermingham EN, Bassett SA, Young W, Roy NC, McNabb WC, Cooney JM, et al. Post-weaning selenium and folate supplementation affects gene and protein expression and global DNA methylation in mice fed high-fat diets. *BMC Med Genomics.* 2013;6.
28. Celik E, Sanlier N. Effects of nutrient and bioactive food components on Alzheimer’s disease and epigenetic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019 Jan;59(1):102–13.
29. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate’s Role. *Adv Nutr.* 2012 Jan;3(1):21–38.
30. Kok DE, Steegenga WT, McKay JA. Folate and epigenetics: Why we should not forget bacterial biosynthesis. *Epigenomics.* 2018 Sep;10(9):1147–50.
31. Lévesque N, Leclerc D, Rozen R. Folate and Epigenetics: Colorectal Cancer Risk and Detection. In: *Br J Cancer.* Springer International Publishing; 2017. p. 1–19.
32. Montgomery M, Srinivasan A. Epigenetic Gene Regulation by Dietary Compounds in Cancer Prevention. *Adv Nutr.* 2019 Nov;10(6):1012–28.
33. Pavlidis C, Patrinos GP, Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom.* 2015 Mar;4:50–3.

Influencia de la dieta en la microbiota intestinal

(Influence of the diet on the intestinal microbiota)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1) *, Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Carla Victoria Sandoval Flores (1), Cristian Alberto Zumárraga Pozo (1), Angie Daniela Beltrán Vera (1)

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

(2) Médico Cirujano. COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo Logroño, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU 60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Se define a la microbiota como el conjunto de microorganismos que conviven en simbiosis en nuestro organismo y que puede ser modificada por la dieta, fármacos, hábitos y cumple funciones de metabolismo e inmunidad. **Objetivo:** identificar la influencia de la dieta en la microbiota intestinal. **Método:** revisión bibliográfica no sistemática en bases de datos PubMed, Elsevier, Redalyc, Scielo, Google Académico, La Referencia, Scopus, WoS, entre otros, que incluyó los términos dieta, nutrición, microbiota intestinal, unidos dichos términos por los conectores booleanos, en idioma inglés y español. **Resultados:** revisión de artículos en relación con el tema y objetivo del presente estudio de revisión bibliográfica que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión. **Discusión:** la microbiota intestinal incluye microorganismos que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y otros que lo hacen de manera transitoria. Muchos de los factores que influyen en su composición son hábitos dietéticos y factores como el agua potable, la calidad y la higiene de los alimentos; y también se verá influenciada por la alimentación que recibe el individuo en cada etapa de su vida. **Conclusión:** la dieta puede producir alteraciones en la microbiota intestinal mediante varios mecanismos, además se establece que cada individuo posee una microbiota única que cumple las mismas funciones fisiológicas y depende de factores como las condiciones de vida, pureza del agua, calidad de higiene de los alimentos, el clima e incluso actividad física.

Palabras clave: dieta, microbiota, enfermedades gastrointestinales, metabolismo, inmunidad

ABSTRACT

Introduction: The microbiota was defined as the set of micro-organisms that coexist in symbiosis in our body and that could be modified by diet, drugs, habits and fulfills functions of metabolism and immunity. **Objective:** To identify the influence of the diet on the intestinal microbiota. **Method:** non-systematic bibliographic review in databases PubMed, Elsevier, Redalyc, Scielo, Google Scholar, La Reference, Scopus, WoS, among others, which included the terms diet, nutrition, intestinal microbiota, joined these terms by the Boolean connectors, in languages such as English and Spanish. **Results:** review of articles in relation to the topic and objective of the present literature review study that fulfilled the inclusion and exclusion criteria. **Discussion:** The intestinal microbiota included microorganisms that permanently colonize the gastrointestinal tract and others that do it temporarily. Many of the factors that influenced in the composition were dietary habits such and factors such as drinking water, the quality and hygiene of food; and it will also be influenced by the food the person receives at each stage of his live. **Conclusion:** The diet could produce alterations in the intestinal microbiota through different mechanisms, it also stablished that each person had a unique microbiota that fulfills the same physiological functions and depends on factors such as living conditions, water purity, food hygiene quality, weather an physical activity.

Keywords: diet, microbiota, gastrointestinal diseases, metabolism, immunity

1. Introducción

La microbiota intestinal constituye un tema amplio de investigación. Se define a la microbiota como el conjunto de microorganismos que conviven de manera simbiótica en nuestro organismo, se localiza en el tracto digestivo y se distribuye a lo largo de este. Existen factores que influyen en su composición como la dieta, fármacos, hábitos y además colabora en funciones como el metabolismo o la inmunidad. (1,2)

Existe una relación entre la dieta y el estado metabólico del huésped. En los últimos años se ha reconocido que la microbiota presenta una correspondencia entre la regulación de la homeostasis del sistema inmune y el metabolismo, este mecanismo puede usarse en la prevención de patologías como la obesidad, enfermedades metabólicas, cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2; además la comprensión de este mecanismo ayudará a establecer un tratamiento adecuado. (3,4) A la dieta también se le atribuye un papel fundamental sobre la microbiota ya que influye en la presencia de prebióticos y probióticos los cuales presentan efectos beneficiosos para el organismo y en procesos como la digestión. (5) También cabe recalcar que cada individuo tiene una comunidad microbiana particular dependiente de su genotipo, microorganismos del entorno, cambios del estilo de vida y la dieta, es decir, que la microbiota se irá modificando desde el nacimiento. (6)

2. Metodología

Diseño: El presente diseño se basó en una revisión bibliográfica no sistémica.

Estrategia de búsqueda: Dentro de los criterios de inclusión se tomaron en cuenta las investigaciones enfocadas en la dieta y su influencia en la microbiota intestinal; y también, se tomaron en cuenta estudios publicados desde el año 2006. Para los criterios de exclusión se tomaron en cuenta aquellos artículos sin resultados explícitos y artículos sin texto disponible. Dentro de los artículos preseleccionados, se realizó un segundo proceso de cernido con aquellos que se enfocaban en temas relevantes de dieta, nutrición y microbiota intestinal.

El proceso de búsqueda de la información se realizó en bases de datos con reconocimiento a nivel mundial, como PubMed, Elsevier, Redalyc, Scielo, Google Académico, La Referencia, Scopus, WoS, entre otros. El periodo de investigación bibliográfica se llevó a cabo en el periodo diciembre 2019- febrero 2020. Se utilizaron además palabras clave en las diversas bases de datos como: dieta, nutrición, microbiota intestinal, unidos por conectores booleanos “and” y “or”, y empleando los distintos términos en singular, plural en dos idiomas de preferencia, inglés y español.

3. Resultados

Selección de estudios: Se contó con diversos métodos de búsqueda en cada una de las bases de datos. De un total de 40 artículos preseleccionados fueron descartados 10 debido a que se repetían o no tenían relación con el objetivo de la investigación, siendo seleccionados 30 artículos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

4. Discusión

Microbiota: se denomina así al conjunto de microorganismos que conviven de manera simbiótica en nuestro organismo y se localizan en el tracto digestivo distribuyéndose a lo largo de este. Existen factores que influyen en su composición como la dieta, fármacos, hábitos y además colabora en funciones como el metabolismo o la inmunidad. (1)

Icaza, M menciona que ya no se denomina a este conjunto de microorganismos como «flora intestinal» ni se consideran simplemente comensales. Los humanos por hospedar una gran cantidad de microorganismos, somos considerados como “superorganismos”. La comunidad de microorganismos vivos que reside en un organismo es denominada como microbiota, y habitan un nicho ecológico establecido, se considera a esta microbiota intestinal humana como una de las comunidades más densamente pobladas en comparación a otras comunidades como por ejemplo las que habitan el suelo o los océanos. En cuanto a los mamíferos, el intestino grueso posee una cifra de microorganismos que se eleva a una cifra mayor incluso que las células humanas, alcanzando valores de 10¹²-10¹⁴.(7)

Por otro lado, Rondón, et al. y Barsain et al., en sus artículos mencionan que el ecosistema microbiano intestinal

posee especies nativas que habitan permanentemente el tracto gastrointestinal, y otras que solo lo hacen de manera transitoria. A este conjunto de microorganismos, genes y metabolitos, se los denomina microbiota, y las alteraciones a la respuesta por parte del hospedero a estos cambios se le ha denominado disbiosis. Existiendo una asociación entre la disbiosis y afecciones como el asma, enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). (8,9)

Morales, Brignardello y Gotteland recalcan que entre las funciones de la microbiota se encuentran funciones metabólicas de la flora entérica que es la encargada de metabolizar sustancias o residuos dietéticos que no pueden ser digeridos. La comunidad microbiana posee genes muy diversos que proporcionan una gran variedad de enzimas y distintas vías bioquímicas. La fermentación de hidratos de carbono que no pueden ser digeridos tiene lugar esencialmente en ciego y colon derecho, el proceso de putrefacción que consiste en el metabolismo anaeróbico de los péptidos y proteínas se produce en segmentos más distales del colon, y también es fuente de ácidos grasos de cadena corta. Sin embargo, el proceso de fermentación también genera una serie de sustancias tóxicas para el hospedero incluyendo amoníaco, aminas, fenoles, tioles e indoles. La función de protección de la microbiota incluye el efecto “barrera” para microorganismos ajenos al ecosistema, es importante para mantener el equilibrio entre las especies de la flora intestinal debido a que la microbiota regula la proliferación de bacterias oportunistas e impide su sobrecrecimiento. Por último, la microbiota presenta funciones tróficas, es decir, puede controlar la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. Este proceso se evidencia mediante un estudio en el cual animales criados en condiciones de asepsia presentan criptas colónicas con una disminución del “turn-over” o regeneración fisiológica de las células epiteliales en comparación con animales control colonizados por flora habitual. Esto demuestra que la interacción de los microorganismos actúa sobre la diferenciación celular del epitelio. (10)

Vázquez C, Jefe del servicio de Endocrinología de la Fundación Jimenez Díaz menciona que el tracto gastrointestinal conecta al individuo con el medio externo. Para que exista una perfecta homeostasis, es necesario que el sistema pueda distinguir claramente entre patógenos y entre microorganismos comensales en simbiosis con el hospedero, esto gracias a los elementos de defensa del organismo. Se reconoce que el sistema inmune de las mucosas presenta tres compartimentos anatómicamente diferenciables siendo estas estructuras organizadas como las placas de Peyer y folículos linfoides, que cumplen una función de inducción; mientras que la lámina propia y el epitelio superficial contienen células maduras y efectoras. Se desconoce el mecanismo por el que se producen anomalías del sistema inmune, pero se mantiene que estas podrían ser producidas por defecto en la interacción de la microbiota con los compartimientos inmunocompetentes de la mucosa. (11)

Solanan, en su artículo plantea que la microbiota está involucrada en la descomposición y bioconversión de los elementos de la dieta y del huésped que nuestro sistema digestivo no es capaz de degradar ni absorber. Los productos finales generados por nuestra microbiota alimentan los enterocitos y apoyan el crecimiento, pero también tienen funciones de señalización que generan respuestas inmunitarias y metabólicas sistémicas. (12)

Guarner menciona que existen procesos asociados a cambios tanto en la composición o función metabólica de la flora intestinal. Algunos patógenos que proliferan pueden superar las especies nativas del tracto intestinal y producir toxinas dando lugar a la aparición de enfermedades diarreicas agudas. Como, por ejemplo, en el caso del Síndrome de intestino irritable se considera que las bacterias desempeñan un papel en su patogenia produciendo síntomas como distensión abdominal y flatulencia. Por otro lado, el uso de antibióticos también puede llevar a una alteración en la constitución de la flora intestinal produciendo como consecuencia la proliferación de especies que resultan ser patógenas, entre estas se encuentran cepas de *Clostridium difficile* que producen toxinas que pueden causar colitis pseudomembranosa. (13)

Según Solares, del Departamento de Inmunología y Fisiología Humana de la Universidad de Oviedo, la composición de la microbiota en el colon de un individuo probablemente está influenciada por una combinación de hábitos dietéticos y otros factores hospedantes no asociados al hospedador. Por ejemplo, la exposición de individuos a microbios capaces de establecer la residencia en el intestino podría depender de la ubicación geográfica, con grandes diferencias esperadas entre individuos que viven en áreas con diferentes niveles de pureza del agua potable y distintos niveles de higiene en la preparación y consumo de alimentos; o con diferentes climas. Otros factores que pueden contribuir al desarrollo de la microbiota intestinal incluyen la colonización inicial después del nacimiento, impulsada por la presencia de nutrientes selectivos en la leche materna; factores genéticos hospedantes que influyen en la secreción de sustancias que facilitan la selección de bacterias específicas; la vigilancia inmunitaria también es un factor que

favorece el crecimiento de algunos grupos de bacterias que se traduce en una cascada de colonización. Otro factor que puede alterar una microbiota establecida es el tratamiento antibiótico, los antibióticos perturban la microbiota existente seleccionando bacterias susceptibles e incluso después del tratamiento el restablecimiento completo de la microbiota puede dar lugar a una composición cambiada. Además, se ha evidenciado que las diferencias en cuanto a actividad física también podrían afectar la composición de la microbiota, aunque no se ha demostrado que el ejercicio moderado disminuya el tiempo de tránsito a través del tracto intestinal se ha visto que niveles de actividad crecientes podrían cambiar otros aspectos intestinales fisiológicos y las condiciones para el crecimiento microbiano. (14–16)

En un informe publicado por Zhao, informa que la microbiota intestinal posee un 57% de variación relacionada con cambios en la dieta, mientras que sólo el 12% estaba relacionado con diferencias genéticas. (17)

Otro estudio indicó que la alteración general en la estructura de la microbiota intestinal en ratones de tipo salvaje y en ratones knock-out fue similar después de una dieta alta en grasas. (10) Estos resultados sugieren fuertemente que la dieta es el factor dominante en la composición de la microbiota intestinal y emerge como un determinante fundamental de la estructura y función de esta. Según una revisión bibliográfica de Zmora, Suez, Elinav, la nutrición representa un nexo entre el huésped y su microbiota que ayuda a la homeostasis o contribuye a la susceptibilidad a enfermedades. (18)

Crawford, et al., demostraron que la microbiota intestinal puede ser modificada un día después de realizar cambios en la dieta y este cambio se puede mantener durante 7 días. (19) Aunque los resultados de los experimentos con animales no pueden extrapolarse directamente a los seres humanos, existen otros experimentos que se describen a continuación. Muchos científicos centraron sus investigaciones en diferentes regiones geográficas donde la gente tiene diferentes tipos de dieta. Por ejemplo, una mayor abundancia de phylum Bacteroidetes, principalmente Prevotella y Xylanibacter, se encontró en niños africanos rurales que generalmente tienen una dieta con bajo contenido de grasa y proteína animal y es de alto contenido en fibra, almidón y vegetales polisacáridos; mientras que un importante exceso de abundancia de Firmicutes como Acetivomaculum y Faecalibacterium, así como las enterobacterias (Shigella y Escherichia), se detectó en los niños europeos que son alimentados con una dieta occidental típica, con casi el doble de la cantidad de calorías que la dieta de los niños africanos. (20)

Otro estudio similar de Sanz, et al., comparó la microbiota intestinal de los japoneses-hawaianos y los caucásicos norteamericanos que tienen una dieta occidental con una gran cantidad de carne roja y rica en grasas a diferencia de nativos africanos, nativos japoneses que conservan una 'nativa' dieta la cual es completamente diferente de la dieta occidental. Ellos encontraron que algunas especies de Lactobacillus, así como aerofaciens Collinsella se enriquecieron en la población de dieta 'nativa' pero especies dentro de géneros Bacteroides y Bifidobacterium fueron más abundantes en la de dieta occidental y que se sospecha están relacionados con alto riesgo de cáncer de colon. (21)

La relación que existe entre la dieta habitual y la composición intestinal de la microbiota se ha investigado utilizando diferentes técnicas. Ramakrishna et al., examinó las diferencias en la microbiota intestinal de los vegetarianos y omnívoros en la India meridional utilizando PCR en tiempo real, que demostró que el grupo de Roseburia-Eubacterium rectale dentro del grupo XIV del Clostridium era perceptiblemente abundante en omnívoros. (22) La reacción en cadena de la polimerasa que desnaturalizaba el análisis de la huella digital del gel del gradiente de la electroforesis (PCR-DGGE) fue utilizada por Haslberger, et al., para revelar que un nivel más alto de Bacteroides y una abundancia más baja del grupo IV del Clostridium, especialmente Faecalibacterium SP. y Ruminococcus SP., estaba presente en los vegetarianos en comparación con los omnívoros. (23)

Sin embargo, Zimmer et al publicaron un estudio contradictorio en el que se detectó una reducción de las abundancias de Escherichia coli, bacteroides spp. y Bifidobacterium spp. y la familia de Enterobacteriaceae en veganos o vegetarianos y se detectó utilizando métodos cultivo dependientes. (24) Un estudio reciente investigó la respuesta de la microbiota intestinal al cambio de dieta a corto plazo, cuando el sujeto consumió una dieta exclusivamente a base de animales, se evidenciaron endobacterias, como Roseburia, E. rectale y bromii Ruminococcus que están involucrados en la utilización de los hidratos de carbono fermentables tuvieron una disminución, mientras que proporciones de tipos AlisBilophila y Bacteroides aumentaron. (25)

La microbiota intestinal de los lactantes también se investigó intensamente. Se cree ampliamente que la microbiota intestinal de los lactantes que consumen leche materna es más diversa que la de los lactantes alimentados con fórmula. La leche materna se ha sugerido por un estudio que proporciona 109 microbios por litro, siendo estos Bifidobacteria,

Lactobacillus y Staphylococcus que ayudan a formar la microbiota infantil. En cuanto a los lactantes que consumen leche de fórmula, su mayor diversidad de la microbiota intestinal contiene en mayor medida Clostridium, Bacteroides, enterobacterias y Enterococcus. (26) Sin embargo, algunos informes sostienen que no habría diferencias significativas cuando la leche de fórmula se complementa con prebióticos como galactooligosacáridos y fructooligosacáridos, que puede promover la colonización de Bifidobacterium y Lactobacillus, con lo que la microbiota intestinal sería similar a la de los lactantes alimentados con leche materna. (27)

Un estudio de modelo de ratón de Rodríguez, et al., mostró que cuando se administra una dieta alta en grasa, los genes implicados en la transducción de la señal, motilidad celular, transporte de membrana, replicación y reparación en Proteobacteria, Bacteroidetes y phyla Firmicutes fueron reguladas, mientras que los genes que participan en el metabolismo de hidratos de carbono, el metabolismo de aminoácidos y el metabolismo de la energía se redujeron. Sin embargo, en los ratones, los genes relacionados con el metabolismo de hidratos de carbono fueron reguladas en una dieta occidental, junto con dos sistemas de fosfotransferasa (PTS) que son genes de codificación de la glucosa y la importación de fructosa y carbohidratos unidos con la mucosa intestinal del huésped, mientras que los genes de Bacteroides sp fueron reguladas con una dieta baja en grasa. (28)

La microbiota intestinal produce una compleja variedad de metabolitos y moléculas de señalización que median las interacciones entre los microbios y el huésped intestinales, y extraintestinal. Como resultado de la modificación en la microbiota intestinal que puede ser causada por una alteración de la dieta, además, se producirán diferentes metabolitos metabólicos que pueden realizar actividades antiinflamatorias o proinflamatorias. (29) Aunque los estudios son limitados, los estudios que han utilizado técnicas clásicas de la galvanoplastia microbiológica para la identificación y la enumeración de bacterias intestinales sugieren que los patrones dietéticos totales y la ingesta de varios nutrientes pueden influir en los patrones generales de la microbiota fecal. Un resumen reciente de los estudios sobre este tema indica que un aumento dietético en la fibra, la pectina, la grasa, o la proteína del cereal afecta la capacidad de diversos grupos bacterianos para prosperar en el intestino, mientras que la ingesta alta en grasas da como resultado un mayor número de anaerobios, y el aumento de la ingesta de proteínas resulta en el aumento de bacterias aeróbicas. (30,31)

5. Conclusiones

En conclusión, se determina que la dieta puede producir alteraciones en la microbiota intestinal de varias formas, teniendo en cuenta también que los cambios en el metabolismo de los microorganismos y su proliferación pueden interferir de forma benéfica o perjudicial sobre el huésped. Además, a pesar de que cada ser humano tiene una microbiota única esta tiene como propósito cumplir las mismas funciones fisiológicas, por ejemplo una buena dieta ayuda a conservar una buena función de protección contra la proliferación de bacterias patógenas, además de controlar desarrollo de las células epiteliales y dependen de factores que están presentes como las condiciones de vida, la pureza del agua, la calidad de higiene en los alimentos, el clima y actividades físicas a pesar de que no se ha demostrado dicha actividad afecte en la disminución del tránsito a través de tracto intestinal.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Facultad de Salud Pública y al XVIII Seminario Internacional de Salud, Alimentación, y Nutrición Humana, a su comité organizador por su esfuerzo colaborativo en la difusión de investigación científica.

Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaran no presentar ningún conflicto de interés en la realización del tema de investigación.

Limitación de responsabilidad

Todos los enfoques mencionados en la presente revisión bibliográfica son de completa responsabilidad de los autores.

Fuentes de apoyo

Propias del grupo de autores de este artículo.

Referencias

1. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The microbiota-gut-brain axis and its great projections. Rev Neurol [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 19 de febrero de 2020];68(3):111-7. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
 2. Moreno M, Valladares J, Halabe J. Microbioma humano. [Internet]. 2020 [citado 20 de julio de 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v61n6/2448-4865-facmed-61-06-7.pdf>
 3. Diéguez Teodoro S, Marcos G, Diana O, Nájera Mariza O. EFECTO DE LA MODULACION DE LA MICROBIOTA EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD [Internet]. [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2018/spn181e.pdf>
 4. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med [Internet]. 8 de abril de 2017 [citado 22 de febrero de 2020];15(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385025/>
 5. Hernández A, Coronel C, Monge M, Quintana H. [Internet]. 2015. [citado 20 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-06/microbiota-probioticos-prebioticos-y-simbioticos/>
 6. Álvarez G, Requena T. Dieta y microbiota. Impacto en la salud.[Internet]. Nutr Hosp. 2018. [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/192459>
 7. Icaza M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad [Internet]. 2013. [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-microbiota-intestinal-salud-enfermedad-articulo-S0375090613001468>
 8. Rondon L, Añez M, Salvatierra A, Teresa R, Heredia M. Probióticos: generalidades.[Internet]. 2015. [citado 20 de junio de 2020];57(6):1470-81. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492015000400006
 9. Basain JM, Valdés M del C, Miyar E, Linares H, Martínez A. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad [Internet]. MEDISAN. 2015 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013
 10. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. Rev Med Chil [Internet]. agosto de 2010 [citado 18 de febrero de 2020];138(8):1020-7. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000800013
 11. Vázquez C. Influencia de la dieta en la Microbiota. [Internet]. 2016 [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.metahit.eu/index.php?id=351>
 12. Salonen A. Impact of Diet on Human Intestinal Microbiota and Health. Annu Rev Food Sci Technol. [Internet]. 2014 [citado 22 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/259585793_Impact_of_Diet_on_Human_Intestinal_Microbiota_and_Health
 13. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad [Internet]. Nutrición Hospitalaria. 2007 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003
 14. Cuervo Coque A. Relación de la dieta con la microbiota intestinal, marcadores de estrés oxidativo y parámetros inmunológicos, en distintos grupos de población. 17 de julio de 2014 [citado 18 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/29075>
 15. Guarner F, Vall D' A. Dieta y Microbiota [Internet]. 2017 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.adenyd.es/wp-content/uploads/2018/02/Reflexiones.-Dieta-y-Microbiota.-F.-Guarner-Copy.pdf>
-

16. Shen TCD. Diet and Gut Microbiota in Health and Disease. En: Nestle Nutrition Institute Workshop Series [Internet]. S. Karger AG; 2017 [citado 22 de febrero de 2020]. p. 117-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346928>
 17. Zhao L, Shen J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare. J Biotechnol [Internet]. septiembre de 2010 [citado 19 de febrero de 2020];149(3):183-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176062>
 18. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. Vol. 16, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nature Publishing Group; 2019. p. 35-56.
 19. Crawford PA, Crowley JR, Sambandam N, Muegge BD, Costello EK, Hamady M, et al. Regulation of myocardial ketone body metabolism by the gut microbiota during nutrient deprivation. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 7 de julio de 2009 [citado 19 de febrero de 2020];106(27):11276-81. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/106/27/11276.short>
 20. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 17 de agosto de 2010 [citado 18 de febrero de 2020];107(33):14691-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930426/>
 21. Sanz Y, Collado M, Dalmau J. Contribución de la microbiota intestinal y del género «Bifidobacterium» a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales [Internet]. Acta pediátrica . 2006 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/628-contribucion-de-la-microbiota-intestinal-y-del-genero-bifidobacterium-a-los-mecanismos-de-defensa-del-huésped-frente-a-patógenos-gastrointestinales#.Xk3k2EZKjIU>
 22. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. diciembre de 2013 [citado 19 de febrero de 2020];28(S4):9-17. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12294>
 23. Zwieler J, Handschur M, Michaelsen A, Irez S, Demel M, Denner EBM, et al. DGGE and real-time PCR analysis of lactic acid bacteria in bacterial communities of the phyllosphere of lettuce. Mol Nutr Food Res [Internet]. mayo de 2008 [citado 19 de febrero de 2020];52(5):614-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398868>
 24. Zimmer J, Lange B, Frick JS, Sauer H, Zimmermann K, Schwiertz A, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. Eur J Clin Nutr [Internet]. enero de 2012 [citado 19 de febrero de 2020];66(1):53-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811294>
 25. Salonen A, Lahti L, Salojärvi J, Holtrop G, Korpela K, Duncan SH, et al. Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. ISME J. 25 de noviembre de 2014;8(11):2218-30.
 26. Moossavi S, Azad MB. Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. Gut Microbes [Internet]. 4 de noviembre de 2019 [citado 19 de febrero de 2020];1-10. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2019.1667722>
 27. Marcos P. Uso de prebióticos y probióticos en las fórmulas lácteas infantiles [Internet]. Nutrición Hospitalaria. 2013 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700013
 28. Rodríguez J, Sobrino O, Marcos A, Collado C. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal? [Internet]. 2013 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700003
 29. Hemarajata P, Versalovic J, Dra Lau L. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. Acta Bioquím Clín Latinoam [Internet]. 2013 [citado 19 de febrero de 2020];47(2):617-45. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53529348019.pdf>
-

30. Press E. Crean un proceso para cultivar bacterias intestinales. 2016 [citado 19 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-crean-proceso-cultivar-bacterias-intestinales-20160506080632.html>
31. Cercenado Mansilla Rafael Cantón Moreno María Luisa Mateos Lindemann María Luisa Mateos Lindemann Sonia Pérez-Castro María Teresa Pérez-Gracia Manuel Rodríguez-Iglesias E, Cercenado Mansilla Rosa del Campo Moreno Teresa Alarcón Cavero Rafael Cantón Moreno Giuseppe ED, Susana Delgado Palacio Rosa del Campo Moreno Manuel Ferrer Martínez A. Microbiota [Internet]. Alarcón T, editor. 2016 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59.pdf>

El futuro de la epigenética: desarrollo de tecnologías y creación de marcadores clínicos predictivos de riesgo materno perinatal

(The future of epigenetics: development of technologies and creation of clinical markers predictive of maternal perinatal risk)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1) * Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Cynthia Johana Navarro Rivadeneira (1), Carla Victoria Sandoval Flores (1)

(1)Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

(2)Médico Cirujano. COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometropolitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La epigenética es el estudio de la interacción entre el genotipo y el fenotipo, descrito por primera vez por Waddington en 1939. Objetivo: Identificar nuevas tecnologías que pronostiquen marcadores clínicos de riesgo materno perinatal con ayuda de la epigenética. Método: Se procedió a realizar búsquedas en todas las bases de datos que a nivel mundial han tomado impacto, entre ellas están Elsevier, WoS, Pubmed, Scielo, Redalyc, entre otros, generando búsqueda con los términos epigenética, marcadores clínicos. Resultados: De un total de 37 artículos preseleccionados, se descartó tres, seleccionando 34 artículos que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión en todo lo que abarca el tema y el objetivo de este trabajo investigativo. Discusión: Existen nuevas líneas de investigación que permiten conocer el epigenoma de cada individuo y como el ambiente influye sobre este. Se están desarrollando biomarcadores epigenéticos que superen las técnicas habituales de diagnóstico para la detección de diversas patologías. Es muy importante seguir en la búsqueda de información, por esto varios países que cuentan con la tecnología adecuada se encuentran realizando estudios de epigenética para su uso posterior en la medicina. Conclusión: La mujer durante el embarazo experimenta una serie de cambios que le predisponen al desarrollo de alguna patología y las investigaciones en ellas se ven limitadas por su condición, pero las enfermedades que resaltan son la diabetes, obesidad y la preeclampsia donde la epigenética ha demostrado que suceden cambios en genes específicos.

Palabras clave: epigenética, genoma humano, biomarcadores

ABSTRACT

Introduction: Epigenetics is the study of the interaction between genotype and phenotype, first described by Waddington in 1939. Objective: To identify new technologies that predict clinical markers of perinatal maternal risk with the help of epigenetics. Method: We searched all the databases that have had an impact worldwide, including Elsevier, WoS, Pubmed, Scielo, Redalyc, among others, generating a search with the terms epigenetic, clinical markers. Results: Of a total of 37 preselected articles, three were discarded, selecting 34 articles that met the inclusion / exclusion criteria in all that covers the topic and objective of this research work. Discussion: There are new lines of research that allow to know the epigenome of each individual and how the environment interact on it. Epigenetic biomarkers that exceed the usual diagnostic techniques on different pathologies are being developed. It is very important to continue in the search for information, for this reason several countries that have the appropriate technology are conducting epigenetic studies for later use in medicine. Conclusion: The woman during pregnancy experiences a series of changes that predispose her to the development of some pathology and the research in them is limited by her condition, but the diseases that stand out are diabetes, obesity and preeclampsia where epigenetics has shown that changes in specific genes occur.

Keywords: epigenetic, human genome, biomarkers

1. Introducción

La epigenética estudia complejos procesos que existen entre el genotipo y el fenotipo, explicando por qué algunos organismos vivos expresan unos genes y silencian otros; descrito por primera vez por Waddington en 1939. Antes de que tome relevancia el término epigenética, se tomaba en cuenta que la relación entre los genes y el ambiente se producía por un determinismo genético que también plantea que nuestras características dependen completamente de nuestros genes. Waddington trató de demostrar que ambas disciplinas están ligadas y son necesarias para explicar el desarrollo desde el genotipo hasta la expresión de su fenotipo.(1)

El epigenoma no es estático, éste está influenciado por factores tanto internos como externos, se han implementado nuevos modelos que tratan de explicar el desarrollo humano donde se plantean además que el ambiente al que está expuesta una mujer embarazada interviene en su descendencia y que incluso este puede tener un impacto transgeneracional.(2)

En la actualidad se requieren nuevas técnicas que permitan identificar individuos con riesgo de desarrollar alguna enfermedad, al momento existen indicadores clínicos como técnicas de imagen y biomarcadores que presentan algunas limitaciones. Por esta razón también se han desarrollado biomarcadores epigenéticos que han demostrado superar las técnicas de diagnóstico habituales y se espera que con el tiempo se incorporen a los estudios de rutina en diferentes áreas de la medicina.(3)

2. Metodología

Diseño: El presente diseño se basó en una revisión que no cumple criterios meta analíticos.

Estrategia de búsqueda: En cuanto a criterios de inclusión, en esta investigación se marcó más interés en aquellos trabajos que mencionaban la epigenética influencia en el desarrollo de nuevas tecnologías para el desarrollo de marcadores clínicos predictivos de riesgo materno perinatal; los artículos publicados desde el año 2010, fueron los escogidos, destacando que solo se incluyeron artículos originales. A diferencia de los criterios de exclusión, los cuales se basaron en aquellos artículos que contaban con más variedades que no iban de acuerdo al tema, investigaciones que no poseían resultados e incluso artículos donde el texto no estaba disponible. Al preseleccionar los artículos, se hizo una búsqueda más amplia para apartar aquellos que se centraban en temas relevantes de epigenética, tecnología epigenética, marcadores clínicos predictivos, todo ello relacionado con riesgo materno perinatal, logrando conseguir artículos originales de relevancia, que, en su gran mayoría fueron experimentales.

Se procedió a realizar búsquedas en todas las bases de datos que a nivel mundial han tomado impacto, entre ellas están Elsevier, WoS, Pubmed, Scielo, Redalyc, entre otros, generando búsqueda con los términos epigenética, marcadores clínicos. Se realizó la búsqueda durante el tiempo transcurrido entre diciembre 2019- febrero 2020. El método de búsqueda consistió en utilizar como palabras clave en las diversas bases de datos: epigenética, marcadores clínicos predicativos, con la ayuda de conectores entre ellos “and” y “or”, haciéndolo en singular y en plural; que los descriptores estén presentes en el resumen, título del artículo y, si la base de datos lo presenta, en palabras clave, estas palabras claves se buscaron en idioma español e inglés.

3. Resultados

Selección de estudios: Como se sabe que en cada base de datos las búsquedas son distintas se hizo de manera diferente en cada uno, y de los 37 artículos preseleccionados, descartamos 3, pues los mismos no cumplían con los requerimientos de nuestra investigación, quedando así 34 artículos que si cumplían con los criterios inclusión que se había considerado.

4. Discusión

Epigenética: Estudia los complejos procesos que median entre el genotipo y el fenotipo, explicando por qué algunos organismos vivos expresan unos genes y silencian otros, fue descrito por primera vez por Waddington en 1939. (1) Una de las características del epigenoma es que no es estático por lo tanto puede modificarse, y es diferente en los distintos tejidos y células del organismo.(4) Al ocurrir modificaciones epigenéticas serán transmisibles de una

generación a otra, es decir la descendencia portará los caracteres adquiridos por influencia tanto del ambiente como genéticamente.(5)

Marcador clínico: Es una molécula biológica que podemos encontrar en la sangre, líquidos o tejidos que componen el cuerpo humano y ayuda como signo al verificar si está cursando por un proceso normal o anormal de alguna enfermedad. Puede servir además de eso para comprobar cómo responde el cuerpo a algún tratamiento que se esté realizando contra alguna patología. Es también llamado marcador molecular, biomarcador o molécula distintiva. (6)

Factor de riesgo materno perinatal: Es cualquier rasgo, característica o exposición de una mujer embarazada que aumente la probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión perinatal, entre los factores de riesgo materno perinatales cabe citar obesidad, hipertensión, diabetes, pielonefritis, entre otros.(7)

Montealegre y Páez, en su artículo mencionan que a diario se amplían las investigaciones en el ámbito de salud, y que estas a la vez son herramientas que ayudan a mejorar la calidad vida de todas las personas actualmente, con los avances hechos en esta rama, se reconoce que existe una asociación de los estímulos extranucleares, extracelulares, ambientales y sociales en la modulación de los genes, siendo una parte fundamental en el estudio de las enfermedades que se exteriorizan durante el desarrollo precoz en asociación con eventos prenatales. Esto ha llevado a averiguar si existe mecanismos epigenéticos involucrados, buscando medidas de prevención y tratamientos a futuras enfermedades.(8)

La revista de genética médica, señala que para poder analizar los marcadores clínicos debemos garantizar que las muestras estén perfectamente tomadas para un análisis sin errores, este es uno de los pasos más importantes y fundamentales, esto demanda un aislamiento eficiente y de alta calidad, tanto de la cromatina, histonas y ácidos nucleicos. Las muestras deben ser de un tamaño considerable, es decir, muestras grandes, que indiquen la zona que puede estar con alguna patología y la zona que se encuentra sana o sin presencia de esta, con lo cual se podría estudiar las células sanas para poder interponerse en las que tienen patología y revertir el proceso y evitar la enfermedad. Es necesario tener una tecnología de punta, que en el país no se dispone de manera fácil, por lo cual resulta ser una limitación muy grande, como por ejemplo, al analizar una muestra dependerá de que queremos observar, entonces se procederá, si se requiere analizar la metilación del ADN un tratamiento con bisulfito y si se requiere análisis del microADN circulante se procederá primero a un aislamiento y posterior una separación de exosomas.(9)

Casanello, Krause, Castro y Uauy, indican en su artículo que la metilación del ADN es el principal marcador clínico que se puede evidenciar, este generalmente actúa silenciando genes mediante la agregación de un grupo metilo en el nucleótido de citosina que acompaña al de guanosina, que se encuentran en las regiones promotoras de el gen que vaya a ser modificado, por lo tanto las distintas enfermedades que aparecen en madres en etapa perinatal están relacionadas con estas mutaciones que van a cambiar el patrón de expresión del gen.(10)

Paul Cordero, en su revisión refiere que los seres humanos según la etapa de vida en la que se encuentren, pueden sufrir de alteraciones en su epigenoma, pese a que puede darse en cualquier momento hay periodos en los cuales estos tienen más tendencia a incrementarse como es en el caso de la mujer embarazada, ya que se ve invadida por muchos cambios donde hay rápido y continua división celular lo que predispone a que el ADN este expuesto a cambios, interaccionar con el ambiente, hormonas, nutrientes, entre otras presentes en el contexto intrauterino. Realizar estudios en mujeres embarazadas ha sido complicado debido a que la ética nos limita, pues el personal de salud no acepta realizar intervenciones que no se sepa con certeza y seguridad si van a resultar beneficiosas en esta etapa; y por otro lado resulta demoroso ya que para estos estudios se los debe llevar a largo plazo.(11)

Taucher Castillo, describe en su revisión, los riesgos en madres que cursan el periodo perinatal van a depender de muchos factores como son el peso, la altura, el número de embarazos o abortos anteriores, uso de anticonceptivos, historial de operaciones, edad, enfermedades previas, sangrados vaginales, accidentes, uso de anestesia, duración del parto, uso de fórceps, estrés, ansiedad, depresión, relación con la pareja, entre muchos más, a los cuales debemos prestar mucha atención y enfocarse en aquellos que merecen más atención. Algo favorable según estudios epigenéticos es la lactancia materna que ayuda en el desarrollo de la microbiota materna y microbiota neonatal, por ello es de interés para los equipos de salud perinatal que, quienes realicen este control sean profesionales capacitados en perinatología para el beneficio del binomio madre hijo y con ello de futuras generaciones, ya que se convierten en un ser privilegiado que tiene una posición de asesor para la protección contra dichas alteraciones epigenéticas,(12) mientras que Kekliklián y Coronel por su parte comentan que existen factores a prestar más

atención para su identificación y en el mejor de los casos su eliminación antes de que las mismas realicen cambios epigenéticos y generen consecuencias patológicas. Algunos autores mencionan en sus estudios que los cambios en los mecanismos epigenéticos que se producen en el embarazo, ocurren siempre y cuando el ambiente intrauterino sea desfavorable, y estos factores son: determinantes sociales vulnerables, el estrés materno, la desnutrición, el uso de sustancias psicotrópicas como drogas, la violencia, la exposición a hormonas debido a los cambios endocrinos, la hipoxia como también las enfermedades que la madre.(13)

Martínez y Miranda en otra importante investigación (14,15) denota que se han desarrollado nuevas formas de inserción de la epigenética en este arduo estudio como la demostración de la correlación nutricional materna con la metilación de ADN, con la modificación de ARN e histonas, asociándose al desarrollo de obesidad y diabetes; al igual, la interacción del eje intestino cerebro puede llegar a verse afectado dando paso a otras enfermedades psíquicas como depresión, ansiedad siendo que el 10% de las enfermedades crónicas pueden deberse a factores epigenéticos.

En un reporte de gastroenterólogos también se menciona a la diabetes pues es uno de los problemas a los que también se ven afectadas las madres en su periodo de embarazo y perinatal, estudios epigenéticos han demostrado cuales son los genes que sufren cambios ante esta patología, tomando en cuenta que aún no se han comprobado todos los genes que están involucrados, dos de ellos son el gen SLC2A4 y el gen ABCC8, el primero por deficiencias calóricas que codifica la proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina, es decir el GLUT4 y el segundo que promueve la liberación de la insulina a partir de células beta pancreáticas.(16)

La revisión de Milagro y Martínez, en cuanto a la obesidad, estudios han dado a conocer que esto se centra más en la alimentación de la madre tanto en la gestación como en la etapa de lactancia, e incluso el estrés, que también resulta de la metilación del ADN promotor del receptor de glucocorticoides, que es clave pues regula la adiposidad corporal, que mayormente se enfoca en la zona visceral, secundario a estrés materno, bajo cuidado infantil posparto o también abuso infantil, por lo tanto estas personas tienen mayor respuesta al estrés que puede presentarse de manera física o psíquica.(17) Acotando con ello otro estudio epigenómico en personas obesas aborda que se identifican células con sitios de ADN metilado que se asocia a esta patología y que después de someterse a una dieta, ejercicio físico o una combinación de ambos, estos estudios siguen siendo los mismos sin generar ningún cambio ni reversión; contrariando con las mujeres embarazadas normo peso que tras terminar esta etapa pueden retomar sus medidas iniciales.(18)

Para Adrián C., Una de las complicaciones obstétricas que suelen presentarse muy seguido es la preeclampsia, la misma que puede darse de dos maneras: sintomática y no sintomática, esto resulta al producirse modificaciones de la cromatina epigenética placentaria en particular la acetilación de las histonas y la metilación del ADN. Por lo tanto al existir un ambiente intrauterino alterado, el crecimiento fetal también se verá alterado, generándose cambios en la estructura de la cromatina, alterando la unión de los factores de la transcripción y así puede dar como resultado daño vascular que puede terminar en hipoxia, ocasionando daños potencialmente mortales y de emergencia.(19)

Algunos artículos (20–22) mencionan que el maltrato materno produce en los niños una respuesta alterada al estrés, esto se debe a fallas en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) encontrándose que esta alteración se debe a metilación del gen NR3C1, siendo este sensible al estado anímico de las madres en periodo prenatal. Tanto las madres como sus productos son susceptibles al mínimo cambio en su comportamiento natural y uno de esos cambios drásticos es el tener dentro de su cuerpo la presencia de un ser y tras el nacimiento, la ausencia del mismo, a lo cual su organismo le va a resultar algo extraño y puede generarse depresión.

La carta al editor de Landires y Núñez señala que es muy curioso entender que la mayoría de las células con sus expresiones son heredadas de generación en generación, sin embargo, las células de la memoria son independientes de cada individuo es decir no son heredadas de ninguno de nuestro antepasados; el conocimiento de las nuevas líneas de investigación en epigenética avanzan de forma rápida y brindan esperanza para tratar posteriormente enfermedades de origen genético y entender cómo se involucra el ambiente en el desarrollo de las mismas.(23)

Varios artículos (18,24) refieren que de la mano con el periodo prenatal existe correlación que eventos post-natales pueden influir en el desarrollo de enfermedades a edades precoces y a la exacerbación de enfermedades crónicas en la vida adulta. La calidad de vida y un mal desarrollo del vínculo materno se han asociado a un aumento de la respuesta endocrina en la vida adulta como alteraciones a las respuestas de estímulos estresantes, lo que concuerda con las observaciones en animales. Según Casanello, et al., la epigenética actualmente es una ciencia que avanza

despacio, la observación de los cambios genéticos por estrés ambiental externo a la célula, como el desarrollo de biomarcadores prenatales para la detección de enfermedades es aún el paso a seguir dando. Este nuevo desafío nos plantea la creación de nuevos avances cibernéticos y metodológicos.(18)

Una revisión bibliográfica refiere que está claro que existen muchos riesgos a los que nos enfrentamos a diario al padecer o no alguna enfermedad y una mujer en edad fértil, embarazada o puérpera también los tendrá, y estos pueden ser diferentes ya que cada una de ellas es un ser humano distinto; estudios realizados en diversos lugares demostraron que pese a si la madre tiene o no una buena nutrición, el organismo del nuevo ser, se prepara para enfrentarse a un entorno nutricional adverso al que tiene intrauterino, adicional a que si la madre padeció hambruna posteriormente pueden desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes y dislipidemias.(25)

Se han evidenciado cuatro etapas muy significativas en las cuales se puede realizar acciones para producir cambios epigenéticos: en el periodo de fertilización y la formación del blastocisto, durante la gastrulación, en la organogénesis fetal y nacimiento de producto y también las intervenciones que se realizan en todo el proceso.(13)

Penchaszadeh menciona que algunos de los adelantos recientes en epigenética incluyen el conocimiento de toda la expresión genética del individuo, que la cromatina es el receptor de todos los estímulos e influencias ambientales que tienden a producir cambios en el ADN dentro de los cuales también incluyen la transcripción, reparación y replicación; las histonas que tienen capacidad de leer las modificaciones epigenéticas ya realizadas en la cromatina y pueden incorporarlas o borrarlas del genoma y también que estos mecanismos epigenéticos pueden ser reprogramados, por lo cual es importante realizar estudios certeros sin tendencia a la equivocación. Se ha creado un mapa del epigenoma lo cual resulta beneficioso para poder realizar estudios más rápidos ya conociendo bien como es una célula en un estado natural sin presentar alteraciones, y al tener por otro lado una célula con alteraciones que da paso al desarrollo de alguna enfermedad.(26)

Pata Aldhous, Hor y Reynolds, una buena dieta, es decir equilibrada de acuerdo a las características propias de cada individuo durante la etapa del embarazo, es imprescindible tanto para el producto como para la madre. Por otro lado, también se sugiere que la nutrición paterna también podría tener un efecto que produzcan cambios epigenéticos en la esperma que repercutan en futuras generaciones.(27) Cordero también concuerda que al saber que somos el resultado de lo que comemos y de lo que comieron nuestras madres, el peso adecuado, la dieta y los estilos de vida saludables, en las etapas del embarazo y la lactancia favorecerán para un correcto desarrollo de la descendencia.(11)

La revisión bibliográfica de Milagro y Martínez (28) alude que el futuro de la epigenética es muy impreciso pero a ciencia cierta traerá muchos beneficios para la salud de toda la población en general y con especial énfasis en las mujeres embarazadas. Una base fundamental resultará la nutriepigenética debido a que la nutrición siempre debe ser personalizada, y al demostrar alguno de los cambios epigenéticos que pueden ocurrir se podrán implementar tratamientos dietéticos (dieta epigenética), retrasando o interviniendo en dichos cambios y evitando el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Para Sun, et al., otra de las bases de la epigenética va a ser la farmacoepigénica, para intervenir con tratamientos farmacológicos personalizados, sin embargo llevara más tiempo al tener que comprobar la respuesta a los mismos y demostrar que se revierten las modificaciones epigenéticas que ya se hayan producido.(29)

Mas, Thu, Maluf en su artículo plantean que en un futuro se pretenden realizar trasplantes de órganos que hayan desarrollado alguna patología después de realizar estudios a sus donantes para asegurar que su epigenoma no se encuentre alterado, con el fin de que el huésped no reaccione y rechace los mismos.(30) La Red de Excelencia de Epigenoma menciona que en el caso de que el paciente necesite de un órgano nuevo gracias a la epigenética y a su combinación el uso de células madre del organismo se puede conseguir que las mismas proliferen y se desarrollen. Algunas células tienen los genomas cerrados en ciertas regiones y al poder intervenir en estos se podrá lograr su diferenciación ya que el ADN siempre está abierto a recibir y ejecutar órdenes pese a que sean manipulaciones. Esto suena muy interesante pero aun cuesta descifrar como lograr que las células ejecuten estas instrucciones, más aun hablando de ética, equipo técnico y práctico e incluso la financiación de esto.(31)

Para Alonso, et al., entre las recomendaciones encontradas en diferentes artículos científicos que se han ido revisando se menciona que los estudios epigenéticos se los podría realizar a madres que desean un embarazo, puesto que esto también sería beneficioso y los resultados que se arrojarían ayudarían a relacionar la prevalencia de la presencia o no de ciertas patologías siendo así, prueba diagnóstica relevante cuando esta muestra algún patrón predictor, moderada

cuando la muestra resulta poco consistente y baja cuando la misma es incierta, por lo tanto en las primeras se podría intervenir un cierto tiempo antes de que la paciente entre en etapa de embarazo, mejorando las probabilidades tanto para ella como para la del producto. Por lo tanto aún siguen abundando distintas líneas de investigación que avanzan rápidamente en la búsqueda de respuestas en especial en aquellos países donde tanto la tecnología da pasos agigantados y con ello la medicina, brindando la esperanza al personal de salud de que la epigenética es el futuro para tratar enfermedades que se presentan por cambios genéticos o ambientales.(32)

Como se puede percibir realizar estudios de epigenética no resulta tan sencillo como parece, todo lo que se ha logrado hasta el día de hoy resulta del esfuerzo tan arduo y constante que tienen las personas para buscar el bien de la sociedad, minimizando los factores de riesgo que puedan cursar a lo largo del desarrollo de una patología, debido a que si una persona se encuentra con alguna patología no solo repercute en ella si no en su entorno, es muy importante seguir avanzando en la búsqueda de información, que si bien es cierto toma tiempo y conlleva mucha voluntad, ganas, energía, entre otras cosas; nuestro país no resulta ser uno de los primeros en generar investigaciones, por características como son la falta de financiamiento, la falta de laboratorios bien equipados, los instrumentos y recursos y lo más importante la población para realizar estos estudios, que muchas veces por miedo al que pasara no se atreven y como ya se lo mencionó anteriormente es un tema de ética médica con lo cual no se puede jugar fácilmente, sin embargo actualmente los centros más nombrados en Ecuador son El Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública Dr. Leopoldo Izquieta Pérez (INSPI) y el Centro de Investigación de Genética y Genómica (CIGG) de la Universidad Tecnológica Equinoccial (UTE), donde este último es el primer laboratorio del país dedicado al estudio de genes y genomas del ADN de los ecuatorianos.(33)

Es por eso que los países como son Estados Unidos, España, Alemania, Corea del Sur, entre otros, que cuentan con mucha más tecnología ya han realizado estudios de epigenética cuyos resultados hacemos uso en medicina, son el Programa del Mapa Epigenómico que los Institutos Nacionales de Salud (NIH, según sus siglas en inglés) de Estados Unidos, el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), International Human Epigenome Consortium (IHEC) y el que más se destaca en realizar estas investigaciones es el proyecto BLUEPRINT, que menciona que el genoma es el hardware y el epigenoma es el software en una programación. Con la información que hasta el día de hoy se tiene la cual es muy impactante para proceder a realizar un tratamiento o intervención en general, al pensar que no se pueden realizar estos estudios en un laboratorio convencional, lo que se pretende es diseñar unos kits que aporten a generar resultados fiables al tener algún predictor de enfermedad, en especial en las personas que son prioridad como son las madres en etapa perinatal.(34)

5. Conclusiones

Con el paso de los años la medicina ha ido avanzando como también lo ha hecho la tecnología, el poder actual de la epigenética, nos da pautas para tener una explicación del porqué ocurren un sin número de patologías; el poder enfocarse en evaluar los riesgos materno perinatales es de gran ayuda, al demostrar qué marcadores clínicos están o no presentes. Para realizar estas investigaciones es necesario tener tecnología de punta que no se puede encontrar en cualquier lugar, si no en países del primer mundo pues las muestras, también deben tener un protocolo que cumplir, la metilación del ADN es el principal marcador clínico con el que se realizan las investigaciones. La mujer, se ve mucho más comprometida en la etapa de embarazo ya que experimenta una serie de cambios que le predisponen al desarrollo de alguna patología, las investigaciones en ellas se ven limitadas por el mismo hecho de tener una vida formándose dentro de ellas, pero las enfermedades que resaltan son la diabetes, obesidad y la preeclampsia donde la epigenética ha demostrado que suceden cambios en genes específicos. El objetivo que se busca conseguir es detectar de manera más temprana con ayuda de tecnología adecuada, marcadores clínicos que alerten a prestar más atención antes de que se produzca algún daño para la madre y por consiguiente lograr que sea una etapa plena para la mujer y el producto.

Agradecimientos

Todo agradecimiento se lo debemos a la Facultad de Salud Pública, de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, al realizar el XVIII Seminario Internacional de Salud, Alimentación, y Nutrición Humana, a la vez al comité organizador, por todo el esfuerzo en la difusión de investigación científica.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Limitación de responsabilidad

Todos los enfoques mencionados en la presenta revisión bibliográfica son de completa responsabilidad de los autores.

Fuentes de apoyo

Propias del grupo de autores de este artículo.

Referencias

1. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Revista Medica de Chile [Internet]. marzo de 2010 [citado 16 de febrero de 2020];138(3):366-72. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000300018
2. Casanova AR. Epigenética y desarrollo humano [Internet]. La Habana; 2013 [citado 16 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.cbioetica.org/revista/133/133-1525.pdf>
3. Andersen AM, Dogan M V., Beach SRH, Philibert RA. Current and future prospects for epigenetic biomarkers of substance use disorders. Genes (Basel) [Internet]. 14 de octubre de 2015 [citado 16 de febrero de 2020];6(4):991-1022. Disponible en: https://genotipia.com/revista_gm/biomarcadores-epigeneticos/
4. Teherán M. EPIGENÉTICA UN MUNDO DE CAMBIOS Y MODIFICACIONES | Teherán Suárez | SALUD EN MOVIMIENTO [Internet]. Revista Salud en Movimiento. 2017 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://publicaciones.unisimonbolivar.edu.co/rdigital/ojs/index.php/saludmov/article/view/1627/1503>
5. Anastasiadi D, Esteve-Codina A, Piferrer F. Consistent inverse correlation between DNA methylation of the first intron and gene expression across tissues and species. Epigenetics Chromatin [Internet]. 29 de diciembre de 2018 [citado 19 de febrero de 2020];11(1):37. Disponible en: <https://epigeneticsandchromatin.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13072-018-0205-1>
6. Definición de marcador biológico- Diccionario de cáncer- National Cancer Institute [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/marcador-biologico>
7. Artal R. Factores de riesgo para complicaciones durante el embarazo- Ginecología y obstetricia- Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD. 2017 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/ginecología-y-obstetricia/embarazo-de-alto-riesgo/factores-de-riesgo-para-complicaciones-durante-el-embarazo>
8. Montealegre L. Investigación en salud materno-perinatal. Rev Salud Bosque [Internet]. 2017 [citado 19 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://revistasaludbosque.unbosque.edu.co/article/view/2189/1719>
9. García J, Pérez G, Beltrán J. Biomarcadores epigenéticos: hacia su implantación en la rutina clínica. En: GENÉTICA MÉDICA Y GENÓMICA [Internet]. 2018 [citado 19 de febrero de 2020]. p. 45. Disponible en: www.revistageneticamedica.com
10. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodriguez JA, Uauy R. Fetal programming of chronic diseases: Current concepts and epigenetics. Rev Chil Pediatr [Internet]. 1 de junio de 2015 [citado 19 de febrero de 2020];86(3):135-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-pediatria-219-articulo-programacion-fetal-enfermedades-cronicas-conceptos-S0370410615000698?referer=buscador>
11. Cordero P. Obesidad, nutrición perinatal y epigenética [Internet]. Revista Matronas. 2014 [citado 17 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/matronas/articulo/30/obesidad-nutricion-perinatal-y-epigenetica/>

12. Castillo Taucher S. Consideraciones sobre epigenética perinatal. *Bol Hosp Viña del Mar*. 2015;19-22.
 13. Kekliklián R, Coronel A. Microbioma y Epigenética en Perinatología: 1000 días que pueden cambiar destinos [Internet]. [citado 17 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/images/1000diasmicrobiomaepigenetica.pdf>
 14. Martínez A, Martínez O. Nutrición y obesidad: Aplicaciones “ómicas” [Internet]. 2017 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/484>
 15. Miranda V. Relación entre microbiota intestinal, epigenética y exposoma en la salud materno infantil [Internet]. *Revista Cubana de Pediatría*. 2019 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v91n2/1561-3119-ped-91-02-e786.pdf>
 16. Sun X, Li P, Yang X, Li W, Qiu X, Zhu S. From genetics and epigenetics to the future of precision treatment for obesity. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 19 de febrero de 2020];5(4):266-70. Disponible en: <http://academic.oup.com/gastro/article/5/4/266/4563648>
 17. Milagro F, Martínez A. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones [Internet]. 2013 [citado 19 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.revistasoched.cl/3-2013/3-2013.pdf#page=22>
 18. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 17 de febrero de 2020];87(5):335-42. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-pediatria-219-articulo-epigenetica-obesidad-S037041061630122X?referer=buscador>
 19. Eddy AC, Chapman H, George EM. Acute Hypoxia and Chronic Ischemia Induce Differential Total Changes in Placental Epigenetic Modifications. *Reprod Sci* [Internet]. 17 de junio de 2019 [citado 19 de febrero de 2020];26(6):766-73. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719118799193>
 20. Parra-Ruiz C, Prado G, Cerda D, Fernández J, Mallea C, Pardo V, et al. Obesidad parental y modificaciones epigenéticas en la descendencia. *Rev Chil Nutr* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 6 de enero de 2020];46(6):792-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182019000600792&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 21. Girchenko P, Lahti J, Czamara D, Knight AK, Jones MJ, Suarez A, et al. Associations between maternal risk factors of adverse pregnancy and birth outcomes and the offspring epigenetic clock of gestational age at birth. *Clin Epigenetics* [Internet]. 8 de diciembre de 2017 [citado 19 de febrero de 2020];9(1):49. Disponible en: <http://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-017-0349-z>
 22. Reid MA, Dai Z, Locasale JW. The impact of cellular metabolism on chromatin dynamics and epigenetics. Vol. 19, *Nature Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 1298-306.
 23. Landires I, Núñez-Samudio V. Epigenetics, memory, and inheritance [Internet]. Vol. 34, *Neurología*. Spanish Society of Neurology; 2019 mar [citado 17 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-epigenetica-memoria-herencia-S0213485317301597?referer=buscador>
 24. Chandak GR, Silver MJ, Saffari A, Lillycrop KA, Shrestha S, Sahariah SA, et al. Protocol for the EMPHASIS study; epigenetic mechanisms linking maternal pre-conceptional nutrition and children’s health in India and Sub-Saharan Africa. *BMC Nutr*. diciembre de 2017;3(1).
 25. Marín. Marvelis de la Rosa, Ledea L, Ferrera Y, Laffita A. EPIGENETICA, DESARROLLO INTRAUTERINO Y SINDROME METABOLICO. REVISION BIBLIOGRAFICA. *Morfovirtual 2018* [Internet]. 2018 [citado 17 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/viewPaper/277/580>
 26. Penchaszadeh V. Mecanismos Epigenéticos y Mecanismos Epigenéticos y Programación Fetal [Internet]. 2018 [citado 17 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2018/DOHAD/DO01-DOHAD-Oport_en_etapas_criticas-Penchaszadeh.pdf
 27. Aldhous MC, Hor K, Reynolds RM. Epigenetics and Diet in Pregnancy. En: *Handbook of Nutrition and Pregnancy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 19 de junio de 2019]. p. 163-81. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-90988-2_9
-

28. Fermín M, Martínez A. La nutrición personalizada a través de la epigenética . Mediterráneo económico [Internet]. 2008 [citado 17 de febrero de 2020];(13):43-54. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5207084>
29. Sun X, Li P, Yang X, Li W, Qiu X, Zhu S. From genetics and epigenetics to the future of precision treatment for obesity. Gastroenterol Rep [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 17 de febrero de 2020];5(4):266-70. Disponible en: <http://academic.oup.com/gastro/article/5/4/266/4563648>
30. Mas VR, Le TH, Maluf DG. Epigenetics in Kidney Transplantation. Transplantation [Internet]. enero de 2016 [citado 17 de febrero de 2020];100(1):23-38. Disponible en: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-201601000-00011>
31. Epigenética. La epigenética y el futuro de las células madre [Internet]. Epigenética. [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://epigenome.eu/es/2,8,613.html>
32. Alonso-Cerezo MC, Calero Ruiz M, Chantada-Abal V, de la Fuente-Hernández LA, García-Cobaleda I, García-Ochoa C, et al. Recommendations regarding the genetic and immunological study of reproductive dysfunction. Med Clin (Barc) [Internet]. 22 de agosto de 2018 [citado 18 de febrero de 2020];151(4):161.e1-161.e12. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-recomendaciones-el-estudio-genetico-e-S0025775318301477?referer=buscador>
33. Veletanga J. La UTE tiene el primer Centro de Investigación de Genética y Genómica [Internet]. Edición médica. 2016 [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/gestion/ute-presenta-nuevo-centro-de-investigaci-n-de-gen-tica-y-gen-mica-89057>
34. López Á. LA SALA DE MÁQUINAS DEL GENOMA [Internet]. Madrid; 2015 [citado 18 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.irbbarcelona.org/sites/default/files/news/2015/02/2015_02_19_elmundo_epigenetica_fazorin.pdf

Informe de caso. Quiste dermoide en la fontanela anterior.

(Case report. dermoid cyst in the anterior fontanel)

Lisvette Ochoa Gómez¹, Olga Lidia Rodríguez Infanzón¹, Walquiris Concepción Parra², Leonardo Camejo Roviralta², Gisela Eduarda Feria Díaz², Ana Laura Rodríguez Rodríguez³.

¹ Servicio de Imagenología. Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin. Avenida Lenin. Holguín. Cuba CP: 80100.

² Carrera de Medicina. Facultad de Salud Pública. ESPOCH. Riobamba. Ecuador.

³ Carrera de Medicina Universidad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.

Autor de correspondencia: Walquiris Concepción Parra. Carrera de Medicina. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo Panamericana Sur Km1 ½. CP: EC060155.: Riobamba. Chimborazo. Ecuador. Teléfono: 0998532060. Email: walquirisparra@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La frecuencia de presentación del Quiste Dermoide en fontanela anterior es muy baja y se desarrollan en la etapa embrionaria de la vida en la que el tejido embrionario de la línea media da lugar a su formación. Los estudios de TAC y RMN son de elección para descartar la extensión intracraneal. Se diagnostican y tratan con cirugía en la niñez. En este artículo se realiza una revisión de la literatura sobre esta patología y se relata un caso clínico con el objetivo de mostrar los resultados de estudios imagenológicos en el Quiste Dermoide en la infancia. **Presentación de caso:** lactante femenina de cuatro meses con Quiste Dermoide de la fontanela anterior sin complicaciones fue intervenida quirúrgicamente. Se realizó excéresis de lesión blanda, encapsulada y movable. Los antecedentes obstétricos, datos clínicos, examen físico, estudios imagenológicos e histopatológico confirmaron el diagnóstico de Quiste tipo Dermoide, la evolución posoperatoria de la paciente es satisfactoria, actualmente en seguimiento por Neuropediatría. **Conclusiones:** en pacientes pediátricos con Quiste Dermoide en la Fontanela anterior es de gran utilidad la Tomografía Axial Computarizada simple de Cráneo para su diagnóstico, así como, la realización de un tratamiento quirúrgico y el seguimiento postoperatorio para una favorable evolución y mejor pronóstico.

Palabras clave: Quiste Dermoide, Fontanela anterior, Quiste de inclusión congénita, Informe de caso.

ABSTRACT

Introduction: Dermoid cysts in the anterior fontanel are rare lesions, problems around 0.1-0.5% of all cranial tumors. It originated during the early stages of development and derived from embryonic epithelial tissue located along the midline. CT and NMR studies are of choice to rule out intracranial extension. They are diagnosed and treated with surgery in childhood. In this article, a review of the literature on this pathology is performed and a clinical case is reported in order to show the results of imaging studies in the Dermoid Cyst in childhood. **Case presentation:** four-month-old female infant with Dermoid Cyst in the Anterior Fontanelle, without neurological compromise who was once a surgery. The surgical piece affected uniform, encapsulated, mobile, soft lesion with clear content. The obstetric history, clinical data, physical examination, imaging and histopathological studies confirmed the diagnosis of Dermoid Cyst, the patient's postoperative evolution is satisfactory, currently undergoing follow-up by Neuropediatrics. **Conclusions:** in simple pediatric patients with Dermoid Cyst in the anterior Fontanelle, simple Computerized Axial Skull Tomography is very useful for its diagnosis, as well as the performance of surgical treatment and postoperative follow-up for a favorable evolution and better prognosis.

Keywords: Dermoid cyst, Anterior fontanelle, Congenital inclusion cyst, Case report.

1. Introducción.

Se describen múltiples lesiones en forma de masas que se ubican en la cabeza de los pacientes de edad pediátrica y que se asemejan a la presentación de los cefalocelos. (1) De acuerdo a su localización a nivel de la fontanela anterior son diagnosticados en mayor medida los quistes dermoides considerados una lesión congénita. (2,3) En el grupo de los Coristomas se incluyen los dermoides, mismos que se producen por tejido ectodérmico aberrante, por lo que, se considera una lesión congénita. Se forma un quiste cuando el tejido dérmico y subdérmico queda retenido entre 2 líneas de suturas craneales al instante del cierre embrionario. (4,5) El quiste puede localizarse en relación con el cuero cabelludo y los huesos del cráneo cuando hay atrapamiento de las células epiteliales por los huesos membranosos que crecen en las primeras etapas embrionarias, esto sucede mientras los huesos del cráneo crecen uno hacia el otro para formar la bóveda craneal. Estos quistes representan cerca del 0.1-0.5% de los tumores craneales y son identificados y deben ser resecaados en una edad temprana. (6,7), en ocasiones son asintomáticos y las personas asisten al médico por la presencia de masas localizadas. (8) Se diagnostican y tratan en la niñez evitando afectar la estética y autoestima del paciente.

En este artículo se realiza una revisión de la literatura sobre esta patología y se relata un caso clínico con el objetivo de mostrar los resultados de estudios imagenológicos en el Quiste Dermoide en la infancia.

2. Información del paciente.

Paciente femenina de 4 meses de edad, raza blanca, antecedentes obstétricos favorables, con residencia permanente en un área rural, es referida por el especialista en pediatría de su área de salud, por lo que es traída a la consulta de Neuropediatría del Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y la Pedraja de la ciudad de Holguín en Cuba, por los padres que refieren notarle a la niña un aumento de volumen en la cabeza, mismo que ha crecido en el último mes.

3. Hallazgos clínicos.

Al examen físico se constata lesión blanda, no dolorosa, móvil, no adherida a planos profundos cubierta por cuero cabelludo en la región de la fontanela anterior, el desarrollo Psicomotor de la lactante es normal. Por todo lo anterior su médico de asistencia solicita estudios imagenológicos.

4. Timeline.

Luego de realizados los estudios imagenológicos y obtener los resultados, la paciente NPI es ingresada en el servicio de Neuropediatría del hospital, se realiza discusión en colectivo y se decide imponer tratamiento quirúrgico. Se realiza chequeo preoperatorio y a la semana se ejecuta la intervención quirúrgica en que se encontró lesión con resección de la misma, se envió a anatomía patológica para su estudio histopatológico. El seguimiento postoperatorio inmediato de la paciente se efectúa en la sala de Terapia Intensiva, servicio en que la paciente tiene una estadía de 7 días, luego es trasladada a la sala de Neuropediatría y pasados 10 días la lactante es egresada con evolución favorable, sin complicaciones y con indicación de seguimiento por consulta externa.

5. Evaluación diagnóstica.

Se realiza TAC de cráneo simple, mismas que se presentan a continuación:

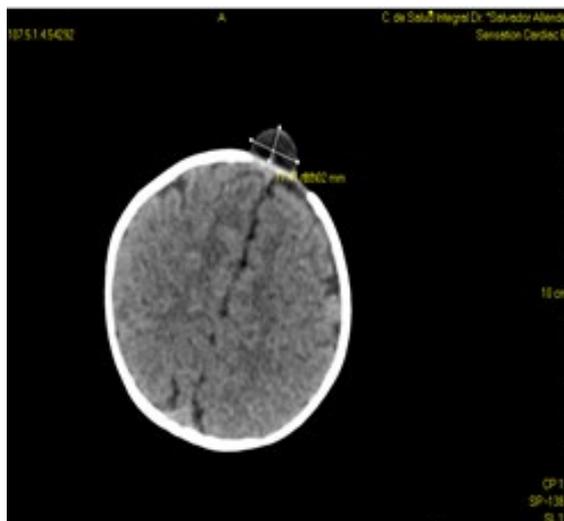


Figura 1. TAC craneal en cortes axiales.

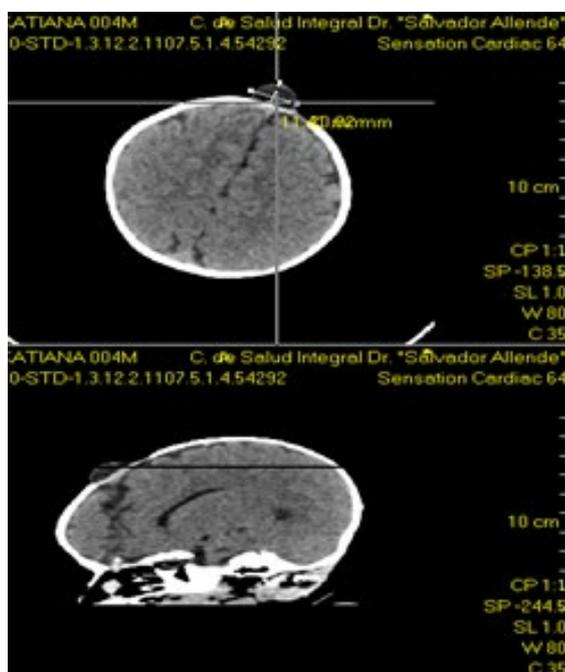


Figura 2. TAC Craneal en reconstrucción coronal y sagital.

Se realizó TAC de Cráneo Simple en un equipo multicorte con reconstrucciones coronal y sagital con un espesor de 1 mm observándose la presencia de imagen hipodensa, extracraneal, localizada a nivel de la fontanela anterior, homogénea, de contornos bien definidos midiendo en cortes axiales 20mmx 11mm y en reconstrucción sagital 7mm con una densidad (8UH) de aspecto quístico, sin compromiso óseo ni extensión intracraneal (Figura 1), (Figura 2).

Ante esta paciente lactante de 4 meses que presenta al examen físico lesión blanda, no dolorosa, móvil, no adherida a planos profundos cubierta por cuero cabelludo en la región de la fontanela anterior con TAC de cráneo simple en que se describe imagen hipodensa de aspecto quístico sin compromiso óseo ni extensión intracraneal a nivel de la fontanela anterior se plantea como diagnóstico Quiste Dermoide en Fontanela anterior.

Se descarta el diagnóstico de Cefalohematoma, mismo que se presenta en recién nacidos caracterizado por la acumulación de sangre debajo del cuero cabelludo por un sangramiento subperióstico y no traspasa las suturas óseas, además generalmente es producido por un traumatismo.

Se plantea que la lactante no presenta un Meningocele porque éste es una malformación congénita del SNC que

consiste en la protrusión de las meninges que provoca un quiste visible con líquido cefalorraquídeo en su interior, mismo que protruye por un defecto óseo craneal. Esta entidad puede presentar complicaciones como fisuras de la lesión e infección del Sistema Nervioso Central, situaciones clínicas que no se presentan en la lactante objeto del caso clínico que se expone.

6. Intervenciones terapéuticas.

La paciente fue sometida a intervención quirúrgica, en la cirugía se encontró una lesión uniforme, encapsulada, móvil, blanda contenido claro con paredes tanto internas como externas definidas y lisas. Se logró resección completa de la lesión y se realizó cierre estético del área quirúrgica, el estudio histopatológico de la lesión reveló Quiste tipo Dermoide.

7. Seguimiento y resultados.

La evolución posoperatoria fue satisfactoria, no presentó complicaciones. No se manifestaron alteraciones visuales ni motoras consecuentes a la terapéutica quirúrgica aplicada. La paciente egresó y mantiene seguimiento en la consulta de Neuropediatría.

8. Discusión.

Los Quistes Dermoides en la fontanela anterior son masas, blandas, móviles, quísticas indoloras y benignas, están cubiertas normalmente por piel (1,9) Los primeros autores en publicar una descripción completa de quistes dermoides fueron Adeloye y Odeku en 1971. (1,10) Por lo general el desarrollo psicomotor y el crecimiento de los pacientes con esta afección no sufren alteraciones que guarden relación con patologías de causas sistémicas o neurológicas. (1,3,9,11).

8.1. Comportamiento demográfico:

- Se presentan al nacer o en los primeros meses de vida muy pocos descritos en adultos.
- El 25% se localizan en la fontanela anterior.
- Mayor incidencia en la raza negra y el sexo femenino.

8.2. Diagnóstico: se realiza a través de:

8.2.1. Interrogatorio: Antecedentes Obstétricos, datos clínicos y Examen Físico.

8.2.2. Estudios Imagenológicos: Incluye Rayos X: Aumento de la densidad de partes blandas bien definida de forma esférica; la Ecografía Transfontanelar: Imagen sonoluscente esférica situada en la línea media homogénea con contenido claro y la Tomografía Cerebral y/o la Resonancia Magnética son los exámenes indicados para confirmar que no hay extensión intracraneal. (1,12,13)

En la literatura revisada hay autores que hacen referencia a la importancia de la valoración imagenológica para realizar el diagnóstico y seguimiento en pacientes en los que se sospecha el Quiste Dermoide, además, es necesario al determinar la invasión y daño en órganos vecinos. (14)

8.2.3. Histopatológico.

La clasificación histopatológica incluye 3 tipos de lesiones que se identifican como cavidades con características histológicas que los diferencian:

- Quiste Dermoide verdadero: muestra queratinización con revestimiento epitelial y restos de piel.
- Quiste epidérmico: revestimiento de epitelio escamoso simple sin estructuras anexas.
- Quiste Teratoide: revestimiento de epitelio ciliado respiratorio con derivados de endodermo, mesodermo y ectodermo. (15,16)

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran, Encefalocele, Lipoma, Meningocele, Quiste Sebáceo, Cefalohematoma. (17)

8.3. Tratamiento.

Es una lesión benigna fácilmente tratable con resección quirúrgica a una edad temprana tal como la practicada en el caso presentado, la cirugía permite mejorar la estética y autoestima de los pacientes.

Se han descrito casos clínicos de quistes dermoides en otras localizaciones como orbitaria, cervical y cerebral. (18,19,20,21,22) Algunos pacientes se complican con infecciones locales de estas lesiones (23,24) y de manera esporádica se rompe el quiste dermoide intracraneal complicándose con una parálisis facial periférica. (25)

La publicación de informes de casos clínicos de esta entidad, presentados en la práctica médica, permite ampliar el nivel de conocimientos científicos en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los quistes dermoides en pacientes de edad pediátrica. Constituyó una dificultad en el seguimiento de la paciente de este caso clínico el hecho de vivir en área rural lo cual dificultaba en ocasiones el acceso al hospital en el tiempo establecido por la lejanía de su residencia, a pesar de que la lactante mantuvo un seguimiento responsable por parte del especialista en pediatría y el médico comunitario del área de asistencia asignados por su lugar de residencia.

9. Consentimiento informado.

Se obtuvo el consentimiento informado de la señora madre de la paciente por tratarse de una lactante de 4 meses, para la realización del informe del caso clínico y su publicación.

10. Conclusiones.

En los pacientes pediátricos con Quiste Dermoide en la Fontanela anterior es de gran utilidad la Tomografía Axial Computarizada simple de Cráneo para su diagnóstico, así como, la realización de un tratamiento quirúrgico y el seguimiento postoperatorio para una favorable evolución y mejor pronóstico.

Declaración de conflicto de interés.

Los autores del presente artículo declaran no tener conflictos de intereses.

Limitación de responsabilidad.

El contenido reflejado en el siguiente trabajo es de nuestra entera responsabilidad y no de la Facultad de Salud Pública, la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo ni del Hospital Vladimir Ilich Lenin en el que se realizaron los estudios imagenológicos.

Fuentes de apoyo.

En el hospital Vladimir Ilich Lenin se realizaron los estudios imagenológicos a la paciente y la asistencia médica se llevó a cabo en el Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y la Pedraja, lugares de los que se obtuvo la información que sustenta el presente trabajo, la realización del manuscrito fue autofinanciada.

Referencias bibliográficas.

1. Genova de Castro RA, Ribeiro Filho, Viera da Silva V. Dermoid cyst of the anterior fontanel in adults. Case report. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:170-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17420851/>
2. Pereira CU, Silva AD, Tavares GA, Morais DCR. Quiste dermoide de la fontanela anterior en adulto: relato de caso. Ver Chil Neurocir. 2003;20:62-4. Disponible en: <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol78-4-2010-8.pdf>
3. Asani MO, Yakubu AA, Edino ST. Congenital inclusion cyst of the subgaleal space: a case report. Niger J Med.

- 2005;14:434-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16353710/>
4. Quintana DJC, Villareal CN, Quintana GM, Rodríguez RD. Quiste dermoide cervical. Reporte de caso clínico. Rev Cienc Méd Hab. 2019; 26 (1): 99-104. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=88512>
 5. Díaz AJ, Cantillo O, Herrera A. Tumor neuroectodérmico pigmentado infantil. Reporte de un caso. Av Odontoestomatol. 2011;27(4). [citado: 02 de mayo de 2012]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s0213--12852011000400003&script=sci_arttext&lng=e
 7. De Carvalho GT, Fagundes-Pereyra WJ, Marques JA, Dantas FL, de Sousa AA. Congenital inclusion cysts of the anterior fontanel. Surg Neurol. 2001;56:400-5. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/11755980>
 8. Barahona Soto M, Mejía JE, Vélez SE. Quiste dermoide en la fontanela anterior. Informe de caso. Rev Med Hondur. 2010;78(4):191 –92. Disponible en: <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol78-4-2010-8.pdf>
 9. Lee MHA, Lee CS, Sim CQX, Nagadia R. Sublingual dermoid cyst: case report and review of the clinical and histological aspect of this rare condition. Oral Surg [Internet]. 2017[citado 15 Feb 2020]; 11(2). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ors.12320>.
 10. De Aquino HB, de Miranda CC, de Britto Filho CA, Carelli EF, Borges G. Congenital dermoid inclusion cyst over the anterior fontanel: report of three cases. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61:448-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12894282/>
 11. Fermin S, Fernandez Guerra RA, Lopez Camacho O, Alvarez R. Congenital dermoid cyst of the anterior fontanel in mestizo-mulatto children. Child's Nerv Syst. 2001;17:353-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11417416/>
 12. Gimeno Peribañez MJ, Pina Leita JI, LasierraDiaz R, Carro Alonso B. Quiste dermoide de la fontanela anterior. Na Pediatr (Barc). 2008;68:650-65. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-quiste-dermoide-fontanela-anterior-articulo-S1695403308702224>
 13. Yuasa H, Tokito S, Izumi K, Oyama M. Congenital inclusion dermoid cyst of the anterior fontanel in a Japanese infant: Case report. Neurosurgery.1981;9:67-9. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2003000300022&script=sci_arttext
 14. Mercado Garza R, Tamez Montes D. Congenital subgaleal (epidermoid) inclusion cyst of the anterior fontanel in a Mexican female child: case report. Neurosurgery .1983;12:451-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6856071/>
 15. Cabrera Trejo LN, Peraza Ceceña N, López Chavira A, Martínez Utrera MJ, Salinas Ossio A.
 16. Diagnóstico y tratamiento del quiste dermoide. Revisión de la bibliografía y reporte de caso clínico. Rev Sanid Milit Mex.2016; 70 (5): 486-490. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73431>
 17. González SMJ, Alatorre PS, Angélica MS, Ayala BJM. Quiste dermoide. Reporte de dos casos clínicos. Rev Mex Cir Bucal Maxilo fac. 2015; 11 (1): 20-26. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=57537>
 18. Marx RE, Stern D. Oral and Maxillofacial Pathologya Rationale for Diagnosis and Treatment, Quintessence Co, Inc. 2003:628-62. Disponible en: http://www.quintpub.com/display_detail.php3?psku=B5129#.XxSmWue23IU
 19. Aslan O, Ozveren F, Kotil K, Ozdemir B, Kuscuoglu U, Bilge T. Congenital dermoid cyst of the anterior fontanel in Turkish children. NeurolMedChir (Tokyo). 2004;44:150-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095971/>
 20. Morales JM, Torres AJ, Cortez JA, Arce HJ. Quiste dermoide con defecto óseo en apófisis cigomática del frontal. Reporte de un caso. Rev Mex Oftalmol. 2018; 92 (6):310-313. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85699>
-

21. Gbenou MY, Flores OM, Almunia QJA. Quiste dermoide cervical. Rev Cub Pediatr. 2015; 87 (3): 382-387. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60151>
22. Vega RA, Hidlay DT, Tye GW, Fuller CE, Rhodes JL. Intradiploicdermoid cyst of the lateral frontotemporal skull:case reportand review of de leterature. Pediatr Neurosurg.2013;49:232-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012262/>
23. Li Q, Chou Y, Zan X, Chen N, Zhou L, Xu J. Mature cystic teratoma (Dermoid cyst) in the sylvian fissure: a case report and review of the literature. J Child Neurol.2012;19:1 –7. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/22190504>
24. Montalvo Herdoíza JP, Vergara Ibarra IM, Macías Moreira PS, Anzules Guerra JB. Quiste aracnoideo y plasticidad cerebral: a propósito de un caso Arachnoid cyst and cerebral plasticity: about a case . Qhalikay. Rev Cienc Sal.2018;2(1):1-28. Disponible en: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/Qhalikay/article/download/1403/1408/>
25. Ortlip T, AmbroBt, Pereira KD. Midline approach to pediatric nasofrontal dermoid cysts. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;141(2):174-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25521829/>
26. Martinez R, Hinojosa J, Pascual B, Panaderos T, Welter D, Muñoz MJ. Quistes aracnoideos de localización infrecuente. Quistes extratemporales. Rev Soc Esp Neurocir. 2016;27(3):121-128. Disponible en: <https://medes.com/publication/109735>
27. Gil de Castro R, Peinado M. de la L, Ruiz FJ, Cánovas SI. Diplejía facial como forma de presentación clínica de la rotura de un quiste dermoide intracraneal: a propósito de un caso. Rev Neurol. 2016;31(6):424-425. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272012000400005

Disbiosis intestinal y parto prematuro: relación entre duración de la gestación, tipo de parto, maduración de la flora intestinal neonatal

(Intestinal dysbiosis and premature delivery: relationship between gestation, type of delivery, maturation of the neonatal intestinal flora)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Ashley Carolina Cuzco Macías (1), Cristian Alberto Zumárraga Pozo (1)

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(2) Médico Cirujano. COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la pérdida del equilibrio de los microorganismos que se encuentran en el intestino, es llamado disbiosis intestinal, esta condición permite la propagación o el aumento de bacterias patógenas. Objetivo: sintetizar el papel que desempeña la disbiosis intestinal materna en la patogénesis del parto prematuro y la correlación que existe entre la duración de la gestación, el tipo de parto y la maduración de la flora intestinal neonatal. Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en los siguientes buscadores: SCIENCE DIRECT, ELSEVIER, COCHRANE, SCOPUS, MEDLINE, LILACS, CINAHL, PUBMED, SCIELO, EBSCO. Resultados: se encontraron 43 artículos de los cuales se utilizaron 35 artículos que aportaron información trascendental a esta revisión, y se excluyeron 8 artículos que no cumplieron con los criterios planteados. Discusión: La variación del

equilibrio entre las bacterias en el intestino puede originar, lo que se conoce como enfermedad inflamatoria materna del intestino, misma que se relaciona con el parto prematuro y a otras afecciones. Conclusiones: la disbiosis intestinal materna puede causar reacciones inflamatorias en el útero que conducen a parto prematuro, sin embargo, son necesarios más estudios para aclarar su relación.

Palabras Clave: disbiosis, parto prematuro, gestación, cesárea, neonato

ABSTRACT

Introduction: the imbalance of the microorganisms found in the intestine, is called intestinal dysbiosis, this condition allows the spread or increase of pathogenic bacteria. Objective: to synthesize the paper that maternal intestinal dysbiosis plays in the pathogenesis of preterm birth and the correlation between pregnancy duration, type of delivery and maturation of neonatal intestinal flora. Methods: a bibliographic search was carried out in the following search engines: SCIENCE DIRECT, ELSEVIER, COCHRANE, SCOPUS, MEDLINE, LILACS, CINAHL, PUBMED, SCIELO, EBSCO. Results: 43 articles were found, of which 35 articles were used that contributed transcendental information to this review, and 8 articles that did not meet the criteria were excluded. Discussion: the variation of the balance between the bacteria in the intestine can cause, what is known as maternal inflammatory bowel disease, which is related to premature birth and other conditions. Conclusions: maternal intestinal dysbiosis can cause inflammatory reactions in the uterus that lead to premature delivery, however, more studies are needed to clarify their relationship.

Keywords: dysbiosis, premature delivery, pregnancy, caesarean section, newborn

1. Introducción

La unidad materno fetal saludable está colonizada con microorganismos y este es un requisito previo para la maduración inmune, así como para la homeostasis metabólica y hormonal. La vida intrauterina, conjuntamente con el primer año de vida, constituyen etapas esenciales para el desarrollo y funcionamiento óptimo del sistema inmunológico. Por estas razones, los eventos negativos de la vida temprana representan un riesgo especial para el desarrollo somático y psicomotor.(1) La pérdida del equilibrio de los microorganismos que se encuentran en el intestino, es llamado disbiosis intestinal, esta condición permite la propagación o el aumento de bacterias patógenas. (2) La evidencia respalda la hipótesis de que la disbiosis materna podría actuar como desencadenante del parto prematuro.(3–5) Además la colonización aberrante se asocia con efectos nocivos y puede tener consecuencias a largo plazo que conducen a distintas patologías, como obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), diabetes, síndrome metabólico, entre otras.(5) Sin embargo, la colonización inicial de la microbiota humana y el impacto de la salud materna en la microbiota neonatal al nacer todavía no se conoce con exactitud.(6)

Esta revisión tiene como objetivo sintetizar el papel de la disbiosis intestinal de la madre en la patogénesis del parto prematuro y la relación que existe entre la duración de la gestación, el tipo de parto y la maduración de la flora intestinal neonatal.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica referente a la disbiosis intestinal y su repercusión en el parto prematuro, a más de ello, se realizó un análisis acerca de la relación entre la duración de la gestación, el tipo de parto y la maduración de la flora intestinal del neonato, en los siguientes buscadores: SCIENCE DIRECT, ELSEVIER, COCHRANE, SCOPUS, MEDLINE, LILACS, CINAHL, PUBMED, SCIELO, EBSCO. Para ello, se empleó el método analítico sintético; las palabras claves empleadas fueron: disbiosis, parto prematuro, gestación, cesárea, neonato, entre otros.

La investigación bibliográfica se realizó en el periodo comprendido entre octubre 2019 a febrero 2020. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados y randomizados con información relevante acerca del tema, en los idiomas de español e inglés, desde el año 2013 hasta el 2019. Se excluyeron aquellos artículos que no aportaban información acorde al tema.

3. Resultados

Se encontraron 43 artículos científicos acerca de la disbiosis intestinal y su repercusión en el parto prematuro; y la relación entre la duración de la gestación, el tipo de parto y la maduración de la flora intestinal del neonato; de los cuales se utilizaron 35 artículos que aportaron información trascendental a esta revisión, y se excluyeron 8 artículos que no cumplían con los criterios planteados.

4. Discusión

El parto prematuro comprende una gran cantidad de causas diferentes, entre estos, la inflamación y la infección son los principales desencadenantes del parto prematuro y representan la mitad de todos los casos, al menos.(1) Existen muchos factores impulsores de la disbiosis intestinal, sin embargo, se ha asociado de manera más frecuente al estrés, a la higiene, intolerancia a ciertos azúcares y el uso arbitrario de antibióticos. En el embarazo la flora intestinal puede verse afectada por los cambios hormonales, es así que las causas en este estado aumentan de forma importante, siendo necesario tomar mayores precauciones.(7) Otro de los factores que pueden desencadenar la disbiosis intestinal en la madre es la incorrecta alimentación durante el estado gestante, pues una ingesta rica o abundante en grasa y con un contenido de fibra muy bajo, puede asociarse con esta alteración del equilibrio de la microbiota intestinal, predisponiendo a la madre a una condición de obesidad.(8) En una edad avanzada también existen cambios en la microbiota, tanto en su variedad de bacterias presentes y en la disminución de ciertos microorganismos.(9)

4.1. Disbiosis intestinal y el embarazo

La microbiota en todos los seres humano es importante y aún más cuando se trata de una mujer en estado de

gestación; al existir varias etapas con cambios generales y hormonales durante este periodo en todo el cuerpo de la madre, se puede generar alteraciones en éstas, siendo necesario el control minucioso de su salud.(10) La microbiota materna contribuye al parto prematuro, en lugar de la infección de un microbio específico.(11)

Es necesario conocer de manera general los cambios en torno a la microbiota existente en varias partes de la mujer, que colonizarán al bebé durante y después del parto. En primer lugar, la microbiota vaginal, pues durante el embarazo, pasa por diferentes etapas relacionadas con la función endocrina, para preparar a la vagina con lactobacilos que serán transferidos al bebé durante el parto. Por otro lado, la leche materna también cuenta con la presencia de microorganismos como Grampositivos y Gramnegativos necesarios para mantener sano al sistema digestivo del neonato, aportando de manera continua bacterias durante la lactancia, es así que puede aportar a la flora intestinal una cantidad aproximada entre 100 mil y 10 millones de bacterias por día. Aunque la microbiota vaginal es importante para el desarrollo del neonato durante y después del parto, es necesario considerar que existen alteraciones de igual tipo en la microbiota intestinal, que, si se produce durante el embarazo y no se controla adecuadamente, con la alimentación, suplementos y cuidados específicos, puede provocar complicaciones severas.(12,13)

La microbiota intestinal al igual que los demás, varía conjuntamente con el avance del embarazo, pues existe un aumento de bacterias patógenas como proteobacteria y actinobacteria, y a la par disminuyen las bacterias benéficas como las bacteroidetes y firmicutes, condición presentada en los últimos tres meses de gestación.(14) Cuando hay alguna alteración importante de la microbiota intestinal en una mujer en estado de gestación, sin el adecuado control o tratamiento, ya sea presentado en cualquier etapa, los efectos pueden aumentar el riesgo de un parto prematuro, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y abortos espontáneos.(15) En relación a este último, el intercambio de nutrientes mediante el cordón umbilical, modifica la microbiota intestinal, los microorganismos invadan el mismo y puede generar inflamación del entorno y producirse un aborto espontáneo.(16)

La variación del equilibrio entre las bacterias en el intestino puede originar, lo que se conoce como enfermedad inflamatoria materna del intestino, misma que se asocia con el parto prematuro y otras afecciones. Básicamente la reducción de la diversidad de la microbiota intestinal de la mujer gestante, entre ellas la disminución de Bifidobacterium, Streptococcus y Clostridium, son las causantes de esta disbiosis intestinal.(17)

4.2. Tiempo de gestación

Para comenzar con el desarrollo de este factor es necesario comprender que el tiempo de gestación, es tan importante como los cuidados administrados a la madre durante el embarazo, ya que, aunque no esté totalmente claro, existen investigaciones en curso que mencionan que la obtención de una microbiota prematura es una causante influyente de diversas afecciones.(18) Los recién nacidos prematuros, se ven cada vez más afectados por las complicaciones asociadas con la disminución de la edad gestacional. Las complicaciones de la prematuridad incluyen la maduración deteriorada de la microbiota intestinal, el tracto digestivo y el sistema inmunitario.(19)

Si se compara los niveles de bacterias patógenas y benéficas entre un neonato nacido de forma prematura y uno a término, en el primero la diversidad de la flora intestinal es muy baja y el aumento de las bacterias de naturaleza patógena es evidente, y por ende la presencia de Bifidobacterium y Bacteriodes es muy baja colonizándose en los próximos 10 días aproximadamente.(20) Durante las primeras semanas postparto, la microbiota intestinal del recién nacido prematuro con edad gestacional de 23 a 30 semanas varía con predominio de Escherichia, Klebsiella, Enterococcus y Staphylococcus.(11)

4.3. Tipo de parto

Este medio de colonización se cree, es el más determinante, pues durante el parto, el neonato se pone en contacto con las bacterias más predominantes del medio, ya que estudios determinan que el tipo de microorganismos que se encuentran en la flora del intestino inicial del bebé dependen en gran medida del canal o método de concepción.(6)

Los neonatos nacidos bajo el mecanismo de parto tipo vaginal son colonizados gracias a las bacterias de las heces y vagina de la madre, siendo conformada por fimicutes, lactobacilos y bifidobacterias de manera abundante.(19,20) Se descubrió que las composiciones microbianas vaginales difieren según la edad gestacional, y las comunidades en las últimas etapas del embarazo se parecen a las del estado no embarazado.(6)

4.4. Desarrollo de la flora intestinal del neonato

Los recién nacidos a término normales primero son colonizados por Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia coli, Lactobacillus y Enterobacter. A medida que estas especies consumen oxígeno, permiten la posterior colonización de especies bacterianas anaeróbicas, principalmente Clostridia, Bifidobacterium y miembros de Firmicutes phyla, sin embargo la maduración de la flora intestinal finaliza entre los 2 y 4 años de edad.(21) La microbiota intestinal en los bebés prematuros se desarrolla de manera diferente. Los bebés prematuros se alimentan enteralmente antes de lo previsto por la naturaleza y con frecuencia reciben alimentos fortificados. Tienen un sistema inmunitario inmaduro, además, tienen una mayor cantidad de bacterias potencialmente patógenas como Escherichia coli, Staphylococcus y Klebsiella.(22) También se ha comprobado, que mientras más anormal sea el microbioma en los lactantes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, es más probable que experimenten un retraso en el crecimiento incluso a los 4 años de edad.(23)

La salud o equilibrio de la flora intestinal del neonato dependen de varios factores que están presentes desde el embarazo y nacimiento, pues la duración de la gestación, la vía de parto, el tiempo del consumo de leche materna o la elección de la ingesta de fórmula infantil y la alimentación adicional, son patrones que han demostrado la influencia de las características de la microbiota intestinal, incluso la variación de ésta puede darse por el estrés o la ubicación demográfica.(8,24)

Para la completa formulación de la microbiota se ha establecido que se sigue varias fases continuas (Ver Tabla 1).(17) La falta de maduración de una flora intestinal de un neonato prematuro es muy similar a la flora intestinal de un neonato desnutrido, siendo éste un desencadenante para el crecimiento deficiente del niño. Sin embargo, una adecuada alimentación y cuidado a temprana edad puede ayudar a la corrección de esta deficiencia estimulando el crecimiento y desarrollo de forma saludable.(25,26)

Tabla 1. Fases del desarrollo de la microbiota intestinal.

Fases	Instalación	Características
Periodo neonatal	Dos primeras semanas de vida	De inicio, E.coli/Streptococcus influida por tipo de alimentación <ul style="list-style-type: none"> • Lactancia materna: bifidobacterias • Lactancia artificial: enterobacterias
Periodo previo a introducción de sólidos	Final de la segunda semana de vida hasta el inicio de la ablactación	Si lactancia materna, colonización con bifidobacterias hasta un 90%, con producción de heces ácidas
Introducción de alimentos sólidos	Etapas de introducción de dieta con suplementos sólidos	Microbiota similar a niños alimentados con lactancia artificial Aparecen E. coli, Streptococcus y Clostridium
Aparición de microbiota tipo adulto	Etapas completas de la ablactación (alrededor de 2-3 años)	Se constituye complejo ecosistema intestinal con microbiota de

Tabla que expresa la variedad de microbiota que se puede adquirir a lo largo de diferentes etapas del desarrollo.

Tomado de: Guillot CC. Microbiota intestinal y salud infantil. 2018.

4.5. Funciones de la flora intestinal

La importancia de un desarrollo adecuado de la microbiota intestinal radica en su influencia sobre diferentes

sistemas, además de funcionar como barrera a la mucosa intestinal, ya que favorece en la generación de mucosidad que recubre la pared interna del intestino, pues ayuda a la retención de ciertos microorganismos dañinos para el organismo que luego son expulsados gracias al suave movimiento intestinal, de igual forma genera enzimas que actúan como bactericidas mismas que controlan la proliferación de bacterias ajenas al sistema.(8)

La microbiota intestinal también ayuda a varias funciones referentes al metabolismo, pues intervienen en la generación de nutrientes desde compuestos que no se pueden digerir provenientes de la alimentación, además cuenta con la función de absorber agua y minerales. Si se hace énfasis en la alimentación, ayuda en la digestión de carbohidratos en forma de lactosa y sintetiza a la par ciertas vitaminas del grupo B, como la tiamina (B1), la piridoxina (B6), la cobalamina (B12), además del ácido nicotínico y el fólico.(8)

4.6. Factores que influyen en el desarrollo de la flora intestinal

La flora bacteriana o microbiota intestinal se considera como un órgano más que se forma o adquiere al momento del parto, sin embargo, la evidencia actual demuestra que la microbiota de varios sitios del organismo de la madre como la placenta, la boca o el intestino delgado intervienen en el desarrollo de la flora intestinal del feto. Aun así, a partir del alumbramiento se tiene claro que existen factores que influyen en la riqueza o calidad del ambiente microbiano.(27) Por esta razón es importante mencionar y explicar de forma general los factores que determinan el buen desarrollo y las variantes que se pueden presentar en base a ellos manifestando una buena salud o por el contrario enfermedad.

A pesar de contar con una flora intestinal diferente y única cada individuo, es fundamental el mantener un equilibrio entre los microorganismos que se encuentran en el intestino, ya que su diversidad aporta funciones que pueden favorecer o atacar al mismo organismo. El control y cuidado desde la etapa de gestación puede influir de manera importante en todo lo que refiere el flujo adecuado de electrolitos, agua y nutrientes a través de las paredes del intestino y mediante un proceso osmótico del epitelio intestinal. Si éstas fallan, aparece la translocación bacteriana, misma que altera su funcionamiento general.(28) En la primera etapa de colonización del neonato, luego del nacimiento, la microbiota intestinal es muy vigorosa y cambiante, pues a partir del parto, el primer contacto con la microbiota de la piel de la madre, la manera de alimentación y otros cuidados como la administración de antibióticos es determinante en el desarrollo de la misma.(28)

El desarrollo, función y características de la flora intestinal son definidas gracias al canal de parto, la microbiota de la madre, la ingesta temprana de antibióticos y la forma de alimentación. Además, la alimentación y duración de la etapa de lactancia son indicadores del correcto desarrollo de las bacterias del intestino en el neonato.(17,25)

4.7. Forma de alimentación

El desarrollo de la flora intestinal del neonato está determinado de forma importante gracias a la forma de alimentación, siendo factible en mayor grado la alimentación por medio de la lactancia materna, pues se ha encontrado una cantidad importante de Bifidobacterias y lactobaccillus en la flora intestinal, mientras que en los neonatos alimentados mediante fórmula infantil, desarrollan en gran medida bacterias del tipo Bacteroides, Enterobacterias y Streptococcus. (29)

La transferencia de la flora bacteriana desde el seno al bebé, se da mediante la administración continua por vía oral, siendo incluso funcional con características nutricionales y con ciertas propiedades de prebióticos, sin embargo, la composición de este tipo de microbiota depende en gran medida de la etapa de lactancia y su duración, ya que cambia la variedad de microorganismos en el

calostro o en la etapa inicial de lactancia además depende de la alimentación y salud general de la madre.(30)

La vía enteromamaria, es la encargada de llevar bacterias seleccionadas desde el tracto intestinal materno hasta la leche que va a ingerir el nuevo ser (Ver Gráfico 1), evidenciándose la trascendencia de la adecuada alimentación de la madre durante el embarazo y también en la lactancia. De igual forma durante esta etapa se ha observado una importante translocación bacteriana desde el intestino hasta los ganglios linfáticos mesentéricos para luego dirigirse a la glándula mamaria, generando de esta forma el complemento y enriquecimiento de la leche materna. Se incluye el traspaso de células del sistema inmunológico como inmunoglobulinas, citosinas, probióticos y prebióticos y mucho ADN bacteriano libre, beneficiosos para el neonato, gracias a la lactancia materna.(31,32)

Varias investigaciones han definido que la administración de suplementos en base a probióticos y prebióticos, ayudan en el desarrollo y la colonización beneficiosa de la flora del intestino del neonato, pues hasta 6 meses después de la alimentación de estos suplementos se ha mantenido la presencia en el intestino de los mismo.(33) Esta clase de suplementación es ideal para niños alimentados con formula infantil, llegando a alcanzar resultados favorables en comparación con bebés alimentados mediante la lactancia materna.(34)



Gráfico 1. Ingreso de bacterias intestinales a la leche materna por la vía enteromamaria. GLM: ganglio linfático mesentérico; GML: mucosa de la glándula mamaria lactantes; GSL: mucosa de las glándulas salivales y lacrimales; GU: mucosa del tracto genitourinario; LP: lámina propia; R: mucosa del tracto respiratorio.

Tomado de: Navarro-Cáceres W, La lactancia materna y sus propiedades microbioinmunológicas, 2011.

De manera general la flora intestinal, tanto en la madre como en el neonato, son fundamentales en el correcto funcionamiento del organismo, desde la etapa de gestación para evitar complicaciones propias del desequilibrio de la microbiota intestinal materna y en el desarrollo y maduración de la flora intestinal del bebé. Al no contar con los cuidados debidos, puede generarse una disbiosis intestinal y por ende causar partos prematuros, por ello, se requiere una alimentación completa y saludable durante la etapa gestacional. Además, las evidencias de interacciones entre bacterias intestinales con el feto durante el embarazo, puede llevar a la translocación bacteriana produciendo disbiosis y daños al útero, siendo un factor de riesgo para el parto prematuro, enfatizando al control y cuidado antes, durante y después de la etapa gestacional.(35)

5. Conclusiones

La microbiota saludable es un mediador crítico para mantener la salud del feto, por lo que la disbiosis intestinal materna puede causar reacciones inflamatorias en el útero que conducen a parto prematuro. Sin embargo, son necesarios más estudios para aclarar su relación.

Es imprescindible destacar que una perspectiva centrada en la microbiota tiene el potencial de innovar la forma en que se desarrollan y administran las intervenciones para la prevención del parto prematuro.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Facultad de Salud Pública y al XVIII Seminario Internacional de Salud, Alimentación, y Nutrición Humana, a su comité organizador por su esfuerzo colaborativo en la difusión de investigación científica

Conflictos de Interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que toda la información recopilada en el presente documento es de nuestra responsabilidad

y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de financiación

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias

1. Staude B, Oehmke F, Lauer T, Behnke J, Göpel W, Schloter M, et al. The Microbiome and Preterm Birth: A Change in Paradigm with Profound Implications for Pathophysiologic Concepts and Novel Therapeutic Strategies. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
2. Pueyo B, Mach N. Disbiosis intestinal en enfermos de Crohn pediátricos blanca pueyo. *Nutr Hosp*. 2013;28(6):1820–8.
3. Wang J, Zheng J, Shi W, Du N, Xu X, Zhang Y, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1614–25.
4. Baldassarre ME, Di Mauro A, Capozza M, Rizzo V, Schettini F, Panza R, et al. Dysbiosis and prematurity: Is there a role for probiotics? *Nutrients*. 2019 Jun;11(6).
5. Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, et al. Intestinal Microbiota is Different in Women with Preterm Birth: Results from Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. Zenclussen AC, editor. *PLoS One*. 2014 Nov;9(11):e111374.
6. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol*. 2016 Jul;7(JUL).
7. Guarner F. Cuando la microbiota intestinal pierde su equilibrio. Miami; 2016.
8. Rodríguez J, Sobrino O, Marcos A, Collado M, Pérez G, Martínez M, et al. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal? *Nutr Hosp*. 2013 Jan;28:587–601.
9. Catassi C. El microbioma intestinal: un universo en desarrollo. *J Heal care prof*. 2015;1.
10. María Del CarMen ToCa D, Burgos norBerTo giglio Sección Gastroenterología F, Nutrición del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas El Palomar H, Aires B. Microbiota y ecosistema intestinal. Probióticos ¿por qué y para qué? *Rev Hosp Niños*. 2014;56(255).
11. Valentine G, Chu DM, Stewart CJ, Aagaard KM. Relationships Between Perinatal Interventions, Maternal-Infant Microbiomes, and Neonatal Outcomes. *Clin Perinatol*. 2018;45.
12. Álvarez-Calatayud G, Suárez E, Rodríguez JM, Pérez-Moreno J. La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutr Hosp*. 2015;32:56–61.
13. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*. 2013 Nov;63(SUPPL.2):28–40.
14. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Microbiome*. 2017 Dec;5(1):31.
15. Gonzalez G. Terapia Médico-Nutricia durante el embarazo y enfermedad renal crónica. 2017.
16. Herrera Morban DA. Preterm delivery and intimacy during pregnancy: interaction between oral, vaginal and intestinal microbiomes. *Medwave*. 2015 May;15(4):e6144.
17. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbio*. 2019 Feb;27(2):131–47.
18. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: A prospective case-control study. *Lancet*. 2016 May;387(10031):1928–36.

19. Henderickx JGE, Zwiittink RD, Van Lingen RA, Knol J, Belzer C. The preterm gut microbiota: An inconspicuous challenge in nutritional neonatal care. Vol. 9, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
20. Guillot CC. Microbiota intestinal y salud infantil Intestinal microbiota and child health. Vol. 90, *Rev Cubana Pediatr*. 2018.
21. Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. Vol. 24, *Mol Med*. BioMed Central Ltd.; 2018. p. 1–10.
22. Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association with Necrotizing Enterocolitis. Vol. 38, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2016. p. 706–15.
23. Universidad del Sur de Florida. Gut microbiome of premature babies is associated with stunted growth. *ScienceDaily*. 2019.
24. Masís Borge A, Ivancovich Escoto G. Generalidades de la microbiota intestinal y su rol en algunas patologías. *Rev Clin Esc Med*. 2013 Dec;3(12).
25. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*. 2018 Nov;356(5):413–23.
26. Serrano Honeyman CA, Leon Rios MA, Harris Diez PR. Desarrollo de la microbiota gastrointestinal en lactantes y su rol en salud y enfermedad. *ARS med*. 2016 May;41(1):35–43.
27. Daza W, Dadán S, Higuera M. Microbiota intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *CCAP*. 2015;15.
28. Mena V. El intestino en el proceso salud/enfermedad. *Rev Cuba Pediatr*. 2017 Jan;89(2):105–7.
29. Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Montijo-Barrios E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2017;38(1):49–62.
30. Brunser T. O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Rev Chil Nutr*. 2013 Sep;40(3):283–9.
31. Blázquez R, Cuchi E, Martín C, Ruiz P. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano. Cercenado E, Canton R, editors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1st ed. 2017;
32. Hernández D, José E, Cabeza G, Niurka D, Castañeda S. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Rev Cuba Pediatr*. 2014;86(4):502–13.
33. García E, Angulo E, Carrillo S, López M, López D, Valera Citlali, et al. Eficacia y seguridad de los probióticos en el recién nacido pretérmino. *Rev Med MD*. 2014;5:238–47.
34. Lopez M. Influencia de la gestación, el parto y el tipo de lactancia sobre la microbiota intestinal del neonato. *Acta Pediatr Esp*. 2014;72(2):37–42.
35. Cantón R, Del Campo R, Mira A, Monsó E, Carracedo Á, Lapunzina P. Informes anticipado Microbiota. 2018.

Inmunonutrición: control bioecológico de los prebióticos, probióticos y simbióticos para modificar beneficiosamente el microbioma humano y calidad de vida

(Immunonutrition: bioecological control of prebiotics, probiotics and symbolics to benefit modify the human microbioma and quality of life)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1,2), Jessica Magali Herrera Abarca (1), Aydé Gabriela Quinteros Moyano (1,3), Cristian Alberto Zumárraga Pozo (1), Alison Tamara Ruiz Chico (1).

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(2) COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(3) Hospital Provincial General Docente de Riobamba. Riobamba-Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometropolitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción. En la actualidad ha surgido interés por el control bioecológico y nutricional, por esta razón nuestro organismo se ha visto en la necesidad de buscar ayuda de microbios en nuestro aparato digestivo para procesarlos, beneficiándonos con una fuente de energía y vitaminas esenciales. Objetivo. Comprobar por medio de evidencia clínica la capacidad y utilidad que tienen los prebióticos, probióticos y simbióticos para modificar la microbiota humana y de esta forma obtener beneficio en la homeostasis humana. Método. Revisión bibliográfica no sistemática, se realizó en las bases de datos PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Scielo, usando los descriptores mencionados. Resultados. Revisión de 45 artículos de los últimos 5 años, y se incluyeron 30 que están en relación con el tema y objetivo de del presente estudio de revisión de la literatura. Discusión. La relación entre el microorganismo y el ser humano se encuentra en el microbioma del tracto digestivo, pero esta relación puede significar un aporte beneficioso tal como conllevar a enfermedades que se generan a partir de factores genéticos de riesgo, el uso de los probióticos, prebióticos y simbióticos minimizan beneficiosamente los riesgos y complicaciones infecciosas postoperatorias, además de la actividad enzimática, modulación inmune. Conclusiones. La inmunonutrición es una herramienta beneficiosa favorece el crecimiento de bacterias benéficas sobre las nocivas, además funciones inmunomodulares suelen interactuar con receptores linfocitarios y potencializan la tolerancia inmunológica frente e patógenos intestinales, ayudan en el tratamiento de diversas enfermedades y mejora la calidad de vida.

Palabras clave: inmunonutrición, prebióticos, probióticos, simbióticos, microbiota.

ABSTRACT

Introduction. Currently interest in bioecological and nutritional control arisen, for this reason our body had been in need of seeking help from microbes in our digestive system to process them, benefiting us with an energy source and essential vitamins. Objective. Verify through clinical evidence the capacity and usefulness of prebiotics, probiotics and symbiotics to modify the human microbiota and thus obtain benefit in human homeostasis. Method. Non-systematic bibliographic review was performed in PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Scielo databases, using the mentioned descriptors. Results. Review of 45 articles from the last 5 years, and 30 that were related to the topic and objective of this literature review study were included. Discussion. The relationship between the microorganism and the human being is found in the microbiome of the digestive tract, but this relationship can mean a beneficial contribution such as leading to diseases that are generated from genetic risk factors, the use of probiotics, prebiotics and Symbiotics beneficially minimize postoperative infectious risks and complications, in addition to enzyme activity, immune modulation. Conclusions. Immunonutrition was a beneficial tool that favors the growth of beneficial bacteria over harmful bacteria, in addition immunomodular functions usually interact with lymphocyte receptors and potentiate immune tolerance against intestinal pathogens, help in the treatment of various diseases and improve quality of life.

Keywords: immunonutrition, prebiotics, probiotics, symbiotics, microbiota.

1. Introducción.

El uso de prebióticos, probióticos, y simbióticos tales como emulsiones lipídicas, antioxidantes, entre otras, a fomentando una interacción entre ser humano y la genética de una bacteria también llamada “microbioma”, que originalmente se refería al conjunto de genes de nuestros microorganismos comensales que forman parte del microbiota normal, por lo que se ha vuelto una parte fundamental en la salud de los seres humanos. Los microorganismos en el cuerpo, especialmente los que se ubican en intestino superan diez veces más en número a nuestras células eucarióticas.(1,2)

Ahora con el pasar de los años han surgido nuevos conceptos relacionados con la inmunonutrición en relación al microbioma, en comparación con la efectividad de alimentos funcionales, prebióticos (glúcidos no digeribles, que estimulan los microorganismos autóctonos, teniendo evidencia un resultado beneficioso para la salud), probióticos (microorganismos vivos, que resultan beneficios en cantidades adecuadas) y simbióticos (que como resultado tiene una acción saludable sinérgica por mezcla de prebióticos y probióticos).(3)

En la actualidad ha surgido un interés por el control bioecológico y nutricional, ya que una buena nutrición influye en el funcionamiento del sistema inmunológico y da como resultado una buena salud, por lo que se hace necesario otorgar adecuados niveles de nutrientes al paciente.(2) Por esta razón nuestro organismo se ha visto en la necesidad de buscar ayuda de microbios que vivan en nuestro aparato digestivo para procesarlos, beneficiándonos con una fuente de energía y vitaminas esenciales para la vida e incluso eliminar una población de bacterias patógenas.(4) Por ejemplo, el ser humano no es capaz en su totalidad de digerir vegetales ni carbohidratos en la nutrición diaria y si no fuera por el microbioma humano no sería posible su digestión por el hecho de no tener enzimas específicas. La transgresión del microbioma es ocasiones se da por el uso en forma indebida de fármacos como antibióticos e inhibidores de bomba de protones, lo que conlleva a permanecer en un desequilibrio entre la microbiota y ser humano.(5)

El objetivo principal de esta recopilación bibliográfica es comprobar por medio de evidencia clínica la capacidad y utilidad que tienen los prebióticos, probióticos y simbióticos para modificar el microbiota humano y de esta forma obtener beneficio en la homeostasis humana.

2. Metodología.

La búsqueda de información para esta revisión bibliográfica no sistemática, se realizó en las bases de datos PubMed, Elsevier, Academic Google, Scopus, Scielo, usando los descriptores: inmunonutrición, prebióticos, probióticos, simbióticos, microbiota. Los descriptores se gestionaron usando la Biblioteca Virtual de Infomed y la recopilación de artículos de revisión en la literatura incluyeron publicaciones de los últimos cinco años y de acceso abierto, tanto en idioma inglés y español. Una vez seleccionado aquellos artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, se sometieron al análisis 30 de los 45 artículos recuperados y alineados con el objetivo de seleccionar la información con mayor rigor e importancia científica.

3. Resultados.

Los resultados de la búsqueda fueron organizados sobre el reconocimiento de nuestros puntos de interés y criterios de inclusión en 30 artículos que fueron discriminados del total de documentos revisados en las bases de datos, con información en fuentes abiertas y en las cuales luego de su revisión y constatación de validez fueron considerados y citados en el presente artículo.

Se excluyeron artículos que en cuyo contenido existía información no relevante o sin evidencia declarada como aquellos cuya publicación fuera de larga data y sin actualidad en el tema, por lo que se filtran e incluyen estudios originales de revisión no sistemática en la literatura, de los últimos cinco años que presentan interés para la discusión del tema.

4. Discusión.

Los probióticos necesitan de la ayuda de los prebióticos para poder realizar sus acciones (Imagen 1), ya que sin ayuda de este no se daría el aumento y crecimiento de microorganismos en la microbiota. Ahora bien, la combinación de

estos son los simbióticos que tienen como objetivo potenciar las propiedades saludables (6).

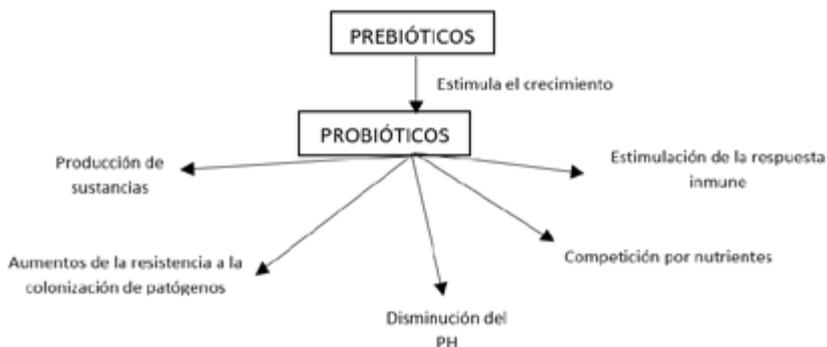


Imagen 1. Probióticos y prebióticos formación. Sinergia y mecanismos de acción. Fuente: Galán M. Alimentos funcionales III: Prebióticos, Probióticos y Simbióticos. 2016.

En Estados Unidos con el objetivo de identificar qué asociación tiene los cambios del microbioma con el ser humano, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) realizó un estudio desarrollado en la metagenómica, que permite el análisis de los microorganismos, con tecnología más reciente de secuenciación de ADN, en lugar de estudiar por separado el genoma de cada uno, de esta forma generando nuevos datos que sirven como fuente de información para descubrir nuevos medicamentos.(7)

Ya que, se conoce que la información genética de las comunidades microbianas comensales y el código genético del huésped humano tienden a interactuar. Un ejemplo de esta relación entre el microorganismo y el ser humano se encuentra en el microbioma del tracto digestivo, debido a que el intestino es el órgano inmunitario más grande y por ende con mayor cantidad de microbiota, esto puede significar un aporte beneficioso regulando la respuesta inmune del hospedador o conllevar a enfermedades que se generan a partir de factores genéticos de riesgo, que lleven a mutaciones propias de estos organismos. Sin duda el papel del microbioma en los procesos de control celular sugiere una fascinante y nueva etapa, al realizar una investigación de los efectos que tiene el microbioma mediante la modificación de prebióticos, probióticos en contribución de la salud.(Imagen 1)(8)

En el intestino se han logrado caracterizar cientos de cepas bacterianas y más de nueve millones de genes, esto a su vez representa tan solo el 0.5-2 kg de peso total corporal de cualquier individuo.(9)

Estudios han demostrado que el ser humano desde que se encuentra en el útero materno desarrolla un sistema inmunitario y no como se creía, que en el claustro materno los fetos se encontraban en su totalidad protegidos mediante una placenta estéril y que al nacer él bebe es cuando se da el desarrollo de su propia microbiana, he ahí porque es importante la nutrición del neonato debido que se ha encontrado que la leche materna no es estéril. La leche humana es de gran importancia ya que es la vía de comunicación entre el sistema inmunitario del bebe con el de la madre, otorgando al niño Lactobacillus, estreptococos, estafilococos y enterococos. (2)

Mientras que en el caso de niños que nacen por cesárea el microbiota intestinal tiene mayor proporción de especies y cepas como Bacteroides sp, Escherichia-Shigella y Clostridium difficile. Y posteriormente la microbiota se ve influenciada según la alimentación que tenga, principalmente al suspender la lactancia materna, tanto al niño de nacimiento vaginal o de cesárea.(9,10)

4.1. Mecanismo de acción de los prebióticos

El uso de la inmunonutrición además puede ser un factor de coste-efectiva al tratarse en pacientes que se hayan sometido a cirugía, varios ensayos clínicos han dado información de la importancia y eficiencia del uso de los probióticos, prebióticos y simbióticos que ayudan a minimizar beneficiosamente los riesgos y complicaciones infecciosas que se pueden dar en pacientes en su estancia postoperatoria, ya que su uso mejora la microbiota intestinal, además de la actividad enzimática, modulación inmune e inhibe la adhesión bacteriana.(11)

Los xenobióticos, como fármacos pueden ser causantes de una modificación al microbioma, ya sea de manera directa o indirecta. Un ejemplo de este caso es la conversión del quimioterapéutico 5-flouracilo a 5-fluorouridina monofosfato

mediante la vida del metabolismo ribonucleótido bacteriano, causando que aumente su actividad.(12)

Las modificaciones directas mediante procesos enzimáticos como reducción, acetilación, entre otras, tienden a alterar la estructura química de los fármacos. Algunos fármacos pueden tener disminución en su actividad. Como ejemplos de este suceso se tiene el caso de la digoxona, que se inactiva por una reductasa producida por el *Actinobacterium eggertbella* lenta y la producción microbiana de p-cresol que compite con el paracetamol para ser metabolizada por el hígado, lo que genera secundariamente que se produzca un aumento de cantidades séricas del fármaco y que se dé la contribución a su toxicidad.(11,13)

4.2. Reconstitución del microbioma

En la actualidad la microbiota intestinal puede ser modificada a través de diversos agentes y/o procedimientos tales como:

4.2.1. Prebióticos y su influencia en el microbioma

En la actualidad se han dado iniciativas para perseguir el aumento del entendimiento en cuanto se refiere a la relación entre los cambios en el microbioma y la salud en busca de soluciones para muchas enfermedades, incluyendo crónicas.(4,13)

La microbiota presente en el tracto gastrointestinal desempeña una parte fundamental en la salud, teniendo en cuenta que forma parte fundamental en la nutrición. Por lo que se han generado ingredientes fermentados selectivamente, que dan paso a la existencia de cambios específicos tanto en la composición de la microbioma, así como actividad de la microbiota gastrointestinal, dando como resultado algunos beneficios a la salud del huésped en este caso, los prebióticos han demostrado que nutren a grupos de microorganismos favoreciendo el crecimiento de bacterias benéficas sobre las nocivas. Los efectos de los prebióticos se fundamenta principalmente con la estimulación de la producción de ácidos grasos de cadena corta, que estimulan selectivamente la población de bacterias prebióticas reduciendo así la microbiota patógena al reducir el pH intestinal.(14)

Entre los oligosacáridos no digeribles se pueden considerar como prebióticos los fructanos y galactanos. Aquellos alimentos donde se encuentran los prebióticos son ricos en fibra vegetal como cereales integrales, verduras, frutas y legumbres. En la inmunonutrición se debe conocer que tipos de oligosacáridos proporcionan prebióticos que puedan ser beneficiosos para la salud por lo cual se tiene que la leche humana contiene hasta un 10% de carbohidratos, se ha comprobado que son los responsables del alto número de bifidobacterias presentes en las heces de lactantes.(15)

El efecto de los prebióticos es indirecto, es decir, lo que provocan es estimulación de microbiota endógenas favoreciendo el tránsito intestinal, ayudan a combatir el estrés y la ansiedad, controlan el nivel de colesterol, mejora la digestión de proteínas y minerales, desempeñando un papel fundamental en la prevención del cáncer de colon. La dosificación correcta y la frecuencia de consumo de prebióticos quizás sea uno de los aspectos menos claros que se tiene, pero aun así el mercado experimenta un crecimiento en sincronía con la tendencia mundial de la alimentación saludable.(15,16)

4.2.2. Probióticos y su influencia en el microbioma

El control bio ecológico, es decir, el uso de bacterias probióticas tienen ventaja de modular todas las vías, estudios han demostrado que pueden ofrecer importantes efectos preventivos contra enfermedades inducidas como hepáticas agudas y enfermedades crónicas como el Alzheimer, diabetes hasta el cáncer. Dichas bacterias han demostrado una extraordinaria eficacia para mantener la inmunidad incluso como prevención. Como las bacterias del ácido láctico han demostrado que pueden ayudar a sintetizar numerosos nutrientes, factores de crecimiento, modular los mecanismos de defensa inmunológica innata reduciendo y eliminando varias toxinas.(16,17)

Como se ha dicho anteriormente el microbioma se refiere al conjunto de genes de los organismos que componen la microbiota, la misma que se encuentra formada por eucariotas unicelulares, bacterias, virus y arqueas. El tracto intestinal al contar con la mayor cantidad de microorganismos en los humanos.(18)

Ahora bien, si se tiene en cuenta los efectos inmunomodulares propiamente dichos estos tienen a relacionarse en forma directa con la capacidad de las bacterias probióticas que suelen interactuar con receptores linfocitarios que en

muchas de las ocasiones de inmunidad innata y subpoblaciones de linfocitos que generaran la síntesis de citoquinas reguladoras que tiene como habilidad ejercer una respuesta a la favorable tolerancia inmunológica frente e patógenos intestinales no comensales de la microbiota intestinal, que generan enfermedades al humano. Recientemente se ha estado en busca de las relaciones que puede existir entre el índice de masa corporal (IMC) con la composición taxonómica del microbioma intestinal mediante el uso de base de datos de proyectos metagenómicos, llegando a la conclusión que no es posible identificar de manera concreta una “firma” taxonómica para la obesidad en el microbioma intestinal.(19)

Por otro lado, el cuerpo para conservar una buena salud se ha adaptado a dar respuestas primarias a patógenos que se da gracias a los receptores reconocedores de patrones, dentro de estos se encuentran los receptores tipo Toll (TLR), que inducen la producción de citoquinas.(19)

Tabla 1. Receptores de tipo Toll y sus ligandos específicos

Receptor	Ligando
TLR 1	Lipopéptidos triacilados
TLR 2	Lipoproteínas y lipopéptidos Peptidoglicano Ácido lipoteicoico Lipoarabidomanán Modulina soluble en fenol Lipopolisacáridos atípicos Glicoinositolfosfolípidos, glicolípidos Porinas Lipofosfoglicano Zymosan Hemaglutinina y otras proteínas virales
TLR 3	ARN de doble cadena
TLR 4	Lipopolisacarido Proteína de fusión Proteínas de envoltura
TLR 5	Flagelina
TLR 6	Lipopéptidos diacilados Ácido lipoteicoico Zymosan
TLR 7	ARN de cadena sencilla
TLR 8	ARN de cadena sencilla
TLR 9	ADN con motivos CpG

Fuente: Hernández J.C., Montoya C., Urcuqui-Inchima S.. Papel de los receptores tipo toll en las infecciones virales: el VIH-1 como modelo. 2007.

Recaltar que el TLR9 desempeña un importante papel en el mantenimiento a lo que se refiere a la homeostasis inmunitaria intestinal. Las bacterias en el intestino ocupan un nicho ecológico realizando una función defensiva, que se la conoce como efecto barrera, impidiendo así que se dé la implementación de bacterias extrañas, por lo que se da el empleo alimentos capaces de complementar esta barrera, incorporando probióticos a una dieta diaria. La mayoría de los productos considerados probióticos suelen contener microorganismos de los géneros Lactobacillos,

Streptococos o Bifidobacterium, que se consideran generalmente seguros, estos microorganismos pertenecen al grupo de bacterias pertenecientes al ácido láctico. Aunque la mayoría de probióticos se han considerado pertenecientes a los géneros antes mencionados, también se pueden considerar levaduras y otras bacterias como por ejemplo *Saccharomyces boulardii*.(20)

Ahora bien, muchos de los organismos probióticos se son comercializados en presentaciones o formatos diferentes, que van desde liofilizantes vehiculizados hasta añadidos a alimentos, todo esto a través complementos alimenticios muy usados en la inmunonutrición. Pero en la actualidad de manera más difundida de estos microorganismos es mediante las leches fermentadas o yogures.(20,21)

Algunos probióticos son comercializados como, por ejemplo.(21)

Probióticos de cepa simple

Saccharomyces boulardi, *Escherichia coli* no patogénico serotipo O6:K5:H1, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*.

Probióticos multicepa

El cóctel prebiótico denominado VSL-3 es el único que se ha ensayado hasta ahora el cual está conformado por cuatro cepas (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* y *Lactobacillus plantarum*)

Un ejemplo que evidencie la efectividad de los probióticos según la afección en enfermedades gastrointestinales es que pueden actuar contra los patógenos entéricos ya que pueden modificar la composición de la microbiota al igual que la genética de los microorganismos presentes.(21)

Tabla 2. Indicaciones pediátricas para probióticos y prebióticos en gastroenterología en base a la evidencia 1a y 1b

Indicación	Cepa probiótica/prebiótica	Nivel de evidencia
Tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Sacchromyces boulardi</i>	1a
Prevención de la diarrea asociada a antibióticos	<i>S. boulardi</i> cepa <i>cerevisiae</i> <i>L. rhamnosus GG</i> <i>Bifidobacterium lactis Bb12</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> (cepas E/N, Oxy y Pen)	1a 1b
Prevención de la diarrea nosocomial	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>B. lactis Bb12</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i>	1b
Prevención de las infecciones gastrointestinales comunes adquiridas en la comunidad	<i>L. casei</i> DN-114 001 en leche fermentada <i>B. lactis Bb12</i> o <i>L. reuteri</i> ATCC 55730 <i>L. Casei shirota</i> en leche fermentada	1b
Terapia adyuvante para la erradicación del <i>H. pylori</i>	<i>L. casei</i> DN-114 001 en leche fermentada	1b
Alivia algunos síntomas de los trastornos intestinales funcionales	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>L. reuteri</i> DSM 17938	1a 1b

Cólico infantil	L. reuteri DSM 17938	1b
Prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino	B. bifidum NCDO 1453 L. acidophilus NCDO 1748 L. acidophilus + B. infantis B. infantis B. bifidum S. thermophilus	1b

Fuente. Hernández A, Coronel C, Monge M, Quintana C. Microbiota, probióticos, prebióticos y simbióticos. 2015. Casos donde se demuestra un beneficio para la salud

Se debe tener en cuenta que, en individuos sanos, al ser administrado probióticos son transitorios los efectos beneficiosos que se pueden observar y en muchas de las ocasiones muy complicadas de demostrar. Los casos que han tenido una mejor demostración de efectividad han sido en la reversión de la diarrea en donde se ha medicado un tratamiento con antibióticos, así también de diarreas generadas por rotavirus (Tabla 2). En ambos casos la superficie mucosa que ha quedado desierta, el prebiótico tiende a ocupar su lugar reforzando la barrera intestinal evitando la translocación bacteriana, produciendo inmunomodulación e inmuno estimulación local y sistémica, disminuyendo así los síntomas hasta que de la recolonización de los microorganismos propios.(20)

Estudios actuales aceptan que los probióticos no solo mejoran enfermedades del aparato gastrointestinal, sino que algunas cepas probióticas interactúan con el sistema inmunológico del hospedador, por lo que la regulación del sistema inmune en muchas de las ocasiones depende de otros factores, como de un microbioma adecuado tempranamente instalado, ya que un desequilibrio en la función de la microbiota podría contribuir a ser propenso a enfermedades respiratorias. El uso de probióticos podría modular favorablemente el microbioma y contribuir a su homeostasis.(22)

Trasplante fecal en la infección por Clostridium difficile mismo que tiene como finalidad reconstituir la biota sana del tracto gastrointestinal como recurso después del fracaso de terapias convencionales, al ver su alta efectividad se ha propuesto que sea un tratamiento de primera línea, ya que al parecer no solo ayuda con los síntomas provocados por la infección, sino que modifica el metagenoma intestinal. Uno de los problemas que se presentó para este trasplante fue la asociación de trasplante con una obesidad acelerada en los pacientes con donadores obesos, por lo que se optó que tienen que ser donadores de peso corporal norma para evitar este problema.(23)

En casos de obesidad y trastornos metabólicos, ya que existe una diferencia entre la microbiota entre personas delgadas y obesas, a los cuales se suplemento bacterias probióticas de L. platarom 299v evidenciando la reducción de las concentraciones séricas de LL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia.(23)

El uso de probióticos ha demostrado que puede actuar en la disminuyendo la presión arterial, dicho efecto se observó cuando se consume durante \geq ocho semanas, conteniendo unidades formadoras de colonias y están compuestas por diversas especies, implicando en la pérdida de peso corporal, así como mejoría en perfiles lipídicos y en valores glucémicos.(24)

4.2.3. Simbióticos y su influencia en el microbioma

La microbioma también puede ser considera como una órgano endocrino, debido a que tiene la capacidad de secretar diferentes agentes con efectos metabólicos que interactúan mediante diversas respuestas biológicas, por lo cual no se debe dejar fuera el principal objetivo que es de controlar los simbióticos en el cuerpo, el mismo que es de favorecer el desarrollo y actividad de los probióticos y prebióticos para beneficiar la salud del ser humano en que se encuentran proporcionando a las cepas mayor oportunidades de supervivencia al tener una mejor colonización en el colon hospedero con el fin de aumentar o prologar los efectos beneficiosos. El uso de simbióticos ha demostrado ser útil, para disminuir la endotoxemia que suele estar presente en la enfermedad crónica hepática, a partir de un estudio de 55 pacientes con encefalopatía hepática mínima (MHE), un grupo de 20 de ellos recibieron Synbiotic 2000, otros 20 sólo la fibra del Synbiotic 2000 y 15 personas placebo durante 30 días, el tratamiento con simbiótico

aumentó significativamente el contenido fecal de las especies de *Lactobacillus* que no producen ureasa y redujo significativamente la endotoxemia y la microbiota potencialmente patógena, la clasificación de Child-Turcotte-Pugh funcional mejoró en prácticamente el 50% de los casos. (31).

La predisposición de acuerdo a nuestra forma de vida e interacción con la microbiota propia de los seres humanos puede ser beneficiosa, como se demuestra en el siguiente estudio que el consumo aumentado de sal afecta el microbioma intestinal en ratones, agotando al *Lactobacillus murinus* y el tratamiento de ratones con *L. murinus* evitó el agravamiento inducido por la sal de la encefalomiелitis autoinmune experimental inducida activamente y la hipertensión sensible a la sal mediante la modulación de las células TH17 y que por cierto en los seres humanos también podría ser prevenible el aumento de la presión arterial.(25)

En este caso se pueden encontrar preparados farmacéuticos de una cepa simple más fibra simple o a su vez por la unión de multicepas más multifibras como se puede ver a continuación(26):

Simbióticos de cepa y fibra simples

Lactobacillus plantarum 299 más fibra de avena, la mayor parte de experiencia con este simbiótico se ha cabo en estudios en unidades de pacientes críticos y en conexión con cirugía extensiva

Simbióticos multicepa multifibra

Synbiotic 2000 consiste en una mezcla de cuatro bacterias del Ácido láctico, una de cada uno de los cuatro principales géneros de *Lactobacillus*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* y de *Lactobacillus plantarum*.(27)

4. 3. Casos donde se demuestra un beneficio para la salud

Un metaanálisis del 2016 argumentó, probando el *Lactobacillus*, *Saccharomyces* con distintas mezclas de cepas, que los probióticos pueden ayudar a disminuir el riesgo de episodios diarreicos en pacientes con antibioticoterapia contra el *Clostridium difficile*, en relación al Cáncer colorrectal hay datos estadísticos de gran relevancia, donde el uso de probióticos y prebióticos muestran algún beneficio mejorando los biomarcadores, en el 2018 se realizó un análisis in vivo en animales, a los cuales se les administró azoximetano y dextrano sulfato de sodio con el objetivo de provocar desarrollo tumoral, posteriormente a un grupo se le administró probióticos y al otro agua. Como resultado, el grupo al cual se le administro probióticos presento un 40% menos de tumores que el grupo al que se le administro solo agua. (18)

El microbioma normal pasa por un proceso, que va desde el nacimiento y que de manera normal tiene múltiples funciones, debido a su extenso metagenoma.(29)

Lactobacillus rhamnosus que se añadió a la dieta de mujeres embarazadas durante el primer trimestre para evaluar la eficacia de los probióticos en la disminución de los niveles de glucosa, ayudaron en su control dentro de cifras aceptables y no se han relacionado con ningún tipo de efecto adverso. Existe una creciente evidencia sobre el uso de probióticos en diversas enfermedades, especialmente en enfermedades gastrointestinales, en el triage de un centro de salud, se administraron los diferentes tipos de probióticos incluyendo *L. Lactobacillus rhamnosus GG*, *S. boulardii*, *Bacillus* casi, *L. Lactobacillus acidophilus*, a 571 niños entre tres y 36 meses para el control de la diarrea, fue exitoso en comparación con el placebo y no mostró ningún efecto adverso.(30)

5. Conclusión.

La inmunonutrición es una herramienta beneficiosa ya que tiene actividad enzimática, modulación inmune e inhibe la adhesión bacteriana, ya que la prescripción de prebióticos favorece el crecimiento de bacterias benéficas sobre las nocivas, los prebióticos son inmunomodulares suelen interactuar con receptores linfocitarios y potencializan la tolerancia inmunológica frente a patógenos intestinales no comensales de la microbiota intestinal, que generan enfermedades al humano, mientras que los simbióticos reducen la endotoxemia que suele estar presente en la enfermedad crónica hepática, en donde se da la mejora de la microbiota ocasionando la eliminación de bacterias que puedan formar un potencial riesgo, comprobando de esta forma que la modificación del microbioma por esos fármacos ayudan en el tratamiento de diversas enfermedades y mejora la calidad de vida de las personas.

Agradecimiento.

Nuestro agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Facultad de Salud Pública y al XVIII Seminario Internacional de Salud, Alimentación, y Nutrición Humana, a su comité organizador por su esfuerzo colaborativo en la difusión de investigación científica.

Declaración de conflicto de interés

El grupo de autores declaran, no tener conflicto alguno de interés.

Limitación de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Bibliografía.

1. McFarland L V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: A systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(8).
2. Gallego CG, Salminen S. Novel probiotics and prebiotics: How can they help in human gut microbiota dysbiosis? *Appl Food Biotechnol*. 2016;3(2):72–81.
3. Javier Villanueva Pájaro D, Marrugo Cano JA, Médica Sanitas R. Efecto de los ácidos grasos de la dieta y sus metabolitos en células de la respuesta alérgica. *RevMedicaSanitas* [Internet]. 2014;17(4):212–30. Available from: http://www.unisanitas.edu.co/Revista/53/EFFECTOS_DE_LOS_ACIDOS_GRASOS_DE_LA_DIETA_Y_SUS_METABOLITOS_EN_CELULAS_DE_LA_RESPUESTA_ALERGICA.pdf
4. Cuya MC. Inmuninutrición en la salud y la enfermedad. *Cienc Desarro* [Internet]. 2015;0(19):5. Available from: <http://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/CYD/article/view/418/368>
5. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cheremb J. Microbioma humano- EcuRed. *Rev la Fac Med la UNAM* [Internet]. 2018;61(6):7–20. Available from: https://www.ecured.cu/Microbioma_humano
6. Santiago P, Rafael J, Javier J, Abad P, Antibióticos AA. Usos Clínicos De Probioticos En Disbiosis Y En Diarrea: Aguda, Asociada a Antibióticos Y Del Viajero. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2015;78(4):135–41.
7. Alonso VR, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr*. 2013;109(SUPPL. 2):21–6.
8. Bixquert Jiménez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2009;101(8):553–64.
9. Zamorano MM, Herrera CQ. Microbiota, Probióticos, Prebióticos y Simbióticos. 2015;(5):337–54.
10. Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics- A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004;96(3):219–33.
11. Jiménez C, Gutiérrez C, Arraiza C, Martínez M. Soporte nutricional en cáncer gastroesofágico. *Nutr Clínica en Med* [Internet]. 2015;9(2):157–72. Available from: www.nutricionclinicaenmedicina.com
12. Sánchez B, De Los Reyes-Gavilán CG, Margolles A. The F1F0-ATPase of *Bifidobacterium animalis* is involved in bile tolerance. *Environ Microbiol*. 2006;8(10):1825–33.
13. Lebeer S, Verhoeven TLA, Francius G, Schoofs G, Lambrichts I, Dufrêne Y, et al. Identification of a gene cluster for the biosynthesis of a long, galactose-rich exopolysaccharide in *Lactobacillus rhamnosus* GG and functional

- analysis of the priming glycosyltransferase. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(11):3554–63.
14. Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Letourneau N, Johnston DW, Kaplan BJ, et al. Maternal perspectives on the use of probiotics in infants : a cross-sectional survey. 2014;1–9.
 15. Pacheco-pérez Y, Bello-fernández ZL, Góngora-parra KB. Microbioma humano, implicaciones en el proceso salud-enfermedad. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta.* 2018;44(1).
 16. Martín R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(4):965–9.
 17. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: Clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics.* 2006;117(4).
 18. Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35(2):249–55.
 19. Rodríguez JM. Probióticos: Del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp.* 2015;31:33–47.
 20. O’Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–93.
 21. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008 Apr 1;159(3):187–93.
 22. Saranz RJ, Lozano A, Bandín G, Mariño AI, Boudet R V., Sarraquigne MP, et al. Prevención de las enfermedades alérgicas en la infancia: Entre la teoría y la realidad. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(3):277–87.
 23. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009 Dec;19(12):2317–23.
 24. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome [Internet].* 2015;3(1):1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>
 25. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Bartolomaeus H, Haase S, et al. Europe PMC Funders Group Salt-responsive gut commensal modulates T H 17 axis and disease. 2018;551(7682):585–9.
 26. Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic Fecal Microbiota Transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):655–7.
 27. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2014;64(4):897–903.
 28. Oliveros J, Camilo J. Intestinal . Transcendence and Its Merit in the. 2018;
 29. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol [Internet].* 2018;16(3):143–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
 30. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):227–39.
 31. Gil2 SByÁ. Control bioecológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos. *Nutricion Hospitalaria.* 2006;; p. 14.
-

Microbioma materno prenatal y sistema inmune del lactante en los orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad

(Maternal prenatal microbiome and the infant's immune system at the origins of the development of health and disease)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1, 3), Leslie Gricel Cuzco Macías *(1,2), Alison Tamara Ruiz Chico (1), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (3)

Departamento de Ginecología. Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, ECO60155, www.espoch.edu.ec

Hospital Provincial General Docente de Riobamba. Riobamba-Ecuador

COLPOMED Centro- Hospital del día. Riobamba, Chimborazo, Ecuador

*Correspondencia. Leslie Gricel Cuzco Macías, departamento de Medicina Interna, Hospital Provincial General Docente de Riobamba; dirección: F, Proaño y Chile; Riobamba-Ecuador. E-mail: lesliecuzco@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El microbioma humano se refiere a la presencia de microorganismos que conviven con su hospedero. **Objetivo:** Analizar la relación existente entre el microbioma materno perinatal y el desarrollo del sistema inmune del lactante, en los orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática, donde se incluyeron aquellos ensayos clínicos controlados y randomizados enfocados en la relación del microbioma materno prenatal y el sistema inmune del lactante. Y se excluyeron todos aquellos trabajos cuyo enfoque fue diferente al tema planteado. **Resultados:** Se encontraron 61 fuentes bibliográficas, de las cuales se incluyeron 53 artículos que contenían la información relacionada al tema y publicados en los últimos 11 años. **Discusión:** Veinte minutos después del nacimiento, el microbioma de los recién nacidos por parto vaginal se asemeja a la microbiota de la vagina de su madre, mientras que los nacidos por cesárea albergan comunidades microbianas que generalmente se encuentran en la piel humana. La adquisición del microbioma continúa durante los primeros años de vida, con un el microbioma del tracto gastrointestinal del bebé comienza a parecerse al de un adulto desde el primer año de vida. **Conclusiones:** Las bacterias, son microorganismos que han logrado colonizar la gran mayoría de las superficies terrestres, mostrando una gran capacidad de adaptación. El ser humano, no es indiferente, y se han planteado hipótesis que aseveran su participación en el desarrollo de la salud e inicio de la enfermedad.

Palabras clave: microbiota, sistema inmunológico, fenómenos fisiológicos nutricionales del lactante.

ABSTRACT

Introduction: The human microbiome refers to the presence of microorganisms that live with its host. **Objective:** To analyze the relationship between the maternal perinatal microbiome and the development of the infant's immune system, at the origins of the development of health and disease. **Methodology:** A non-systematic bibliographic review was carried out, including those controlled and randomized clinical trials focused on the relationship of the prenatal maternal microbiome and the infant's immune system. And all those works whose approach was different from the topic raised were excluded. **Discussion:** Twenty minutes after birth, the microbiome of newborns by vaginal delivery resembles the microbiota of their mother's vagina, while those born by caesarean section house microbial communities that are usually found in human skin. The acquisition of the microbiome continues during the first years of life, with a microbiome of the baby's gastrointestinal tract beginning to resemble that of an adult from the first year of life. **Conclusions:** Bacteria are microorganisms that have managed to colonize the vast majority of land surfaces, showing great adaptability. The human being is not indifferent, and hypotheses have been raised that affirm his participation in the development of health and the onset of the disease.

Keywords: Microbiota, immune system, Infant Nutritional Physiological Phenomena,

1. Introducción

El microbioma humano se refiere a la presencia de microorganismos que conviven con su hospedero, en este caso el humano, ocupando sitios específicos como las superficies mucosas y de piel a lo largo del cuerpo. En una perfecta relación simbiótica, se estima que alrededor de 10¹⁴ células microbianas (10 veces más que las células humanas propias del organismo) colonizan dichas superficies. (1) Se ha demostrado que cualquier alteración tanto en la funcionalidad o composición de este pequeño ecosistema humano se asocian con el desarrollo de ciertas enfermedades humanas que afectaran al lactante en el futuro.

Los análisis de la composición del microbioma en humanos adultos han revelado numerosas asociaciones entre los filos bacterianos específicos y la enfermedad, y han dilucidado varias vías a través de las cuales esto puede ocurrir. Quizás el primer ejemplo sea la relación descrita entre el microbioma intestinal y los cambios en el nivel de los filos asociados con las vías metabólicas y la obesidad. (2,3)

Últimamente, se estudia la posibilidad que muchos de los cambios microbianos asociados a las enfermedades y sus consecuencias inmunes podrían originarse durante los primeros días de vida. Durante el periodo posnatal inmediato, el microbiota está en proceso de colonización del huésped y su composición es altamente inestable. Este tiempo de colonización temprana también se correlaciona con el desarrollo del sistema inmune y su educación, lo que le permite tolerar su ambiente para combatir a los patógenos y evitar la alergia y la autoinmunidad. (4)

Hoy en día existe cada vez más evidencia científica que demuestra que ciertas poblaciones celulares especialmente las del sistema inmune pueden estar reguladas por la microbiota en un momento específico de la vida. Además, las alteraciones de la microbiota independientemente del motivo durante un periodo específico de la vida pueden tener efectos importantes sobre el sistema inmune posteriormente en la vida del lactante.

2. Métodos

A través de una revisión bibliográfica no sistemática utilizando los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED, en el cual se abarcó artículos en español e inglés, con publicaciones desde el año 2008 al 2019.

Entre los términos de búsqueda se encuentran: microbiota, sistema inmunológico, fenómenos fisiológicos nutricionales del lactante. Se incluyeron aquellos ensayos clínicos controlados y randomizados referentes a la relación existente entre el microbioma materno prenatal y el sistema inmune del lactante. Y se excluyeron todos aquellos trabajos cuyo enfoque fue diferente al tema planteado.

Riesgo de sesgo poco claro.

3. Resultados

De la búsqueda antes descrita se encontró 61 fuentes bibliográficas acerca del microbioma materno prenatal y el sistema inmunológico del lactante, en los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, de las cuales se utilizaron 53 publicaciones científicas relevantes, los cuales aportaron hechos a favor de la investigación realizada; los artículos científicos excluidos no cumplieron con los criterios de inclusión planteados.

4. Discusión

El microbioma humano consiste en 10 a 100 billones de células microbianas simbióticas albergadas por cada persona, principalmente bacterias en el intestino; el microbioma humano, sin embargo, consiste en los genes que albergan estas células. (5)

Se han lanzado proyectos de microbioma en todo el mundo con el objetivo de comprender los roles que desempeñan estos simbioses y su impacto en la salud humana. (6,7)

Así como la pregunta “¿Qué es ser humano?” ha preocupado al hombre, desde el comienzo de la historia registrada, la pregunta “¿Qué es el microbioma humano?” o “¿Cómo se desarrolla la microbiota en el cuerpo humano?”, ha

inquietado a los investigadores desde que Joshua Lederberg acuñó el término en 2001. (8)

El tracto gastrointestinal de un infante humano proporciona un entorno completamente nuevo para la colonización microbiana. (9) De hecho, el microbioma que un infante comienza a adquirir depende en gran medida del modo de parto. (10)

Veinte minutos después del nacimiento, el microbioma de los recién nacidos por parto vaginal se asemeja a la microbiota de la vagina de su madre, mientras que los nacidos por cesárea albergan comunidades microbianas que generalmente se encuentran en la piel humana. (11) La adquisición del microbioma continúa durante los primeros años de vida, con un el microbioma del tracto gastrointestinal del bebé comienza a parecerse al de un adulto desde el primer año de vida. (12)

En un estudio de caso en el que se monitorizó la microbiota de un bebé durante los primeros 2.5 años de vida, la diversidad filogenética aumentó de manera significativa y lineal con el tiempo. Además, se observaron cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal en cinco puntos de tiempo: introducción de una dieta de la leche materna, desarrollo de fiebre en el día 92, introducción de cereal de arroz en el día 134, introducción de alimentos de fórmula y de mesa en el día 161, e introducción de tratamiento con antibióticos y dieta para adultos en el día 371. (13)

Curiosamente, cada cambio en la dieta estuvo acompañado por cambios del microbioma intestinal y el enriquecimiento de los genes correspondientes. Por ejemplo, cuando se introdujo la dieta del adulto en el bebé, los genes en el microbioma asociados con la biosíntesis de vitaminas y la digestión con polisacáridos se enriquecieron. (13) La interacción entre el microbioma humano y el medio ambiente es dinámica, y los microbios humanos fluyen libremente sobre las superficies tocadas todos los días. Fierer et al., demostraron que las yemas de los dedos humanos pueden transferir comunidades de microbios a los teclados, y que estas comunidades diferencian fuertemente a las personas. (14)

Las gráficas de PCoA mostraron que era posible determinar qué dedos estaban escribiendo en qué teclas y qué personas estaban usando qué teclados: incluso era posible vincular la mano de una persona al ratón de la computadora que usan con una precisión de hasta el 95% en comparación con una base de datos de otras manos. En general, este estudio mostró que las comunidades microbianas se transfieren constantemente entre las superficies y que existe una interacción dinámica entre el microbioma ambiental y los diferentes sitios del cuerpo humano. (15)

Exposición prenatal

El desarrollo del microbioma comienza mucho antes de que nazca el bebé. Contrariamente a lo que se pensaba, el líquido amniótico no es estéril. (16,17) En algunos casos, la presencia de bacterias en el líquido amniótico se asocia con un estado de enfermedad. Mycoplasma y Ureaplasma en el líquido amniótico son aislamientos frecuentes asociados con efectos perjudiciales para la salud, como corioamnionitis, parto prematuro y enterocolitis necrotizante (ECN). (18–20)

Además, las mujeres con infecciones vaginales son mucho más propensas a tener bebés prematuros. (21) Aparte de esto, las bacterias también se detectan a menudo en el líquido amniótico y placentas de los bebés sanos a término. (22–24) Otros filos detectados en el líquido amniótico y la placenta se superponen con los filos que se encuentran comúnmente en el microbioma oral: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria y Fusobacteria. (17,25)

El meconio tampoco es estéril, (26–28) lo que apoya la idea de que los microbios en el líquido amniótico tienen acceso al feto por nacer. Un estudio reciente comparó la microbiota de meconio en bebés prematuros con conjuntos de datos separados de microbiotas amnióticas, vaginales y de cavidad oral, y descubrió que la mayoría de las superposiciones entre el meconio era de los conjuntos de datos amnióticos. (28) Los taxones bacterianos que se encuentran en el meconio que utilizan enfoques independientes y dependientes del cultivo se superponen con la microbiota intestinal adulta. (29)

Se detectaron enterobacterias (incluyendo *Escherichia coli* y *Shigella* spp.), Enterococos, estreptococos, estafilococos (incluyendo *Staphylococcus epidermidis*) y bifidobacterias en bebés sanos, de término completo. (28,30–32) Además, la administración de *Enterococcus faecium* a ratas preñadas permitió el aislamiento de la misma bacteria del meconio de crías a término inmediatamente después del nacimiento por cesárea. (30) Por lo tanto, si bien la exposición a

microbios vaginales patógenos puede considerarse eventos infecciosos, la exposición prenatal a microbios fecales es probablemente una parte natural del desarrollo en el útero. La forma en que estos microbios obtienen acceso al útero sigue siendo desconocida, aunque la translocación bacteriana del intestino al torrente sanguíneo y luego al útero es una teoría que se ha propuesto, pero que aún no se ha probado experimentalmente. (32)

Parto vaginal: el primer paso en la colonización microbiana postnatal

Como sabemos, la primera exposición microbiana importante para un bebé nacido por vía vaginal es en el canal del parto, un evento potencialmente importante para establecer un microbioma saludable en una etapa temprana de la vida. La cesárea evita esta exposición y altera el grupo inicial de microbios a los que está expuesto el neonato. (11)

En un estudio realizado en el 2016 se investigó el impacto del modo de administración en la maduración y diversidad del microbioma durante los primeros 2 años de vida. En comparación con los bebés nacidos por vía vaginal, los niños con cesárea mostraron una diversidad filogenética, riqueza y uniformidad significativamente mayor ($P < 0.05$) al inicio. Sin embargo, estos disminuyeron significativamente en los bebés nacidos por cesárea durante el primer mes después del nacimiento, y los niños nacidos por cesárea posteriormente mostraron menor diversidad y riqueza hasta los 2 años, especialmente después de los 8 meses de edad. Estos efectos no se debieron a diferencias en la abundancia bacteriana absoluta. (33)

También esperamos que la diversidad comparativa entre comunidades (diversidad B) se altere en los recién nacidos por cesárea, lo que refleja las diferentes exposiciones microbianas durante el parto y la diversidad alterada que se observó. Para la primera evacuación intestinal de los bebés (media \pm desviación estándar, 20.2 ± 18.3 horas de vida), la diversidad fecal no fue significativamente diferente, lo que sugiere que el microbioma en los lactantes colonizadores fue de complejidad similar. A partir de entonces, la cesárea alteró significativamente la diversidad microbiana en comparación con el parto vaginal (MANOVA permutativo de UniFrac no ponderado, $P < 0.001$), pero representó una pequeña fracción de la variación total entre las muestras ($R = 0.02$). Para varios taxones bacterianos comunes, las abundancias se alteraron en los recién nacidos por cesárea en comparación con los nacidos por vía vaginal, lo que subyace a las diferencias en la diversidad. (34)

De manera más prominente, la abundancia de Bacteroides fue significativamente menor en los recién nacidos por cesárea, independientemente del modo de alimentación predominante. A los 12 meses, el balance de Bacteroides, Bifidobacterium k, Enterobacteriaceae que dominaron el primer año de vida en todos los lactantes se reemplazó por una mezcla de Firmicutes, principalmente Clostridiales. (33)

Aunque las Clostridiales y las Enterobacterias en particular fueron significativamente más abundantes [tamaño del efecto del análisis discriminante lineal (LEfSe), $P < 0.05$] en los bebés nacidos por cesárea durante el primer año, llenando el vacío dejado por Bacteroidales, pocos taxones fueron significativamente diferentes durante el segundo año de vida. (34) Esta similitud cada vez mayor después de 1 año en niños nacidos por vía vaginal o por cesárea indica que ambas comunidades experimentan una maduración gradual, pareciéndose finalmente al microbioma fecal adulta. Los taxones que dominaron en los primeros meses de vida ya sean perturbados o no por cesárea o antibióticos, disminuyeron a medida que los taxones de edad avanzada los reemplazaron. (33)

La hipótesis que se planteó en el siguiente artículo Los antibióticos, el modo de nacimiento y la dieta dan forma a la maduración del microbioma durante la vida temprana, es que la interrupción de la cesárea también podría alterar los patrones de maduración del microbioma en los bebés, similar a la exposición a antibióticos. (33)

Usando el modelo de maduración del microbioma descrito en los Materiales suplementarios, encontramos que los bebés con cesárea y parto vaginal mostraron grados similares de maduración del microbioma durante los primeros 6 meses de vida. Posteriormente, la maduración del microbioma se estancó en los recién nacidos por cesárea, con una caída relativa de la maduración en comparación con los bebés nacidos por vía vaginal durante el resto del período de estudio. (33)

La lactancia materna fomenta la maduración del microbioma en los primeros años de vida

En el neonato el tracto gastrointestinal es estéril sin gérmenes conforme avanzan los días el periodo posnatal es importante para el desarrollo del microbioma ya que esta ayuda en el desarrollo del sistema inmunológico y estado

de salud del ser humano, existen muchos factores que pueden alternar el correcto desarrollo del microbioma como por ejemplo si es parto normal o cesárea, lactancia materna y artificial y el uso de antibióticos. Hace algunos años se promocionaba la lactancia materna por ser estéril libre de gérmenes, pero en la actualidad está en controversia. (33)

La lactancia materna en el recién nacido reduce la morbilidad y mortalidad producida por enfermedades infecciosas, debido en gran parte a sus componentes inmunológicos que protegen al infante contra infecciones. (34) La leche humana contiene su propio microbioma caracterizada por la predominancia de Proteobacterias y Firmicutes, prebióticos (por ej., oligosacáridos de la leche humana) y factores antimicrobianos, Conviene tener en cuenta que entre las bacterias aisladas normalmente de la leche materna existen algunas especies, como *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* o *E. faecium*, que se incluyen habitualmente entre las potencialmente probióticas. De hecho, los estudios recientes han revelado que los lactobacilos aislados de leche materna poseen un potencial probiótico similar o superior al de ciertas cepas de lactobacilos de gran difusión comercial, como *L. rhamnosus* GG, *L. casei* immunitass o *L. johnsonii*. Las bacterias lácticas desempeñan un papel muy importante en las barreras microbiológicas primarias que se forman en las mucosas con el fin de prevenir infecciones. En general, las bacterias lácticas aisladas de leche materna parecen mostrar un gran potencial para adherirse a las mucosas y/o para producir sustancias antimicrobianas; se han propuesto algunas cepas como agentes bioterapéuticos para la prevención de infecciones neonatales y mastitis causadas por *Staphylococcus aureus*. Además, otras bacterias de la leche, como estreptococos, estafilococos y *E. coli*, pueden resultar muy útiles para reducir la incidencia de patógenos en neonatos de alto riesgo expuestos a ambientes hospitalarios. Por ejemplo, algunos estreptococos del grupo Viridans evitan que cepas de *aureus* resistentes a la meticilina puedan colonizar la cavidad oral de los niños. Por otra parte, la presencia de *Streptococcus parasanguis* en la cavidad oral infantil previene el desarrollo de caries y enfermedades periodontales, debido a su antagonismo con las bacterias responsables de tales procesos, como *Streptococcus mutans*. Por lo que respecta a *E. coli*, esta especie comprende cepas patógenas y también comensales; estas últimas son habitantes normales, y con funciones ecológicas relevantes, en las mucosas humanas. De hecho, la cepa *E. coli* es la base de un producto probiótico infantil ampliamente difundido en Alemania y otros países del este de Europa, y diversos estudios han demostrado que su aplicación por vía oral, tanto en niños a término como en prematuros, reduce significativamente el número y la gravedad de las infecciones infantiles, se plantea que el lactante que se alimenta con alrededor de 800 mililitros de leche al día, se expone a aproximadamente entre 105 y 107 bacterias. (35)

La lactancia materna se encarga de las bases del microbioma intestinal de los lactantes por medio del contacto con los microorganismos de la areola y la leche materna, brindando fuentes de energía claves para muchas bacterias (oligosacáridos de la leche humana).

A más de ello, es esencial reconocer la diferencia composicional de este microbioma entre los lactantes amamantados y los alimentados con fórmula, con los primeros siendo poblados con mayores proporciones de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus spp.*, y los segundos poblados con una mayor prevalencia de bacterias clostridiales y proteobacterias. (36)

Es así que, los niños que reciben fórmula muestran una menor diversidad bacteriana incluso después (12-24 meses de edad), consecuentemente, provocando alteraciones en el crecimiento ulterior. (36)

La evidencia epidemiológica proporciona más apoyo para el beneficioso rol de la lactancia materna en la promoción de la salud infantil. La alimentación con fórmula ha sido asociada con un aumento del riesgo de varias enfermedades hiperinflamatorias y mediadas por inmunidad. (36)

La dieta materna asociada a la gestación da forma al microbioma infantil en desarrollo

Actualmente se han realizado estudios los cuales demuestran que la formación del microbioma intestinal del recién nacido se programa desde la vida intraútero. La teoría de que durante la etapa fetal el intestino se encuentra estéril y que las exposiciones a los microorganismos maternos ocurren tras el nacimiento, ha sido modificada a la luz de nuevas investigaciones, que demuestran que los primeros contactos con el microbioma intestinal materna los tiene el feto a través de la placenta y el líquido amniótico. (37)

Estudios recientes han sugerido que la placenta alberga una comunidad de microbios de baja abundancia. (38)

Posteriormente durante el nacimiento continúa la colonización del intestino debido al contacto de la región perianal con bacterias maternas (transferencia materno-fetal).

La información actual empleada ha servido para apoyar el rol importante de la dieta materna asociada a la gestación en el moldeo del microbioma infantil. En una cohorte prospectiva de 26 díadas madre-hijo, un alto contenido de grasa en la dieta materna gestacional se asoció con distintas variaciones en la composición microbiana del intestino neonatal (meconio), que persistieron hasta las 4 a 6 semanas de edad. Tomando en consideración, la capacidad de modular la respuesta inmunológica del microbioma en las primeras etapas de vida, y siendo influenciada principalmente por la dieta materna durante el embarazo, se hallaron frecuencias más altas de células tímicas T reguladoras en estos cachorros. Finalmente, demostrando el efecto de la dieta materna en la capacidad funcional del microbioma infantil, los lechones nacidos de cerdas que fueron alimentadas con una dieta occidental (dieta de alta energía, alto contenido de grasa, a base de fructosa) durante el embarazo mostraron una disminución de la producción de AGCC. En estos estudios, se apoya la importancia del microbioma como un mediador que enlaza la dieta materna durante la gestación con la salud infantil, fundamentando el papel del microbioma en los ODSE. Futuros estudios pueden arrojar más luz sobre los efectos prolongados de la dieta materna gestacional en la salud y el desarrollo. (39)

Los antibióticos alteran la colonización infantil y disminuyen la maduración del microbioma

Los antibióticos son los medicamentos más comunes recetados para los niños. Datos epidemiológicos recientes sugieren una asociación entre el uso temprano de antibióticos y los fenotipos de enfermedades en la edad adulta. El uso de antibióticos durante la infancia induce desequilibrios en el microbioma intestinal, llamada disbiosis. Las respuestas del microbioma intestinal a los antibióticos y su posible vínculo con el desarrollo de la enfermedad son especialmente complejas de estudiar en el intestino infantil cambiante. Aquí, sintetizamos los conocimientos actuales que relacionan los antibióticos, la disbiosis y la enfermedad, y proponemos un marco para estudiar la disbiosis relacionada con los antibióticos en niños. (39)

El intestino infantil se coloniza inicialmente con Proteobacteria y Firmicutes, seguido de un aumento gradual de Actinobacteria (potencialmente debido a la introducción de la leche materna). A los 6 meses de edad, los Bacteroidetes dominan, mientras que las Proteobacterias y Actinobacterias disminuyen gradualmente, lo que puede atribuirse a la abundancia de carbohidratos en los alimentos sólidos que coinciden con el destete. (39)

El microbioma de la leche humana también cambia con el tiempo y depende del peso de la madre. Por ejemplo, Weissella, Leuconostoc, Staphylococcus, Streptococcus y Lactococcus predominan en la leche inmediatamente después de dar a luz, y la leche de madres obesas es menos diversa que la de madres no obesas. Estas bacterias ingeridas proporcionan una fuente constante de miembros de la comunidad para ayudar a colonizar el tracto gastrointestinal. Los prebióticos transmitidos por la leche que modulan las bacterias presentes en el tracto GI incluyen los oligosacáridos de la leche humana. (39)

El uso excesivo de antibióticos de amplio espectro para condiciones que responden a agentes de espectro estrecho ha aumentado dramáticamente. Incluso después de ajustar las diferencias en la edad del paciente, las comorbilidades y los factores sociodemográficos, los niños con las mismas infecciones pueden recibir índices de prescripciones de antibióticos muy diferentes dependiendo de la práctica o el médico visitado. (39)

El uso indiscriminado de antibióticos en pediatría parece ser ubicuo en diversos países. Tradicionalmente su uso excesivo ha sido asociado a una promoción de la resistencia bacteriana. Adicionalmente hoy se describe una potente asociación entre el uso de antibióticos en la infancia temprana y las enfermedades crónicas como el asma, la diabetes y la obesidad. (40) La administración de antibióticos durante el primer año de vida puede tener un profundo rol en el desarrollo del microbioma a través de 4 grandes mecanismos de disbiosis. La pérdida de taxas claves, la pérdida de diversidad general, los cambios en las capacidades metabólicas del microbioma y el sobrecrecimiento de patógenos se constituyen como posibles consecuencias de las disbiosis causadas por antibióticos. (41)

Las enfermedades no transmisibles asociadas a disbiosis proporcionan un apoyo adicional para el microbioma.

Enterocolitis Necrotizante

La enterocolitis necrotizante resulta ser la afección quirúrgica con mayor mortalidad presente en el período neonatal,

mediante varios estudios realizados, su causa se ha centrado con frecuencia y específicamente en la alteración severa del tracto gastrointestinal. Esta afección y su desarrollo se han visto controvertidos, generalmente se le atribuye una variabilidad según los orígenes étnicos y geográficos o inclusive a factores genéticos y/o ambientales. Sin embargo, su frecuencia se ha visto mínima en países como Japón, Suiza y Austria, y mayormente frecuente en América del Norte, el Reino Unido e Irlanda. (41)

A pesar de los grandes avances en la atención neonatal, la cifra de la tasa de mortalidad por efecto de la enterocolitis sigue siendo muy alta, estadísticamente se centra en un censo 30 a 50% de neonatos. Debido a los problemas provocados por esta afección es que justamente se necesitan con urgencia estrategias terapéuticas para preservar y/o reconstituir la estructura intestinal de los neonatos afectados. (26)

Entre los años 2006 y 2007, en el Reino Unido se realizó un estudio que involucró a 158 unidades de cuidados intensivos neonatales de nivel 2 y 3. Un total de 211 bebés fueron diagnosticados de enterocolitis necrotizante durante un período de prevalencia de 2% en ingresos en unidades de cuidados intensivos. En las últimas décadas se ha visto la gran incidencia y aumento de la enterocolitis necrotizante en Canadá y el Reino Unido, un factor que seguirá en aumento en relación con el porcentaje de bebés prematuros y de bajo peso al nacer tratados en unidades de cuidados intensivos neonatales. En la actualidad aún no existe un consenso o evidencia sobre qué régimen de antibióticos se debe prescribir para los recién nacidos con enterocolitis necrotizante. Generalmente el tratamiento no quirúrgico incluye alimentación de retención, soporte ventilatorio, reanimación con líquidos, soporte inotrópico, corrección del desequilibrio ácido-base, reposo intestinal y antibióticos, para realizar el diagnóstico de este último es necesario seguir un riguroso protocolo institucional y resultados de sensibilidad en el paciente. Para corroborar esta información se cita además el estudio retrospectivo realizado en el Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana" donde hubieron 63 paciente fallecidos por enterocolitis necrotizante; se encontró que 71.4% de los afectados eran de la raza blanca y el 68.2% del sexo masculino. La edad más frecuente se halló en los menores de 3 meses de edad (36.5%) y el 46% del total de la muestra estudiada tuvo un peso al nacer inferior a los 1 500 g. La prematuridad apareció asociada en el 55.5% de los fallecidos y el 65% tuvo lactancia mixta desde el momento de nacimiento. (42)

En cuanto las formas de prevención estudiadas, los probióticos resultan ser los organismos con mayor eficacia para prevenir enterocolitis necrotizante en lactantes con bajo peso al nacer, esto se puede confirmar mediante el estudio realizado por Cochrane; se analizaron 24 ensayos en los cuales se demostró que la suplementación con probióticos enterales redujo significativamente la incidencia de enterocolitis necrotizante grave y la mortalidad, de igual forma con un paciente crítico ingresado en terapia intensiva, la lactancia materna exclusiva resulta un tratamiento eficaz para evitar la ECN gracias a que le confiere protección inmunológica al neonato, madurez del enterocito, así como la presencia de inmunomoduladores que regulan la respuesta inmunológica a nivel intestinal. (43,44)

Asma y Enfermedad atópica

Existen alteraciones en la función inmunológica que tienen su origen debido principalmente a influencias genéticas, ya que son los genes de respuesta inmunitaria funcional los responsables de la susceptibilidad a asma múltiple y enfermedad atópica. Como base científica para el estudio de información se puede considerar al consorcio GABRIEL que realizó un estudio de asociación genómica del asma, este identificó una asociación significativa para IL18R1, IL33, HLA-DQ, SMAD3, IL2RB y ORMDL3. Encontraron que a pesar de que cada uno de estos genes tiene una gran variedad de funciones, todos se encontraban involucrados en la respuesta inflamatoria Th2 al daño epitelial sostenido durante un trauma o infección. También se ha postulado que el asma o la alergia de los padres puede influir en la función inmunológica, con antecedentes maternos de atopia o asma identificados como un factor de riesgo para enfermedades más graves asociadas con VPH. Pero, quizás la evidencia más sólida de una relación entre el aumento de la susceptibilidad a la infección entre las personas con asma y la enfermedad atópica es el aumento de las tasas de enfermedad invasiva, demostrando un mayor riesgo de enfermedad neumocócica grave en personas con enfermedad atópica. Las personas con dermatitis atópica también son altamente susceptibles a infecciones víricas diseminadas, como el eccema mollusculatum, el eccema herpético y el eccema vaccinatum. (45)

Tal fue el caso de estudio que examinaba la asociación entre el asma y la enfermedad neumocócica invasiva. El grupo de estudio involucró a personas de 2 a 49 años que se inscribieron en el programa de Medicaid de Tennessee. Se identificaron un total de 635 personas con enfermedad neumocócica invasiva y 6350 controles, de los cuales 114 (18%) y 516 (8.1 %) respectivamente, tenían asma. Las personas con asma tenían un mayor riesgo de enfermedad

neumocócica invasiva en comparación con los controles. (46)

La presencia del asma debido a condiciones geográficas ha sido motivo de diversos estudios, sin embargo, en recientes estudios se ha visto una relación existente entre el aumento de la gravedad del asma y una concentración elevada de especies fúngicas alergénicas, una alta concentración total de hongos y una alta riqueza bacteriana, además de la composición de la comunidad microbiana. La gravedad del asma en niños atópicos se asoció con la composición de la comunidad de hongos, mientras que la gravedad del asma en niños no atópicos se asoció con la concentración total de hongos. (47)

Obesidad

Para hablar sobre la obesidad y su relación con la diversidad de microorganismos, el microbioma o el microbioma es necesario considerar el primer estudio que desarrollo pistas claves sobre el papel del microbioma en la patogénesis de la obesidad. En el estudio desarrollado por Backhed et. al, compararon el aumento de peso corporal en ratones libres de gérmenes y ratones criados convencionalmente, y encontraron que estos últimos aumentaron de peso, con un aumento del porcentaje de grasa en el tejido adiposo y corporal, lo que no podría explicarse por la ingesta de diferentes dietas. En sí, el estudio y lo demás estudios que lo presidieron en modelos animales establecieron que no todos los microbiomas tienen el mismo efecto sobre el metabolismo y plantearon la posibilidad de una microbiota específica para la obesidad. Entonces, a partir de esto es que varios grupos intentaron caracterizar la microbiota asociada a la obesidad, sin embargo, estudios realizados en la obesidad humana dieron resultados diferentes a los estudios en animales agregando una menor diversidad microbiana y diferencias similares en la microbiota intestinal. (47)

Es un hecho la relación existente entre la microbiota intestinal y la obesidad, y es justamente por esto que esta última se puede transmitir de modo infeccioso mediante el trasplante del microbioma, lo que sugiere que es la microbiota la que promueve la obesidad. Y este concepto se logró evaluar mediante el estudio prospectivo en niños, este mostró que el riesgo de sobrepeso a los siete años podría predecirse por la composición de la microbiota intestinal a los seis meses de edad, asociando ésta a una menor prevalencia de Bifidobacterium y una mayor de Staphylococcus aureus. (48)

Debido a la alta tasa de obesidad y sus complicaciones derivadas como la diabetes, se ha prestado especial atención a la comprensión del mecanismo subyacente. Durante la última década, han surgido nuevos estudios que sugieren un papel para la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y la diabetes. Los primeros estudios mostraron que los ratones obesos y los humanos tenían una composición microbiana diferente en comparación con la magra. Otro ejemplo del papel de la microbiota en la obesidad se ha visto en pacientes sometidos a bypass gástrico, en los cuales después de la cirugía se manifiesta una mejoría metabólica dramática que no puede explicarse por la restricción calórica y la pérdida de peso solo. Se ha demostrado que los cambios en el microbioma intestinal desempeñan un papel en esta mejora, ya que en varios estudios se ha observado un cambio en la población bacteriana. (49)

También se demostró que el microbioma intestinal desempeña un papel en la regulación de los ácidos biliares y el metabolismo del colesterol en humanos y animales. Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado por una vía multietapa. Es posible que la intervención del microbioma intestinal en el control del metabolismo de los ácidos biliares y del colesterol podría ser inducido por la regulación al alza de los factores de transcripción que lo vinculan con la inflamación inducida por la nutrición, la absorción de lípidos y la lipogénesis de novo. De ser posible, se debe tener en cuenta el uso de modalidades de tratamiento dirigidas a los cambios de comportamiento en el caso de la obesidad hedónica y aquellas que pueden modificar el punto de ajuste del peso corporal en el caso de la obesidad metabólica. Finalmente, aunque no se pueda cambiar la genética subyacente a la obesidad metabólica o hedónica, se puede cambiar el entorno obesogénico que favorece el desarrollo de estas afecciones. (50)

Trastornos del neurodesarrollo

Existen muchos estudios que relacionan el microbioma intestinal que conecta al intestino con la red cerebral, y se ha tratado de conectar esta relación con problemas de carácter neurológico altamente complejos como el autismo y la esquizofrenia. Sin embargo, traducir estos prometedores beneficios preclínicos a trastornos del desarrollo neurológico humano es un desafío, y no hay pruebas suficientes de una relevancia clínica sólida. (50)

En la esquizofrenia, hay una evidencia preliminar emergente de un microbioma intestinal alterada. Pero aún se requieren extensos estudios clínicos intervencionistas prospectivos más grandes, con marcadores centrales de la función cerebral, que utilicen la modulación terapéutica del microbioma intestinal o sus metabolitos. (51)

La esquizofrenia es otro trastorno complejo del comportamiento heterogéneo caracterizado por un comportamiento social anormal, a menudo asociado con problemas adicionales de salud mental, como trastornos de ansiedad y depresión mayor. Existe evidencia de la relación entre diversos factores ambientales y el desarrollo de la esquizofrenia. Hay indicaciones, como el hecho de que la dopamina, el neurotransmisor clave asociado con la fisiopatología y el tratamiento de la esquizofrenia, es producida por microbios, y la inflamación gastrointestinal asociada con la esquizofrenia, lo que sugiere fuertemente que el microbioma intestinal está involucrado en el riesgo de esquizofrenia o desarrollo sus manifestaciones. (52)

La identificación de los mecanismos epigenéticos y transgeneracionales en los trastornos del desarrollo neurológico mediados por infección parece relevante para los trastornos cerebrales independientemente de las clasificaciones diagnósticas existentes y puede ayudar a identificar patrones complejos de transmisión de enfermedades transgeneracionales más allá de la herencia genética. La consideración de historias infecciosas ancestrales puede ser de gran interés clínico y puede ser fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento preventivo contra los trastornos del desarrollo neurológico mediados por infección. (53)

5. Conclusiones

Las bacterias, son microorganismos que han logrado colonizar la gran mayoría de las superficies terrestres, mostrando una gran capacidad de adaptación.

Estando el ser humano constituido por estructuras orgánicas cuyas superficies también han sido colonizadas por estos microorganismos, desde la misma vida intrauterina, manteniendo una relación de aparente simbiosis, delimitando la proliferación de aquellos organismos patógenos. De igual forma, se ha planteado múltiples hipótesis aseverando la gran importancia del equilibrio del microbioma humano en el desarrollo de la salud e inicio de la enfermedad.

Agradecimiento

Un especial agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, y a la Escuela de Medicina de la Facultad de Salud Pública por las herramientas brindadas para nuestra formación académica. Y al apoyo recibido por parte de nuestros familiares, quienes han sido los pilares fundamentales en nuestro camino.

Conflictos de Interés

El grupo de autores declaran, no tener conflicto alguno de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. Vol. 13, Nature Reviews Genetics. NIH Public Access; 2012. p. 260–70.
2. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009 Jan 22;457(7228):480–4.

3. Wang J, Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):55–60.
 4. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. Vol. 139, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2017. p. 1084–91.
 5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. Vol. 449, *Nature*. Nature Publishing Group; 2007. p. 804–10.
 6. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 Dec;19(12):2317–23.
 7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65.
 8. 'Ome Sweet 'Omics- A Genealogical Treasury of Words | National Library of Medicine [Internet]. [cited 2020 Feb 19]. Available from: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/publication/lhncbc-2001-047>
 9. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1999 May 1 [cited 2020 Feb 19];69(5):1035s-1045s. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/69/5/1035s/4714919>
 10. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*. 2011 May 1;140(6):1713–9.
 11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971–5.
 12. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. Ruan Y, editor. *PLoS Biol* [Internet]. 2007 Jun 26 [cited 2020 Feb 19];5(7):e177. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
 13. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108(SUPPL. 1):4578–85.
 14. Fierer N, Lauber CL, Zhou N, McDonald D, Costello EK, Knight R. Forensic identification using skin bacterial communities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Apr 6;107(14):6477–81.
 15. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012 Aug;70(SUPPL. 1):S38.
 16. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: A molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008 Aug 26;3(8).
 17. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. Vol. 17, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. Elsevier; 2012. p. 2–11.
 18. Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. Vol. 30, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2003. p. 677–700.
 19. van Gorp C, de Lange IH, Spiller OB, Dewez F, Pastor BC, Heeren RMA, et al. Protection of the ovine fetal gut against ureaplasma-induced chorioamnionitis: A potential role for plant sterols. *Nutrients*. 2019 May 1;11(5).
 20. Kwak DW, Hwang HS, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J Matern Neonatal Med*. 2014 Mar;27(4):333–7.
 21. Menon R, Dunlop AL, Kramer MR, Fortunato SJ, Hogue CJ. An overview of racial disparities in preterm birth rates: Caused by infection or inflammatory response? Vol. 90, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. NIH Public Access; 2011. p. 1325–31.
 22. Steel JH, Malatos S, Kennea N, Edwards AD, Miles L, Duggan P, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal
-

- membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res*. 2005 Mar;57(3):404–11.
23. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2020 Feb 19];48(1):8–12. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x>
 24. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014 May 21;6(237):237ra65.
 25. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. Vol. 7, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2016. p. 1031.
 26. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. Vol. 174, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2015. p. 151–67.
 27. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy*. 2013 Feb;43(2):198–211.
 28. Hu J, Nomura Y, Bashir A, Fernandez-Hernandez H, Itzkowitz S, Pei Z, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One*. 2013 Nov 6;8(11).
 29. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown E, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: Health and disease. Vol. 5, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2014.
 30. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008 Apr 1;159(3):187–93.
 31. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth. Weikamp J-H, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 10 [cited 2020 Feb 19];9(3):e90784. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0090784>
 32. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2020 Feb 19];43(2):198–211. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cea.12063>
 33. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016 Jun 15;8(343):343ra82.
 34. Navarro Cáceres W. La lactancia materna y sus propiedades microbioinmunológicas. *Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2011;4(1):63–6.
 35. Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. *Acta Pediatr Esp*. 2008;66(2):77–82.
 36. Ariza R, García M. El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. *Cir Cir*. 2012;80(4):128–33.
 37. Deyanira D, Rosa Hernández L, José E, Cabeza G, Niurka D, Castañeda S. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido Intestinal microbiota in the development of the neonate's immune system [Internet]. Vol. 86, *Revista Cubana de Pediatría*. 2014 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <http://scielo.sld.cu>
 38. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: More questions than answers. *J Reprod Immunol*. 2014;104–105(C):12–9.
 39. Brunser O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2013;40. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/469/46929282011.pdf>
 40. Serrano CA, Harris PR. Development of intestinal microbiome in children. Impact on health and disease. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(3):151–3.
 41. Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón

- F, Montijo-Barrios E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38(1):49–62.
42. Torres J, Espinosa LL, García ÁM, Mideros AM, Usubillaga E. Características de recién nacidos con enterocolitis necrotizante en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Colomb Med.* 2011;42(4):468–75.
43. Mena V, Riverón R, Pérez J, Paz B. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por enterocolitis necrotizante. *Rev Cuba Pediatr [Internet].* 1998 [cited 2020 Feb 19];70. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311998000400001
44. Pacuruco AL, Carchi CM, Jaramillo KS, Beckman CV. Parámetros de laboratorio, indicadores de gravedad en prematuros con enterocolitis necrotizante. *Rev Med Ecuador.* 2009;15(3):213–21.
45. James KM, Peebles RS, Hartert T V. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: An epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):343–51.
46. Talbot TR, Hartert T V., Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a Risk Factor for Invasive Pneumococcal Disease. *N Engl J Med [Internet].* 2005 May 19 [cited 2020 Feb 19];352(20):2082–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa044113>
47. Pekkanen J, Valkonen M, Täubel M, Tischer C, Leppänen H, Kärkkäinen PM, et al. Indoor bacteria and asthma in adults: A multicentre case–control study within ECRHS II. *Eur Respir J.* 2018 Feb 1;51(2).
48. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, microbiota, obesity, and NAFLD: A dangerous quartet. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2016. p. 1–20.
49. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. Vol. 15, *Lipids in Health and Disease.* BioMed Central Ltd.; 2016.
50. Yu YH, Vasselli JR, Zhang Y, Mechanick JI, Korner J, Peterli R. Metabolic vs. hedonic obesity: A conceptual distinction and its clinical implications. Vol. 16, *Obesity Reviews.* Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 234–47.
51. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. Vol. 23, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2017. p. 5486–98.
52. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Cross talk: The microbiota and neurodevelopmental disorders. Vol. 11, *Frontiers in Neuroscience.* Frontiers Media S.A.; 2017.
53. Weber-Stadlbauer U. Epigenetic and transgenerational mechanisms in infection-mediated neurodevelopmental disorders. Vol. 7, *Translational Psychiatry.* Nature Publishing Group; 2017. p. e1113.

Disbiosis y permeabilidad intestinal: causas y efectos de alterar la flora intestinal normal

(Dysbiosis and intestinal permeability: causes and effects of altering the normal intestinal flora)

Iván Enrique Naranjo Logroño*(1, 2), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Angie Daniela Beltrán Vera (1), Rafael Sebastián Dávila Santillán (1)

(1)Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

(2)COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El equilibrio de la microbiota está determinado por la alta diversidad y por la capacidad de la misma para soportar los cambios bajo estrés fisiológico, por tanto, sus parámetros de salud son la cantidad de microorganismos y la variedad de especies bacterianas. La disminución del número de microorganismos o de especies, reduce la inmunidad por lo que se relaciona con enfermedades del tracto gastrointestinal que llegan a producir alteraciones sistémicas. Objetivo: Conocer los diferentes efectos de la alteración de la flora intestinal normal en el cuerpo humano. Método: revisión bibliográfica sistemática en los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED, usando términos como microbiota, disbiosis, alteración de la flora intestinal, entre otros. Resultados: Revisión de 40 artículos de los últimos cinco años y se incluyeron 30 que están en relación con el tema y objetivo del presente estudio de revisión de la literatura. Discusión: La disbiosis bacteriana ocasionando alteraciones en el organismo que llevan a diferentes patologías. Conclusión: La Disbiosis o disbacteriosis tiene una gran importancia en el ser humano, ya que su alteración provoca un sinnúmero de cambios, llegando incluso a alterar su funcionamiento normal, ocasionando patologías, que a simple vista se descartarían como consecuencia de la alteración de la flora bacteriana.

Palabras claves: Disbiosis, Microbioma gastrointestinal, microbiota

ABSTRACT

Introduction: The balance of the microbiota is determined by the high diversity and its ability to withstand changes under physiological stress, therefore, its health parameters are the number of microorganisms and the variety of bacterial species. The decrease in the number of microorganisms or species, reduces immunity as it relates to diseases of the gastrointestinal tract that result in producing systemic alterations. Objective: To know the different effects of the alteration of the normal intestinal flora in the human body. Method: systematic literature review in search engines: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS and PUBMED, using terms such as microbiota, dysbiosis, alteration of intestinal flora, among others. Results: Review of 40 articles from the last five years and including 30 that are related to the subject and objective of the present literature review study. Discussion: Bacterial dysbiosis causing alterations in the organism that lead to different pathologies. Conclusion: Dysbiosis or dysbacteria is of great importance in humans, since its alteration causes endless changes, even altering its normal functioning, causing pathologies, that a simple view would be ruled out as a consequence of the alteration of the bacterial flora.

Keywords: Dysbiosis, Gastrointestinal Microbiome, Microbiota.

1. Introducción

El equilibrio de la microbiota está determinado por la alta diversidad y por la capacidad de esta para soportar los cambios bajo estrés fisiológico, por tanto, sus parámetros de salud son la cantidad de microorganismos y la variedad de especies bacterianas.

La disminución del número de microorganismos o de especies, reduce la inmunidad por lo que se relaciona con enfermedades del tracto gastrointestinal que llegan a producir alteraciones sistémicas. Los patrones dietéticos modifican la microbiota y su funcionalidad generando desequilibrio entre las bacterias protectoras y las dañinas. (1)

En la disbiosis intestinal se ve alterado el número de bacterias que producen los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como *Faecalibacterium*, *Roseburia* o *Eubacterium*, al disminuir estas bacterias disminuye la producción de AGCC cuya función es fortalecer la defensa intestinal y el sistema inmunológico. Otra consecuencia es el mayor potencial para generar ácido sulfhídrico, tóxico para las células epiteliales. Las causas que generan disbiosis son múltiples entre ellas tenemos la higiene moderna y el uso frecuente de antibióticos de forma inapropiada. (2)

Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo conocer los diferentes efectos que se producen en el organismo al momento de alterar la flora intestinal normal.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como: Cinahl, Lilacs, Ebsco, Cochrane, Scopus, Medline, Scielo, Y Pubmed, concerniente a la causas y efectos de alterar la flora intestinal en el humano. La búsqueda se realizó con publicaciones de los últimos cinco años y de acceso abierto, tanto en idioma inglés y español.

Criterios de elección de artículos

Una vez deseleccionado aquellos artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, se sometieron al análisis 30 de los 40 artículos recuperados, entre revisiones sistemáticas o metaanálisis y alineados con el objetivo de seleccionar la información con mayor rigor e importancia científica. Entre los términos de búsqueda se encuentran: microbiota, disbiosis, alteración de la flora intestinal, entre otros.

3. Resultados

Se encontraron 30 fuentes bibliográficas acerca de los efectos de alterar la flora intestinal, de los cuales 23 están en inglés y 7 en español, entre ellos artículos científicos destacados con especificaciones más acordes al tema, los cuales proporcionaron contenido a favor de la investigación realizada y fue contradictorio; se descartaron 10 artículos científicos por no cumplir con los criterios de inclusión, además de poseer pocos avances relacionados al tema.

4. Discusión

4.1. Obesidad

Las personas que padecen obesidad generalmente optan por dietas que restringen las grasas y los hidratos de carbono conduciendo al aumento de Bacteroidetes y la reducción de Firmicutes. Otras alteraciones del microbiota se producen por las dietas ricas en proteínas, en almidón y en fibra dietética. Los niños con obesidad poseen mayor cantidad de Enterobacteriaceae, con menos bacteroides y Bacteroidetes, también presentan un aumento en *Desulfovibrio* y *Akkermansia muciniphila*, que deterioran la barrera intestinal.

Los trastornos metabólicos e inmunológicos tienen relación con la microbiota que coloniza el intestino humano, en estudios recientes se determinó diferencias entre la microbiota intestinal de individuos delgados y la de aquellos con obesidad.

La integridad de la barrera intestinal se ve afectada por las dietas con elevada cantidad de grasas y poco consumo de fibra, lo que predispone al aumento de peso corporal y al aumento de permeabilidad intestinal que permite el paso de lipopolisacáridos y otros componentes del peptidoglicano de la pared celular bacteriana que producen inflamación de bajo grado asociada a la obesidad.(3)

Un estudio donde se utilizó el diclorodifenildicloroetileno (1,1-bis-(4-clorofenil)-2,2-dicloroetano), como un ejemplo para comprender los efectos de los contaminantes orgánicos persistentes, afecta la composición de la microbiota intestinal, induciendo así a un síndrome metabólico. Además, la microbiota afecta la obesidad a través de la modulación del metabolismo de los lípidos, mediante algunas de estas alteraciones podrían afectar la recolección de energía y metabolismo del huésped. (4)

4.2. Diabetes Tipo 2

La disbiosis se relaciona con la resistencia a la insulina, permeabilidad intestinal deficiente, endotoxemia e inflamación crónica determinadas por la composición de la dieta. En estos individuos existe mayor número de patógenos oportunistas y menos microbios productores de butirato. Esto aumentó las funciones microbianas para reducir el sulfato y la resistencia al estrés oxidativo (5)

Puede producirse un aumento de la endotoxemia metabólica y activar la vía TLR4 a través de la proteína adaptadora, MyD88, que conduce a la activación de las células inmunitarias y la inflamación. Además, los macrófagos podrían infiltrarse en el tejido adiposo y activar las proteínas quinasas activadas por mitógenos, como la quinasa aminoterminal c-Jun (JNK) y NF-κB, lo que resulta en un aumento de la interferencia y adipocinas derivadas del tejido adiposo. Una dieta hiperglucémica y alta en grasas también podría provocar cambios en el microbioma intestinal al alterar el contenido de histidina, glutamato, SCFA y otros factores y promover la disfunción de la barrera intestinal y las condiciones prevalentes en la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes al alterar el huésped. respuesta. Todas estas alteraciones metabólicas que resultan en un aumento de la inflamación sistémica, la actividad de los macrófagos y la activación de TLR contribuyen al aumento de la carga cardiometabólica en la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico

Se ha informado que las dietas occidentales, el consumo de antibióticos y la exposición microbiana desempeñan un papel en la disbiosis intestinal. Esto conduce a una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta, una menor secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y un aumento de la inflamación de bajo grado.

4.3. Aterosclerosis

Los patrones moleculares asociados con microorganismos (PMAM), tienen importancia en la formación de las placas ateroscleróticas para riesgo de enfermedad cardiovascular. Existen filotipos bacterianos específicos que generan una cantidad de ADN bacteriano que se correlaciona con la de leucocitos, esto en la placa aterosclerótica. (5)

4.4. Enfermedad Intestinal

En pacientes con enfermedad intestinal se observa reducción importante de la biodiversidad bacteriana, especialmente de Firmicutes. La microbiota intestinal regula funciones como la peristalsis, la barrera intestinal, así también las respuestas inflamatorias y homeostáticas. La disbiosis predispone al padecimiento de enfermedades de tracto gastrointestinal. (6)

Si aumenta la subespecie *Desulfovibrio* y de *Fusobacterium varium*, pueden generar colitis ulcerativa, mientras que se reduce el *Faecalibacterium prausnitzii* que está asociado a un efecto antiinflamatorio.

4.5. Enfermedades del Sistema Nervioso Central

El nervio vago mantiene una conexión bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central; esta comunicación permite al cerebro controlar y ordenar acciones como la peristalsis, la producción de mucina y las respuestas inmunológicas, además permite la actividad normal de la microbiota y de sus metabolitos que influyen en las funciones cerebrales (7)

4.6. Alteraciones de la microbiota intestinal relaciona al cambio del ciclo circadiano

Las alteraciones del sueño y el ritmo circadiano subyacente están relacionadas con muchas enfermedades como la obesidad, la diabetes, los trastornos cardiovasculares y las deficiencias cognitivas. Disbiosis del microbioma intestinal

también se ha relacionado con las patologías de estas enfermedades. Por lo tanto, el sueño alterado puede regular la homeostasis de la microbiota intestinal. Un estudio, imitó el cambio del ciclo sueño-vigilia, un tipo típico de alteraciones del ritmo circadiano en los jóvenes, en sujetos reclutados. Se utilizó la secuenciación del amplicón del gen 16S rRNA para definir los taxones microbianos de muestras fecales. Aunque las abundancias relativas de los microbios no se alteraron significativamente, el análisis del perfil funcional de la microbiota intestinal reveló funciones enriquecidas durante el cambio del ciclo sueño-vigilia. Además, las redes microbianas eran bastante distintas entre las etapas de referencia, cambio y recuperación. Estos resultados sugieren que un cambio agudo del ciclo sueño-vigilia puede ejercer una influencia limitada en el microbioma intestinal. (8)

4.7. Cáncer Colorrectal

En esta patología se presenta niveles aumentados de bacteria como *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Streptococcus*, *Roseburia* y disminución de *Lachnospiraceae*, productoras de butirato.

La ingestión de fibra a largo se relaciona de forma positiva con una microbiota constituida por Firmicutes y Proteobacterias y en forma inversa con Bifidobacteria, Actinobacteria y Bacteroidetes. (9)

4.8. Enfermedades de la Cavidad Oral

Normalmente la microbiota oral forma biopelículas, que sin la higiene adecuada se engrosan aumentando la biodiversidad que produce inflamación local (gingivitis y periodontitis). La mala higiene bucal se asocia a endocarditis bacteriana, halitosis e infecciones post-endodoncia. (10)

En la boca sana la composición de las comunidades microbianas es muy estable, pero los cambios biológicos en la vida de una persona pueden influir en el equilibrio de las especies dentro de estas comunidades. A los cambios fisiológicos propios de la edad o cambios hormonales de la pubertad y el embarazo, los individuos sanos suelen adaptarse sin perjuicio de su salud bucal. En otras situaciones, la alteración del ecosistema bucal puede causar disbiosis y pérdida del equilibrio o diversidad de la comunidad del biofilm, predominando una sola o pocas especies y aumentando el riesgo asociado de enfermedad. Son factores predisponentes a disbiosis oral la disfunción de las glándulas salivales (cambios en el flujo y/o la composición de la saliva), mala higiene bucal, inflamación gingival y estilos de vida, incluida la alimentación y los hábitos tóxicos (como consumo de tabaco fumado o mascado, solo o asociado a otras sustancias), así como determinadas conductas sexuales. (10)

Actualmente se considera que las bacterias etiquetadas como patógenos orales se pueden encontrar en un número reducido en sitios saludables y que la enfermedad oral ocurre como consecuencia de un cambio deletéreo en el equilibrio natural de la microbiota, más que como resultado de una «infección» exógena. La disbiosis de la enfermedad periodontal, como causa de bacteriemia, probablemente favorezca la diseminación sistémica de bacterias orales. Por tanto, será preceptiva una buena higiene bucal para controlar la carga bacteriana total. Como forma de combatir la disbiosis bacteriana, numerosos autores proponen la administración de probióticos (contienen cepas de bacterias y/o levaduras beneficiosas) y prebióticos (alimentos ricos en fibra) para regular el equilibrio del microbioma. En algunos países se promueven asimismo trasplantes fecales (de comunidades bacterianas saludables), al parecer con éxito creciente en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades sistémicas. (10)

4.9. Síndrome del Intestino Irritable

La dieta influye en la composición de la microbiota intestinal, por tanto, se relacionan con la patogénesis del Síndrome de Intestino Irritable (SII). La mala absorción de los hidratos de carbono genera mayor cantidad de hidrógeno en el intestino de pacientes con SII, importante en la producción de metano que da la clínica de la enfermedad. En esta alteración de la microbiota se encuentra aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes. (11)

4.10. Enfermedades Sistémicas

La disbiosis intestinal como se mencionó anteriormente está relacionada con enfermedades sistémicas como obesidad,

diabetes, aterosclerosis y esteatosis hepática no alcohólica, cuya etiopatogenia se relaciona con la inflamación crónica dada por la disfunción de la barrera intestinal y las respuestas inmunológicas generadas por los lipopolisacáridos de la membrana externa de bacterias gramnegativas. (12)

4.11. Función Hepática

La disbiosis intestinal, especialmente en la obesidad, estimula de forma indirecta al almacenamiento de triglicéridos y lípidos en el hígado. El intestino tiene gran importancia por su relación con la patogenia de muchas enfermedades. La microbiota intestinal en el adulto se compone de 1.000 a 1.200 tipos de bacterias, correspondiente entre 1 a 2 Kg de su peso, además es única para cada persona, por lo que difiere entre cada individuo. El 10% de las calorías absorbidas pertenece a la digestión bacteriana. (13)

El sistema nervioso central se encarga de modular las funciones gastrointestinales; durante el final del siglo XIX e inicio del siglo XX, se describió la relación de los estados emocionales con el funcionamiento gastrointestinal, cuya alteración de uno de ellos afecta al otro y viceversa. Se debe tener en cuenta que el intestino produce más del 90% de serotonina en el organismo. Todo esto determina el “eje intestino-cerebro”. (14)

La diferencia en la composición de la microbiota en cada persona se debe a un proceso de interacción y adaptación a las amenazas ambientales. El primer contacto con la microbiota se determina durante la vida intrauterina; por ejemplo, la microbiota placentaria es igual a la microbiota de la cavidad oral generada por translocación hematogena y la microbiota del líquido amniótico se asemeja a la del aparato genital. Cabe recalcar que la microbiota en neonatos nacidos por vía vaginal es similar a la que existe en la vagina materna, mientras que en aquellos nacidos por cesárea se asemeja a la microbiota cutánea. (15)

La propiedad que permite un intercambio equilibrado de líquidos y solutos de la luz intestinal a los tejidos se denomina permeabilidad intestinal, que llega a conformar la llamada “barrera” que previene el paso de moléculas proinflamatorias a la circulación sistémica. Esta función obedece a tres factores: 1) la mucina secretada por las células caliciformes, 2) las uniones intercelulares y 3) los péptidos de defensa del huésped (PDH) o péptidos antimicrobianos; la interacción de estos componentes mantiene la homeostasis entre el sistema inmunitario y la microbiota, por tanto, la alteración de uno de ellos provocará la disfunción de la barrera, un fenómeno llamado síndrome de hiperpermeabilidad intestinal. (16)

El sistema inmunológico se encarga de mantener una cantidad adecuada de gérmenes, así como su biodiversidad para evitar que ocasionen daños al organismo. (17)

Los estilos de vida modernos han generado cambios en los patrones de colonización de los microorganismos, lo que provoca desórdenes intestinales y enfermedades extragástricas asociadas a la microbiota (disbiosis). Estas variaciones se le atribuyen al incremento de los nacimientos por cesárea, al uso indistinto de antibióticos, la calidad de vida y a los déficits alimentarios. (18)

4.12. Enfermedad Renal Crónica

En un individuo sano, el revestimiento de la mucosa del intestino consta de la capa de moco, así como factores protectores como defensinas y lectinas que crean una barrera entre el epitelio y sistema inmune por contacto con la microbiota. Sin embargo, en los estudios de autopsia de pacientes en hemodiálisis, se observó inflamación crónica en todo el tracto gastrointestinal a partir del esófago hasta terminar en el colon. La fuente de la inflamación se atribuyó a factores como el interfaz de diálisis, infección subclínica, administración de hierro, disfunción cardíaca preexistente. (19)

4.13. Enfermedades cardiovasculares

Enfermedades cardiovasculares (ECV), que incluyen aterosclerosis, hipertensión, falla cardíaca, fibrilación auricular y fibrosis miocárdica, están asociadas con alta morbilidad y mortalidad. Muchos factores de riesgo son ampliamente conocidos, como fumar, una dieta pobre, malos hábitos, obesidad, diabetes mellitus y colesterol alto, pero estos no pueden explicar todo. Estudios recientes centran nuestra atención en la interacción

entre el intestino, el microbioma y las enfermedades cardiovasculares. La evidencia acumulada ha demostrado que el intestino, el microbioma y sus metabolitos juegan un papel fundamental en la aparición y progresión de enfermedades cardiovasculares. El microbioma oral puede afectar la composición de la microbiota intestinal y también contribuir a estas enfermedades. (20-21)

Entre los factores asociados encontramos al metabolito intestinal de trietilamina N-óxido(TMAO), es un predictor de riesgo cardiovascular que se correlaciona con la aterosclerosis en muchos estudios clínicos. La incidencia de eventos cardiovasculares aumenta con niveles elevados de TMAO en pacientes con síndrome coronario agudo cuya troponina T es negativo. Los niveles de TMAO también predicen la mortalidad a 5 años en pacientes con estabilidad enfermedad de la arteria coronaria. (22)

4.14. Partos por cesárea

Los recién nacidos que pasan por el canal del parto adquieren bacterias ácido-lácticas del tipo *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia* spp., presentes en el canal vaginal de la madre. Esta primera exposición es vital para el desarrollo correcto de la microbiota adulta. Por otro lado, en los recién nacidos por cesárea la microbiota se asemejan a la existente en la piel de la madre especialmente *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp. (18)

4.15. Antibióticos

Cuando se utiliza un antibiótico este elimina varias bacterias que conforman la microbiota normal y además predispone a la resistencia bacteriana. Por tanto, los antibióticos pueden producir efectos contrarios, ya que son eficaces para suprimir agentes patógenos, pero también disminuye la diversidad microbiana. Las terapias antimicrobianas deben ser más específicas para evitar la disbiosis. (18)

A la administración de antibióticos en el primer año de vida se le atribuye el desarrollo de la microbiota a través de cuatro mecanismos de disbiosis como la disminución de taxones claves, la pérdida de diversidad microbiana, alteración en las capacidades metabólicas de la microbiota y sobrecrecimiento de patógenos. (18)

4.16. Patrones de alimentación

En los recién nacidos es importante la alimentación, dependiendo si es leche materna o de fórmula va a generar cambios en el microambiente intestinal, en la composición y diversidad de la microbiota, primero se conforma por proteobacterias y Firmicutes); luego por actinobacteria, lactobacilo, bifidobacteria y estreptococo debido a la lactancia que se relaciona con la microbiota intestinal de la madre, la microbiota de la piel y la microbiota oral del lactante. La constitución y variedad de la microbiota en la leche materna, cambia en relación con la edad gestacional, el peso de la madre, la vía de parto y la etapa de la lactancia. Los recién nacidos sustentados por fórmula muestran una microbiota representada por enterococo y enterobacteria. (18)

4.17. Factores Ambientales (Estrés)

La mucosa intestinal presenta una inervación abundante a diferencia de otros tejidos, por tanto, durante momentos de estrés libera noradrenalina en la luz intestinal que disminuye el número de bacterias comensales, e incrementa la cantidad de microorganismos patógenos.

Varios estudios en animales demostraron que la microbiota disminuyó, luego de 4 a 6 horas de iniciado el proceso patológico de una enfermedad; además se evidenció que 5-10 min de isquemia alteran las vellosidades intestinales originando una disfunción de la barrera intestinal. (18)

Entre las causas probables de disbiosis asociadas a factores ambientales encontramos al estrés psicológico, tabaquismo, abuso de alcohol, uso frecuente de antibióticos, toxinas ambientales, sedentarismo, trastornos del sueño, estrés climático, hacinamiento, aditivos alimentarios, déficit de fitoquímicos en la dieta, déficit de ácidos grasos esenciales, déficit de vitamina d, y déficit de magnesio.

4.18. Alteraciones del epitelio intestinal

Cuando existe una discontinuidad del epitelio intestinal se genera un vacío ecológico que da la oportunidad para que se colonice de bacterias patógenas que se aprovechan del aporte de nutrientes y a la vez ingresen a la circulación sistémica. (16).

4.19. Uso de otros medicamentos

Uno de los trastornos gastrointestinales frecuentes es la dispepsia, generalmente tratado con antiácidos, como los antihistamínicos H2 y los inhibidores de la bomba de protones. El pH gástrico es bajo y es una barrera natural que elimina un gran número de bacterias patógenas que llegan junto con los alimentos, cuando el pH aumenta, se vuelve alcalino y pierde la capacidad de eliminar a los microorganismos.

Algunos fármacos citostáticos pueden provocar lesiones intestinales que alteran la microbiota intestinal, como es el caso de la citarabina, por reacción de un injerto contra el huésped y por la radiación en todo el cuerpo. (16)

4.20. Otras causas

Varios factores impiden el incremento excesivo de microorganismos en la luz intestinal, por ejemplo: la acidez del jugo gástrico, las enzimas pancreáticas proteolíticas, el peristaltismo intestinal, la válvula ileocecal, la barrera mucosa del intestino, las células caliciformes y las uniones intercelulares. La disbacteriosis puede ser el resultado de alteraciones anatómicas (estenosis, fístulas, divertículos), variaciones en la secreción ácida gástrica (gastrectomía, anemia perniciosa, IBP), insuficiencia pancreática, diabetes, Parkinson, esclerodermia, resección de la válvula ileocecal y alteraciones de la barrera intestinal. (16)

El estado de inflamación crónica de bajo grado o intensidad, generada por una microbiota alterada, este proceso se da por las citocinas proinflamatorias que modifican el metabolismo de los adipocitos, de los triglicéridos, alteran la lipogénesis, y provoca resistencia a la insulina, todo esto se denomina endotoxemia metabólica. La disbiosis se ha relacionado con muchas enfermedades metabólicas, neurológicas y genéticas. (23)

El tratamiento adecuado varía de individuo a individuo dependiendo de la intensidad del daño y la diversidad genética, principalmente. Otro factor que influye es la microbiota gastrointestinal, ya que se encuentra íntimamente relacionada al metabolismo de los nutrientes y además codifica las moléculas con capacidad inmunorreguladora, como una respuesta frente a las lesiones. (24)

Cuando un paciente ingresa a la unidad de cuidados intensivos (UCI), presenta un estado de inmunomodulación previo que se encuentra definido por la interacción tanto de los microorganismos comensales como los patógenos, esto tiene impacto en la tasa de mortalidad del paciente. Cuando los microorganismos comensales disminuyen y los patógenos se incrementan en la microbiota gastrointestinal, la mortalidad aumenta considerablemente. Al contrario, si existe mayor porcentaje de microorganismos comensales y pocos microorganismos patógenos, la mortalidad será menor.

Estudios experimentales en animales muestran la importancia de la microbiota, en estos ensayos se utilizó ratones libres de gérmenes que presentaron mayor gravedad de daño renal cuando se sometían a una lesión de isquemia-reperusión bilateral, al contrario que en ratones colonizados por microorganismos comensales. Cuando se recolonizó a los ratones libres de gérmenes la gravedad de la lesión renal disminuyó. La administración de Ácidos grasos de cadena corta (AGCC) redujo la disfunción renal provocada por la lesión aguda en los ratones; además disminuyó la inflamación, el estrés celular, la apoptosis y la lesión renal ocasionada por hipoxia. Al tratar a los modelos animales con inóculos orales de *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium adolescentis*, para posteriormente someterlos a isquemia renal por 45 min, el resultado fue una menor concentración de creatinina sérica, urea y las citoquinas proinflamatorias: IL17A, IL6 y MCP-1 en comparación con el control que no recibió el inóculo, esto concluye que los AGCC y la microbiota intestinal son protectores contra el daño renal por isquemia. (24)

Otro estudio en ratones sometidos a antibioticoterapia durante 3 semanas y posterior inoculación de *Streptococcus pneumoniae* incrementó la diseminación bacteriana, la inflamación, el daño orgánico y la mortalidad en relación con los ratones de control, además la capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares se vio reducida. En otro grupo se

reestableció la microbiota con un trasplante fecal oral del ratón control, esto indujo una normalización del número de bacterias patógenas y los niveles de TNF e IL10, esto después de 6 horas de la infección con *S. pneumoniae*. (18) La antibioticoterapia prolongada se asocia a la producción de disbiosis, en UCI favorece el sobrecrecimiento de *C. difficile* y la aparición de toxemia asociada.

Estudios experimentales en modelos animales libres de microbiota intestinal demostraron que es necesaria para un adecuado control de la respuesta al estrés y la ansiedad y para el mantenimiento de funciones cognitivas. Cuando existe un aumento de los microorganismos patógenos se generan transmisores que viajan a través del nervio vago, y que finaliza con la activación de procesos inmunoinflamatorios y de estrés oxidativo. Estos procesos repercuten en el sistema neuroendocrino como en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y al sistema nervioso central alterando la conducta, por ejemplo, el trastorno bipolar se asocia con alteraciones en el sistema inmunológico siendo la disbiosis un potencial intermediado. (14)

En las mujeres con preeclamsia, nuevos estudios postulan que la disbiosis microbiana, vaginal o intestinal pueden llegar a provocar la aparición de los trastornos hipertensivos durante la gestación, debido a que las toxinas bacterianas se diseminan por el torrente sanguíneo provocando un estado proinflamatorio y desencadenando la respuesta endotelial anormal. (15)

4.21. Consecuencias nutricionales de la disbiosis

Los síntomas que generan la disbiosis son distensión abdominal, flatulencia y diarrea, muchas patologías se ven determinadas por el deterioro nutricional asociado.

4.21.1. Macronutrientes

Estos son los carbohidratos, proteínas y grasas. La intolerancia y la malabsorción de lactosa ha incrementado en la actualidad y muchos de estos pacientes presentan disbiosis asociada con un incremento de las concentraciones de hidrogeno en el aire espirado. Cuando falla el proceso normal de digestión, se produce un déficit de absorción de los nutrientes que muchas de las veces se relacionan con la disbiosis intestinal. Por ejemplo, la desconjugación de los ácidos biliares por las bacterias los inactiva y no pueden generar la emulsión de las grasas generando mal digestión lipídica y esteatorrea. (25)

4.21.2. Micronutrientes

Estos son muy importantes dentro de las funciones normales del organismo, sin embargo, la disbacteriosis genera una mala absorción de las vitaminas liposolubles e hidrosolubles, los minerales y los oligoelementos. Las lesiones del epitelio intestinal generan una deficiencia en la absorción, especialmente, de vitaminas y minerales, que de forma crónica llevan a padecer cuadros de anemia y descalcificación ósea. (26)

4.21.3. Vitaminas liposolubles

Frecuentemente la disbiosis genera deficiencia de vitamina D, osteomalacia o hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario y pérdida de masa ósea. Los niveles plasmáticos de vitamina E se encuentran disminuidos en estos pacientes, puede provocar neuropatía degenerativa espinocerebelosa y de anomalías en la inmunidad celular. Cuando afecta la absorción de vitamina A, los pacientes describen ceguera nocturna secundaria. (26)

4.21.4. Vitaminas hidrosolubles

La vitamina B12 es utilizada por las bacterias gramnegativas anaerobias y aerobias de modo competitivo, por lo que en cuadros de disbacteriosis se establece un incremento del consumo de cobalamina disminuyendo su biodisponibilidad. En algunos casos produce anemia megaloblástica, neuropatía periférica y deterioro cognitivo por el déficit de vitamina B12. Las bacterias intestinales poseen la capacidad de provocar la síntesis de folato, por tanto, en los cuadros de disbiosis, se puede detectar niveles elevados de folato en el plasma, característica de la malabsorción. (27)

4.21.5. Hierro

La ferropenia también es una consecuencia de disbiosis. Sin embargo, puede tener otras etiologías ya que es multifactorial. En la disbacteriosis se generan lesiones de la mucosa intestinal por acción conjunta de las endotoxinas bacterianas, los AGCC y/o los ácidos biliares desconjugados evitando la absorción normal del hierro; se debe tener en cuenta que la infección por *Helicobacter pylori* impide la absorción de hierro. (28)

El intestino al ser el órgano que permite la absorción de los nutrientes para generar energía en el organismo humano está relacionado con todos los sistemas y aparatos, así como de sus funciones, se encarga de mantener un proceso de homeostasis en el cuerpo incluyendo a la microbiota intestinal normal. Como se determinó anteriormente, la microbiota intestinal determina la evolución de los pacientes enfermos críticos. (29)

Las causas más relevantes que generan disbacteriosis son las alteraciones morfológicas y funcionales del intestino, la liberación excesiva de mediadores de la inflamación, las alteraciones en la oxigenación tisular, la traslocación bacteriana, y los antimicrobianos.

La relación que tiene la microbiota, el intestino y el cerebro es muy importante debido a que se mejora la respuesta inmunológica y de protección frente a microorganismo patógenos. (30)

La microbiota intestinal es muy importante en las gestantes ya que la disbiosis puede generar cambios fisiológicos en la madre y que pueden afectar al feto, porque las citoquinas proinflamatorias pueden predisponer a los trastornos hipertensivos y todas sus complicaciones, si se identifican a aquellas pacientes con mayor riesgo se puede diseñar estrategias dirigidas y personalizadas, incluyendo el uso adecuado de fármacos, las cuales podrían ser determinantes para mejorarlos resultados obstétricos y perinatales tanto a corto como a largo plazo.

Se requiere mayor número de investigaciones o estudios en humanos, ya que solo se expuso experimentos en modelos animales con buenos resultados. Determinar los factores que modifican la microbiota de forma positiva o negativa es muy necesaria para poder realizar un buen diagnóstico clínico y oportuno en el ámbito hospitalario.

5. Conclusiones

La Disbiosis o disbacteriosis tiene una gran importancia en el ser humano, ya que su alteración provoca un sinnúmero de cambios, llegando incluso a alterar su funcionamiento normal, ocasionando patologías, que a simple vista se descartarían como consecuencia de la alteración de la flora bacteriana. Es así como este artículo, nos demuestra de manera más abierta, los resultados de una alteración de la flora intestinal.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Salud Pública, carrera de medicina por el aporte que nos permite realizar a la ciencia.

Conflictos de Interés

Los autores dictaminan no mantener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores exponen que todos los puntos de vista enunciados en el actual documento son de nuestra responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La subvención del actual documento procede de los mismos autores.

Referencias

1. Gibson DL, Kwan Chan Y, Estaki MM. *Annales Nestlé*. Consecuencias clínicas de la disbiosis inducida por la dieta Mensajes clave. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2013 [citado el 22 de febrero de 2020];63:28–40. Disponible en: www.karger.com
 2. Guarner F. Cuando la microbiota intestinal pierde su equilibrio. *Hoja Inf GUT Microbia Heal World Summit*. 2016;1–4.
 3. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad [Internet]. [citado el 22 de febrero de 2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200013
 4. Liang Y, Liu D, Zhan J, Luo M, Han J, Wang P, et al. New insight into the mechanism of POP-induced obesity: Evidence from DDE-altered microbiota. *Chemosphere* [Internet]. el 1 de abril de 2020 [citado el 21 de febrero de 2020];244:125123. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32050320>
 5. Cercenado Mansilla Rafael Cantón Moreno María Luisa Mateos Lindemann María Luisa Mateos Lindemann Sonia Pérez-Castro María Teresa Pérez-Gracia Manuel Rodríguez-Iglesias E, Cercenado Mansilla Rosa del Campo Moreno Teresa Alarcón Cavero Rafael Cantón Moreno Giuseppe ED, Susana Delgado Palacio Rosa del Campo Moreno Manuel Ferrer Martínez A. Diagnóstico microbiológico de la infección por el virus del papiloma humano 59 MICROBIOTA [Internet]. [citado el 22 de febrero de 2020]. Disponible en: www.seimc.org
 6. Ribera Casado JM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? Vol. 51, *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*. Ediciones Doyma, S.L.; 2016. p. 290–5.
 7. Chua HH, Chou HC, Tung YL, Chiang BL, Liao CC, Liu HH, et al. Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of *Ruminococcus gnavus* Associates With Allergic Diseases in Infants. *Gastroenterology*. el 1 de enero de 2018;154(1):154–67.
 8. Liu Z, Wei Z-Y, Chen J, Chen K, Mao X, Liu Q, et al. Acute Sleep-Wake Cycle Shift Results in Community Alteration of Human Gut Microbiome. *mSphere* [Internet]. el 12 de febrero de 2020 [citado el 22 de febrero de 2020];5(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32051239>
 9. Coleman OI, Lobner EM, Bierwirth S, Sorbie A, Waldschmitt N, Rath E, et al. Activated ATF6 Induces Intestinal Dysbiosis and Innate Immune Response to Promote Colorectal Tumorigenesis. *Gastroenterology*. el 1 de noviembre de 2018;155(5):1539-1552.e12.
 10. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. ARTICLE IN PRESS G Model Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: importance of micorbiome. *Med Clin* [Internet]. 2017 [citado el 22 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.05.0360025-7753/>
 11. Arrieta MC, Arévalo A, Stiemsma L, Dimitriu P, Chico ME, Loor S, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J Allergy Clin Immunol*. el 1 de agosto de 2018;142(2):424-434.e10.
 12. Sokol H, Mahlaoui N, Aguilar C, Bach P, Join-Lambert O, Garraffo A, et al. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease associated with primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. el 1 de febrero de 2019;143(2):775-778.e6.
 13. Rosario V, Miranda M. The role of intestine in the health/disease process [Internet]. Vol. 89, *Rev Cubana Pediatr*. 2017 [citado el 22 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu>
 14. Salagre E, Vieta E, Grande I. The visceral brain: Bipolar disorder and microbiota. *Rev Psiquiatr y Salud Ment (English Ed)*. el 1 de abril de 2017;10(2):67–9.
 15. Tur-Torres MH, Alijotas-Reig J. La microbiota materna y los grandes síndromes obstétricos: cuando el enemigo se convierte en aliado. *Med Clin (Barc)* [Internet]. el 23 de febrero de 2018 [citado el 22 de febrero de 2020];150(4):141–3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317303354>
-

16. Yamakami Y. Fungal infection in immunocompromised hosts. *Ryōkibetsu shōkōgun shirīzu*. 2000. 627–630 p.
17. Bellot P, Francés R, Such J. Translocación de productos de origen bacteriano en la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(8):508–14.
18. Serrano CA. Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad. *Development of intestinal microbiome in children. Impact on health and disease*. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87(3):151–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.04.002>
19. Papel contributivo de la microbiota intestinal y sus metabolitos hacia las complicaciones cardiovasculares en la enfermedad renal crónica. - PubMed- NCBI [Internet]. [citado el 21 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29602401>
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. e38–48.
21. Henderickx JGE, Zwiittink RD, Van Lingen RA, Knol J, Belzer C. The preterm gut microbiota: An inconspicuous challenge in nutritional neonatal care. Vol. 9, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
22. Peng J, Xiao X, Hu M, Zhang X. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease. Vol. 214, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2018. p. 153–7.
23. González R, Dávila A, Arturo J, Portillo S, Liangxiao M, Xin N. Acupuntura. *Rev Int Acupunt* [Internet]. 2016;10(3):102–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acu.2016.08.003>
24. Buendía ER, Sánchez M, Maldonado O, Dueñas C. La microbiota intestinal en el paciente crítico. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2019;19(1):28–36.
25. Consecuencias nutricionales de las enfermedades digestivas - 1st Edition [Internet]. [citado el 22 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/consecuencias-nutricionales-de-las-enfermedades-digestivas/montoro-huguet/978-84-9113-168-7>
26. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences [Internet]. Vol. 38, *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd; 2017 [citado el 22 de febrero de 2020]. p. 206–16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017520>
27. Kitai T, Tang WHW. The Role and Impact of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol*. el 1 de octubre de 2017;70(10):799–800.
28. Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: Implications for obesity and diabetes [Internet]. Vol. 59, *Clinical Chemistry*. 2013 [citado el 22 de febrero de 2020]. p. 617–28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401286>
29. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus [Internet]. Vol. 9, *Journal of Diabetes Investigation*. Blackwell Publishing; 2018 [citado el 22 de febrero de 2020]. p. 5–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28390093>
30. Characterization of Intestinal Microbiota in Healthy Adults and the Effect of Perturbations [Internet]. [citado el 22 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/136670?locale-attribute=en>

La epigenómica en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal

(Epigenetics in the transgenerational transmission of chronic diseases in the context of poverty with a perinatal approach)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1, 3), Leslie Grisel Cuzco Macías *(1,2), Carla Victoria Sandoval Flores (1), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (3)

Departamento de Ginecología. Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, ECO60155, www.espoch.edu.ec

Hospital Provincial General Docente de Riobamba. Riobamba-Ecuador

COLPOMED Centro- Hospital del día. Riobamba, Chimborazo, Ecuador

*Correspondencia. Leslie Grisel Cuzco Macías, departamento de Medicina Interna, Hospital Provincial General Docente de Riobamba; dirección: F, Proaño y Chile; Riobamba-Ecuador. E-mail: lesliecuzco@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La epigenética tiene relevancia en la obstetricia por su acción durante el embarazo, en la vida embrio-fetal e inclusive, por los sucesos que existen al nacimiento. Objetivo: Investigar y analizar de información acerca del rol que juega la epigenómica en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal. Métodos: Por medio de una revisión bibliográfica no sistemática a través de los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED. Resultados: Se encontraron 32 publicaciones bibliográficas, de las cuales se incluyeron 30 artículos que contenían la información relacionada al tema. Discusión: El genoma se lo ha comparado con el hardware de una computadora, mientras que la información epigenética se lo compara con el software que controla el funcionamiento del hardware. Además, los factores que afectan la información epigenética pueden ser análogos como parámetros para operar el software. Conclusiones: La epigenómica estudia proceso por el cual se da la expresión de determinados genes, con la finalidad de disminuir la probabilidad de la aparición de enfermedades crónicas, teniendo un efecto potencial durante el embarazo y periodo neonatal.

Palabras clave: epigenómica, transcripción genética, pobreza, enfermedad crónica.

ABSTRACT

Introduction: Epigenetics is relevant in obstetrics for its action during pregnancy, in embryo-fetal life and even for the events that exist at birth. Objective: To investigate and analyze information about the role that epigenomics plays in the transgenerational transmission of chronic diseases in the context of poverty with a perinatal approach. Methods: Through a non-systematic bibliographic review through the search engines: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS and PUBMED. Results: 32 bibliographic publications were found, of which 30 articles containing information related to the topic were included. Discussion: The genome has been compared to the hardware of a computer, while the epigenetic information is compared to the software that controls the operation of the hardware. Furthermore, the factors affecting epigenetic information can be analog as parameters to operate the software. Conclusions: The epigenomics studies the process by which the expression of certain genes occurs, in order to reduce the probability of the appearance of chronic diseases, having a potential effect during pregnancy and neonatal period.

Keywords: epigenomics, transcription, genetic, poverty, chronic disease.

1. Introducción

La epigenética tiene relevancia en la obstetricia por su acción durante el embarazo, en la vida embrio-fetal e inclusive, por los sucesos que existen al nacimiento. (1–3)

La epigenética hace referencia al control de la expresión génica a través de mecanismos indirectamente relacionados con la secuencia de codificación del ADN. Por ende, todas las células en un organismo tienen fenotipos muy diferentes a pesar de tener el mismo genoma, logrando modular y regular la expresión genética a través de varias marcas epigenómicas. Estas marcas, cambian la conformación espacial de la cromatina, ya sea compactándola, evitando así la unión de los factores de transcripción al ADN; o abriéndola, permitiendo la unión del factor de transcripción. (5) Dicho en otras palabras, estos cambios no cambian la secuencia de un gen per se, pero sí, alteran la forma en que el gen es expresado, y son el único mecanismo conocido que permite conservar a las células en un estado particular durante excepcionalmente prolongados períodos de tiempo. (6,7)

En consecuencia, se ha vuelto imperativo la búsqueda y análisis de información acerca del rol que juega la epigenómica en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal.

2. Métodos

Por medio de una revisión bibliográfica no sistemática a través de los buscadores: LILACS, CINAHL, COCHRANE, EBSCO, MEDLINE, SCIELO, SCOPUS y PUBMED, a más de ello, utilizando los términos de búsqueda como: epigenómica, transcripción genética, pobreza, enfermedad crónica.

Es así que, a través del método analítico deductivo, se realizó la recolección y comprensión de la información presentada. Por otra parte, como gestor bibliográfico se utilizó Mendeley.

3. Resultados

Se ha realizado una revisión bibliográfica acerca del papel que tiene la epigenética en la transmisión transgeneracional de las enfermedades crónicas en el contexto de la pobreza con enfoque perinatal, encontrándose 32 publicaciones bibliográficas, de las cuales se incluyeron 30 artículos que contenían la información relacionada al tema y que fueron publicados en los últimos 5 años y se excluyeron 2 debido a que no cumplieron con el criterio de actualidad para la presente investigación.

4. Discusión

El genoma se lo ha comparado con el hardware de una computadora, mientras que la información epigenética se lo compara con el software que controla el funcionamiento del hardware. Además, los factores que afectan la información epigenética pueden ser analógicos como parámetros para operar el software. (8) Cuando los genes y el entorno interactúan, producen cambios epigenéticos, esto significa que, en lugar de nacer con un genoma fijo, nacemos con un genoma en desarrollo, que cambia en respuesta al contexto ambiental. (9) Esta es la base de la programación fetal de las enfermedades en el adulto. (6)

Por otro lado, se utiliza con frecuencia el término de herencia transgeneracional para describir la transmisión de los caracteres adquiridos, y epigenética para describir los eventos moleculares que la sustentan. (9,10)

La programación epigenética puede ser un mecanismo subyacente en los orígenes de la enfermedad crónica a través de la regulación de la expresión génica a través de la metilación del ADN, modificaciones de histonas, remodelación de la cromatina y/o retroalimentación reguladora a través de micro ARN. Los mecanismos epigenéticos son importantes debido al efecto que pueden tener sobre los aproximadamente 25 000 genes que comprenden el ADN humano. (11)

Los estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que la pobreza tiende a reproducirse de generación en generación. Se han propuesto varias teorías a lo largo del tiempo para explicar la transmisión intergeneracional de las desventajas socioeconómicas. Hacer frente a la transmisión intergeneracional requiere un mayor conocimiento de los mecanismos, incluyendo biológicos, conductuales y psicológicos, en el contexto de factores socioeconómicos y acceso a recursos, para saber cuándo y cómo intervenir de manera más efectiva. (4)

Actualmente, se invoca la participación de las modificaciones epigenéticas en un importante número de procesos como por ejemplo la respuesta inmunitaria, las bases neurobiológicas de la memoria, el aprendizaje, etc. Estas modificaciones están asociadas con las enfermedades que se desarrollan durante el ciclo de la vida; a pesar de ello, la sensibilidad del estado epigenético durante los primeros estadios, ha permitido plantear la hipótesis de la relación entre los eventos adversos durante el embarazo con una predisposición a las enfermedades. Los estudios epidemiológicos demuestran la fuerte asociación de la nutrición materna con el crecimiento intrauterino y el desarrollo de enfermedades crónicas en la adultez, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la hipertensión arterial. Se han descubierto varias modificaciones epigenéticas como la el proceso de metilación del material genético y los cambios de las histonas asociadas a estos eventos, en consecuencia se piensa que estos mecanismos pueden constituir las bases moleculares para la aparición de estas patologías. (12,13)

La pobreza, la inseguridad alimentaria y la mala nutrición y salud se encuentran entre los problemas más perniciosos que erosionan la calidad de vida y limitan la productividad económica. (14–17)

Las enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes tipo 2 (T2D) y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas mundiales de morbilidad y mortalidad. Estas condiciones patológicas implican interacciones entre factores ambientales, genéticos y epigenéticos. (18–20)

En 1977, Forsdahl informó que el déficit nutricional durante la infancia puede exacerbar la vulnerabilidad a la edad avanzada a la enfermedad cardíaca arteriosclerótica, cuando se expone a un estilo de vida adulto más rico y nutricionalmente abundante. Posteriormente, Baker et al descubrieron que la restricción del crecimiento durante la vida fetal y la infancia puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y reducir la tolerancia a la glucosa en la vida adulta. (11)

Por ejemplo, en un barrio de chabolas brasileño en el que las familias viven en la pobreza extrema y donde las madres en promedio pierden 3.5 de 9.5 niños, los bebés que se describen como temperamentamente “salvajes” y que son “luchadores” tienen más probabilidades de sobrevivir que los bebés tranquilos. En esta investigación, las madres con bebés pasivos tenían más probabilidades de retirarse de la crianza de los hijos, lo que sin duda se debe en parte al impacto de la enfermedad infantil en el comportamiento infantil (es decir, en teoría, enfermedad → comportamiento infantil pasivo → abstinencia materna). Si bien la dirección específica de los efectos no está clara, este estudio desafía la noción dominante de qué características del temperamento pueden conducir a resultados de desarrollo más competentes en nuestra sociedad occidental. Dado que la mortalidad infantil es mayor desde el nacimiento hasta los seis meses de vida, puede ser que en entornos particularmente duros sea adaptativo para ser más reactivo. La alta reactividad emocional infantil (temperamento difícil, emocionalidad negativa) también es un indicador confiable de susceptibilidad diferencial a las influencias de los padres, para bien o para mal. (21,22)

Si bien la literatura epigenética conductual es pequeña, hay algunos indicios de que los niños pequeños expuestos a ambientes pre y postnatales de bajo estrés tienden a tener niveles de metilación del ADN que sugieren una menor reactividad al estrés. Por ejemplo, encontraron que los bebés expuestos a bajos niveles de síntomas depresivos maternos antes y después del parto tenían los niveles más bajos de metilación del ADN de NR3c1 en relación con los bebés expuestos a niveles más altos de sistemas depresivos maternos prenatal y posnatalmente. Este estudio brinda cierto respaldo inicial a la hipótesis de que la exposición constante a bajo estrés está relacionada con la metilación del ADN asociada con una baja reactividad al estrés. No obstante, durante los primeros 7-24 meses de vida, los niños con madres típicamente sensibles que experimentan niveles crecientes de sensibilidad materna tienden a experimentar aumentos en el cortisol basal. Por lo tanto, la calibración hacia una mayor activación de los sistemas de estrés puede ocurrir postnatalmente. (21,23,24)

En el trabajo de Weaver et al., demuestra que el estrés materno y los comportamientos de crianza posteriores alteran el epigenotipo en la descendencia de roedores, lo que afecta su expresión y comportamiento del receptor de glucocorticoides, los cuales se pudieron revertir en la edad adulta administrando inhibidor de metionina o histona desacetilatas. Por ende, estos efectos epigenéticos no se heredan de la línea germinal, sino que se transmiten directamente a la descendencia de la madre a través de su comportamiento durante la primera semana de vida postnatal. En otro estudio relacionado, los recién nacidos de madres que tenían síntomas de depresión durante el embarazo habían aumentado la metilación del gen del receptor de glucocorticoides en las células sanguíneas del cordón umbilical y los bebés tenían concentraciones elevadas de cortisol salival a los tres meses de edad. (23,24)

En otra investigación, con una muestra de niños pequeños criados en la pobreza, Conradt y sus colegas encontraron evidencia de un factor de susceptibilidad fisiológica, arritmia sinusal respiratoria basal alta, que se asoció con los niveles más bajos de comportamiento problemático en niños pequeños, pero solo si los niños pequeños fueron criados por cuidadores positivos y de apoyo. Por lo tanto, la alta exposición prenatal al estrés, como la exposición a la pobreza, puede conducir a cambios fisiológicos en los sistemas de respuesta al estrés que predisponen a los niños a aprovechar un entorno postnatal particularmente deseable caracterizado por una baja exposición al estrés. Esta hipótesis también es apoyada por la literatura de amortiguación de estrés. Los cuidadores sensibles pueden amortiguar al niño a los efectos del estrés, lo que resulta en resultados de desarrollo más adaptativos. Por ejemplo, los niños que están unidos de manera segura pero que deben separarse de la madre mientras están en la guardería exhiben niveles más bajos de la hormona del estrés cortisol en comparación con los niños que están unidos de manera insegura que asisten a la guardería. (14,21)

Los cambios epigenéticos son procesos genómicos plásticos que están influenciados por factores endógenos y exógenos, y estas modificaciones podrían propagarse potencialmente de una generación a la siguiente. Por lo tanto, podría ser posible reprogramar modificaciones epigenéticas que están asociadas con un mayor riesgo de enfermedad a través de cambios nutricionales o de estilo de vida. (18,25–27)

El período de vida durante el cual la actividad de impresión de ADN epigenético es la más activa dura desde la concepción hasta el segundo aniversario, por lo que se conoce como “el período de 1,000 días”. Durante este intervalo de tiempo, a través de cambios epigenéticos, la nutrición temprana puede desempeñar una función esencial en la programación del desarrollo, lo que a su vez influiría en la susceptibilidad individual al desarrollo ulterior de enfermedades como: cardiovasculares, obesidad, diabetes y otras afecciones crónicas no transmisibles degenerativas. (27)

Por consiguiente, existe una creciente conciencia de la importancia de la epigenética desde la perspectiva de la salud y la política. Esto se debe en gran parte a la demostración de que el epigenoma es altamente sensible y responde a las influencias ambientales, incluidas las exposiciones tóxicas, los factores dietéticos y los impactos conductuales y socioeconómicos. (4,12) Lo cual pone en evidencia que el repertorio de posibles acciones de los sistemas de salud no debe limitarse a intervenciones cuando ya el riesgo está fuera de control, o cuando la enfermedad se ha instalado de modo irreversible, sino que, en estrecha colaboración con otros sectores, puede ejecutar acciones de mayor impacto y alcance temporal. (13,28–30)

5. Conclusiones

La epigenómica se está convirtiendo en una gran herramienta para lograr cambios favorables mediante la expresión de determinados genes, y evitar la expresión de otros, con la finalidad de disminuir la probabilidad de la aparición de enfermedades crónicas, teniendo un efecto potencial durante el embarazo y periodo neonatal.

Por ello, es necesario continuar con este estudio, que promete grandes avances en la medicina del siglo XXI.

Agradecimiento

Un especial agradecimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, nuestro centro de formación y a la Escuela de Medicina de la Facultad de Salud Pública por las herramientas académicas brindadas para el desarrollo de nuestra carrera y a su vez a nuestros familiares quienes han sido nuestro apoyo en cada instante de nuestras vidas.

Conflictos de Interés

El grupo de autores declaran, no tener conflicto alguno de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias

1. Briozzo L, Coppola F, Gesuele JP, Tomasso G. Restricción de crecimiento fetal, epigenética y transmisión trans generacional de las enfermedades crónicas y la pobreza . 2013.
 2. Tajuddin SM, Hernandez DG, Chen BH, Noren Hooten N, Mode NA, Nalls MA, et al. Novel age-associated DNA methylation changes and epigenetic age acceleration in middle-aged African Americans and whites. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2020 Jan 4];11(1):119. Available from: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-019-0722-1>
 3. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Vol. 138, *Revista Medica de Chile*. 2010. p. 366–72.
 4. Scorza P, Duarte CS, Hipwell AE, Posner J, Ortin A, Canino G, et al. Research Review: Intergenerational transmission of disadvantage: epigenetics and parents' childhoods as the first exposure on behalf of Program Collaborators for Environmental influences on Child Health Outcomes. 2018;
 5. Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
 6. Salamanca A, Nicolás B, Ladrón De Guevara M. Ginecología evolucionista La salud de la mujer a la luz de Darwin.
 7. Epigenetics: Early adversity and developmental risk | Encyclopedia on Early Childhood Development [Internet]. [cited 2020 Jan 4]. Available from: <http://www.child-encyclopedia.com/epigenetics/according-experts/epigenetic-embedding-early-adversity-and-developmental-risk>
 8. Rothstein MA, Cai Y, Marchant GE. The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix Clevel*. 2009;19(1):1–62.
 9. Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Salud en las Américas. Resumen: panorama regional y perfiles de país. 2017;
 10. Wise PH. Child Poverty and the Promise of Human Capacity: Childhood as a Foundation for Healthy Aging. Vol. 16, *Academic Pediatrics*. Elsevier Inc.; 2016. p. S37–45.
 11. Wang G, Walker SO, Hong X, Bartell TR, Wang X. Epigenetics and early life origins of chronic noncommunicable diseases. Vol. 52, *Journal of Adolescent Health*. 2013.
 12. Bacallao J, Alerm A, Ferrer M. Paradigma del curso de la vida. Implicaciones en la clínica, la epidemiología y la salud pública. Editor Ciencias Médicas. 2016;
 13. Cunliffe VT. The epigenetic impacts of social stress: How does social adversity become biologically embedded? Vol. 8, *Epigenomics*. Future Medicine Ltd.; 2016. p. 1653–69.
 14. Raver CC, Blair C, Garrett-Peters P, Vernon-Feagans L, Greenberg M, Cox M, et al. Poverty, household chaos, and interparental aggression predict children's ability to recognize and modulate negative emotions. *Dev Psychopathol*. 2015 Aug 21;27(3):695–708.
 15. Stavrou P. Poverty risk factors and counter measures | Eurofound [Internet]. 2008 [cited 2020 Jan 4]. Available from: <https://www.eurofound.europa.eu/publications/article/2008/poverty-risk-factors-and-counter-measures>
 16. Nutrition and Poverty. Nutrition and Poverty. Oxford University Press; 2011.
 17. Bacallao J, Peña M, Díaz YA. Reducción de la desnutrición crónica en las bases biosociales para la promoción de la salud y el desarrollo. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2012 Aug;32(2):145–50.
 18. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: A systematic review. Vol. 18, *Lipids in Health and Disease*.
-

BioMed Central Ltd.; 2019.

19. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2020 Jan 4];14(3):215–35. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15592294.2019.1582277>
20. Franzago M, Fraticelli F, Nicolucci A, Celentano C, Liberati M, Stuppia L, et al. Molecular Analysis of a Genetic Variants Panel Related to Nutrients and Metabolism: Association with Susceptibility to Gestational Diabetes and Cardiometabolic Risk in Affected Women. *J Diabetes Res*. 2017;2017.
21. Conradt E, Adkins DE, Crowell SE, Raby KL, Diamond LM, Ellis B. Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug 1;30(3):807–24.
22. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR, Qian K, Mechta M, Nordkap L, et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metab*. 2016 Feb 9;23(2):369–78.
23. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. Vol. 31, *Reproductive Toxicology*. 2011. p. 363–73.
24. Kundakovic M, Jaric I. The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders. Vol. 8, *Genes*. MDPI AG; 2017.
25. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. Vol. 359, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2008. p. 61.
26. Vaiserman A, Lushchak O. Prenatal malnutrition-induced epigenetic dysregulation as a risk factor for type 2 diabetes. Vol. 2019, *International Journal of Genomics*. Hindawi Limited; 2019.
27. Indrio F, Martini S, Francavilla R, Corvaglia L, Cristofori F, Mastrolia SA, et al. Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. Vol. 5, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2017.
28. Li Y, Tollefsbol TO, Li S, Chen M. Prenatal epigenetics diets play protective roles against environmental pollution. Vol. 11, *Clinical Epigenetics*. BioMed Central Ltd.; 2019.
29. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. Vol. 8, *Nature Reviews Genetics*. 2007. p. 253–62.
30. Walton-umkashif LM. Effects of Toxic Stressors (wars , violence , poverty) on the Neurobiology , Epigenetics , Health Outcomes and Neurologi 2018;(February).

Probióticos y reducción de la respuesta inflamatoria para la prevención de la preeclampsia

(Probiotics and reduction of the inflammatory response for prevention of preeclampsy)

Iván Enrique Naranjo Logroño (1), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Cynthia Johana Navarro Rivadeneira (1), Erika Alejandra Romero Minaya (1,3).

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(2) Médico Cirujano. COLPOMED Centro, Hospital del Día, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

(3) Hospital Provincial General Docente de Riobamba. Riobamba-Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana Sur Km ½ ECU60155, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; correo electrónico: naranjometropolitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: en el campo de la medicina y obstetricia, los trastornos hipertensivos más comunes son preeclampsia y compone una gran interrogante que aún no está resuelta completamente. Objetivo: identificar la efectividad del uso de probióticos y la reducción de la respuesta inflamatoria en la prevención de la preeclampsia. Método: esta búsqueda tuvo lugar en grandes bases de datos tanto a nivel mundial como local, siendo Elsevier, La Referencia, Scielo, Pubmed, Google Académico, Redalyc, Scopus, entre otras, donde se encontraron términos de probióticos y preeclampsia. Resultados: se encontró 37 artículos los cuales fueron preseleccionados, luego de la correcta apreciación se seleccionaron 32 artículos y se descartaron 5 artículos, los seleccionados cumplían con los criterios inclusión y de exclusión por lo tanto van en relación con el tema y objetivo del presente estudio de revisión. Discusión: las células epiteliales del intestino producen TNF- α , una vez que se realicen mezclas de distintas cepas de probióticos, haciendo que se genere la respuesta inmunitaria, en especial si se consume antes del embarazo o en el embarazo temprano y continua a lo largo del mismo. la administración es segura y tiene un papel protector en la preeclampsia, diabetes gestacional, infecciones vaginales, aumento de peso materno, infantil, y posteriores. Conclusión: el efecto preventivo se da siempre y cuando se administre probióticos principalmente en el segundo y tercer trimestre de embarazo, aunque el consumo de probióticos con anterioridad a estos resulta de mucho mayor beneficio, y se potencia aún más si se realizan mezclas de probióticos.

Palabras clave: probióticos, preeclampsia, trastorno hipertensivo.

ABSTRACT

Introduction: in the field of medicine and obstetrics, the most common hypertensive disorders are preeclampsia and it constitutes a great question that has not yet been completely resolved. Objective: to identify the effectiveness of the use of probiotics and the reduction of the inflammatory response in the prevention of pre-eclampsia. Method: this search took place in large databases both globally and locally, being Elsevier, La Reference, Scielo, Pubmed, Google Scholar, Redalyc, Scopus, among others, where probiotic and pre-eclampsia terms were found. Results: 37 articles were found which were preselected, after correct appreciation 32 articles were selected and 5 articles were discarded, the selected ones met the inclusion and exclusion criteria, therefore they are related to the topic and objective of the present study review. Discussion: the epithelial cells of the intestine produce TNF- α , once mixtures of different strains of probiotics are made, causing the immune response to be generated, especially if consumed before pregnancy or in early pregnancy and continued throughout of the same. the administration is safe and has a protective role in pre-eclampsia, gestational diabetes, vaginal infections, maternal, infant, and subsequent weight gain. Conclusion: the preventive effect occurs as long as probiotics are administered mainly in the second and third trimesters of pregnancy, although the consumption of probiotics before these results in a much greater benefit, and is even more potent if probiotic mixtures are made.

Keywords: probiotics, preeclampsia, hypertensive disorder.

1. Introducción

El embarazo es un estado que implica muchas adaptaciones fisiológicas que permitirán albergar al nuevo ser en formación, dicha etapa no está exenta de complicaciones. Reportes de la OMS, en todo el mundo, a diario mueren aproximadamente 830 mujeres embarazadas por complicaciones relacionadas con el mismo embarazo o con el parto(1).

Los trastornos hipertensivos constituyen uno de los problemas más intrigantes, y aún no resuelto en el campo de la medicina y obstetricia, de acuerdo con las estadísticas disponibles hoy en día se calcula que de un 2 a un 8 % los embarazos a nivel mundial son complicados y con ello más de un 20 % de muertes maternas en todo el mundo se dan debido a la preeclampsia (2,3).

A pesar de que la preeclampsia representa un riesgo potencial de muerte para la madre, también repercute en el desarrollo normal del feto, puesto que se disminuye el suministro de sangre, mecanismo por el cual el feto recibe nutrientes, con lo cual no existirá este último, a esta condición se le conoce como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Alrededor del mundo se estima que cada año nacen 30 millones de bebés con RCIU, de ellos el 15% (4.5 millones) son repercusión de preeclampsia (4). Este trastorno es más frecuente en aquellos países que están aún en vías de desarrollo, Ecuador es uno de ellos y en el 2010 la preeclampsia-eclampsia fue una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal (5).

La fisiopatología de la preeclampsia se da por la implantación placentaria anómala lo que conlleva a un estado de hipoxia, y por ende se produce la respuesta inflamatoria materna, sin embargo esta causa aún no está del todo clara, en estudios ya realizados aluden que poseen características inmunológicas, puesto que en el sistema inmune existe una gran variabilidad de genes, estos tienen la función de codificar las moléculas que forman el complejo de histocompatibilidad por lo tanto al sufrir esta modificación los receptores de las células llamadas asesinas naturales, modifican la placentación generando cambios en la misma (6).

Además de esto el incremento de costos de un parto con riesgos maternos neonatales son mayores, que aquellos partos que suceden si eventualidades. El impacto de los trastornos hipertensivos en el embarazo es muy grave puesto que afecta social y económicamente en el desarrollo de un país (7). El tratamiento de este trastorno en la actualidad es el nacimiento del bebe y la expulsión de la placenta, puesto que la medicación utilizada solo nos permite aumentar las posibilidades de supervivencia del recién nacido y con el uso de anticonvulsivantes para la madre, se pretende evitar efectos adversos, por lo tanto el diagnóstico oportuno y la prevención son los mejores pilares, por lo cual surge la pregunta ¿tienen los probióticos mecanismos para reducir la respuesta inflamatoria y con ello evitar la preeclampsia? (8).

Con el presente estudio se pretende: analizar las diversas investigaciones sobre el efecto de los probióticos en la prevención de la preeclampsia y de esa manera contribuir con la literatura médica de Latinoamérica y del mundo que se enfocan en la alimentación materna como base para que la mujer durante la etapa de embarazo tenga un sistema inmunológico sano; el consumo de probióticos, que son microorganismos productores de ácido láctico con lo cual disminuyen la permeabilidad intestinal a bacterias patógenas, incrementa la producción de los linfocitos T helper, y de inmunoglobulina A secretora, así influyen en las respuestas inmunitarias, mediadas por el tejido linfoide asociado al intestino (9).

2. Metodología

Diseño: En el siguiente artículo de revisión, los criterios meta analíticos no forman parte del mismo.

Estrategia de búsqueda: Para tomar en cuenta los criterios de inclusión, las investigaciones que enfocaron la atención en probióticos y reducción de la respuesta inflamatoria para la prevención de la preeclampsia han sido aceptadas; los estudios publicados desde el año 2005, han servido de base; posteriormente, se incluyeron solo artículos originales. Al momento de realizar la exclusión se toma en cuenta los artículos que contengan más variables fenomenológicas o búsquedas sin resultados en su contenido y artículos sin texto selecto. Cuando se realizó la preselección, los artículos, fueron sometidos a un segundo proceso de indagación, sobresaliendo los que contenían información acerca de: probióticos, respuesta inflamatoria, prevención de preeclampsia, logrando conseguir artículos originales de relevancia, que, en su gran mayoría fueron experimentales.

esta búsqueda tuvo lugar en grandes bases de datos tanto a nivel mundial como local, siendo Elsevier, La Referencia, Scielo, Pubmed, Google Académico, Redalyc, Scopus, entre otras, donde se encontraron términos de probióticos y preeclampsia. Entre diciembre 2019- febrero 2020, se investigó toda la bibliografía seleccionada. Se utilizó palabras clave en todas las bases ya mencionadas, siendo estas: probióticos, preeclampsia, además de utilizar términos booleanos “and” y “or”, descriptores en singular o plural e incluso buscando términos en inglés como español.

3. Resultados

Selección de estudios: Al disponer de distintas bases de datos se emplearon diversos métodos para realizar la búsqueda. Como se recopiló 37 artículos, y se eliminó 5, se trabajó con los 32 artículos con la mejor información y el cumplimiento de los criterios, pues los descartados no se ajustaban del todo con el objetivo de la revisión.

4. Discusión

Probióticos: Son microorganismos vivos que están destinados a mantener o mejorar el microbiota normal, a diferencia de los prebióticos, que son alimentos que sirven de nutrientes para la microbiota. Se encuentra principalmente en alimentos como el yogurt y el chucrut (col blanca fermentada con vinagre) (10).

Preeclampsia: Es una complicación asociada al embarazo y relativamente común, caracteriza por la presencia de cierto signos y síntomas como la hipertensión arterial, proteínas en la orina y daño a órganos, siendo más frecuente el hígado y riñones. Ocurre a partir de la semana 20 de embarazo tras tener una presión arterial hasta ese entonces, normal. Existen diferentes factores de riesgo para que aparezca, como, ser madre primeriza, embarazo previo cursado con esta patología, embarazos múltiples, edad materna menor de 20 o mayor de 40 años, obesidad o antecedentes de enfermedad renal, entre otros. Además, se clasifica en leve y severa, dependiendo la sintomatología (11).

La etiología de la preeclampsia se cree que se debe a un fallo en la placentación. Al inicio del desarrollo embrionario la nutrición está dada por secreciones de las glándulas endometriales, conocido como nutrición histiotrófica (nutrición de sustratos disponibles en útero), posteriormente el trofoblasto invade los tejidos maternos y se forman lagunas que después se unen para crear el espacio intervelloso, la apertura de las arterias espirales en dicho espacio permite el cambio de nutrición de tipo histiotrófica a hematotrófica. Cuando el proceso de placentación no es el óptimo, se produce una oxigenación inadecuada, lo que conlleva a un estado de estrés oxidativo causado por una deficiente perfusión del trofoblasto. Inmunológicamente en el embarazo normal el perfil Th (T-helper) 2 es dominante, mientras que en la preeclampsia domina el Th1. Cuando se activa el perfil Th1 (productores de Inter Leucina-2, Factor de necrosis tumoral interferón), las citoquinas activan las células T citotóxicas y las células NK, ampliando aún más su efecto citotóxico, causando un estado inflamatorio generalizado (12).

Al realizar cierto estudio se pudo observar que, si se realizan mezclas de cepas de probióticos, estas pueden inducir en las células epiteliales intestinales la producción de factor necrótico tumoral alfa (TNF- α), quien reacciona frente a la presencia de alguna respuesta inmunitaria, actuando de manera más eficiente que al no consumir probióticos. La producción de inmunoglobulinas A y M, la producción de citoquinas cuando existe modulación de respuesta, la liberación de las quemoquinas, el desarrollo de los linfocitos T reguladores y la activación de las células asesinas naturales, son activados por los probióticos al encontrarse frente a procesos inmunológicos (13).

Lactobacillus casei es una bacteria anaerobia Gram positiva que habita en el intestino y en la boca de los humanos y es utilizado en la elaboración de alimentos probióticos, en un estudio realizado por T Ogawa, Y Asai se demostró que en conjunción con dextrano, elevó significativamente las actividades de las células asesinas naturales (NK) en células mononucleares de bazo de ratones BALB/c en comparación con el Lactobacillus. casei ssp. casei solo o con otras especies de Lactobacillus con o sin dextrano (15).

Un estudio de cohorte prospectivo mostró recientemente que la administración de una leche suplementada con probióticos durante el embarazo redujo la preeclampsia y el riesgo de parto prematuro (16).

Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter A-L, mencionan que los probióticos son microorganismos gran positivos fermentadores de carbohidratos y productores de ácido láctico. Su importancia fundamental desde el punto de vista bioterapéutico se da porque facilitan la digestión de la lactosa y equilibran el sistema inmunitario encontramos que protegen de enfermedades del aparato gastrointestinales. Se realizó también un estudio en 37.050 mujeres

nulíparas y se encontró que 1851 presentaban preeclampsia leve y 550 preeclampsia grave. La ingesta de leche con probióticos durante el embarazo tardío evidenció un menor beneficio en la reducción de riesgo para la preeclampsia en comparación con las mujeres que consumieron la leche con prebióticos antes del embarazo y en el embarazo temprano, con lo cual podemos entender el efecto beneficioso tangible que tiene para el desarrollo del embarazo. Los probióticos tienen el potencial de afectar los procesos fisiopatológicos involucrados en la hipertensión, la inflamación, la función renal y la diabetes (17).

Según Garrote y Bonet, mencionan que los probióticos, mantiene la integridad del epitelio intestinal, previene los daños que pueden efectuarse por acción de microorganismos patógenos alérgenos, citoquinas proinflamatorias o bien facilitan la reparación, mejorando la respuesta inflamatoria intestinal. Además, ayuda al sistema inmunológico, al activar los macrófagos locales, quienes participan en la presentación de antígenos a los linfocitos B y producen inmunoglobulina A secretora local y sistémica (18).

Pradenas Marcelo, explica en su artículo que la mayoría de probióticos contienen lactobacillus, lo cuales al estar en mayor cantidad, brindan un ambiente sano, al producir ácido láctico y al estar presentes en la flora vaginal, mantienen un ambiente inhóspito para muchas bacterias, estas especies también producen peróxido de hidrogeno que son radicales hidroxilados tóxicos y que impiden el crecimiento de bacterias patógenas, lo que resulta muy favorable para la embarazada que esta propensa a sufrir infecciones por sus cambios anatómicos (19). Entre las bacterias que con más frecuencia se hallan en el tracto urogenital se encuentra la Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus saprophyticus, Neisseria gonorrhoeae, Candida albicans y Klebsiella pneumoniae (20).

Otro artículo publicado por Espinoza J, Vidaeff A, Pettker C y Simhan H., sobre el consumo de probiótico de leche durante el embarazo y su ayuda en la prevención de preeclampsia, señalan la importancia de una alimentación materna preconcepcional rica en vegetales favorecida con un equilibrado ambiente creado por dichos microorganismos probióticos (21).

En la Guía de práctica clínica del Ministerio de Salud Pública sobre los trastornos hipertensivos del embarazo destaca que la preeclampsia y eclampsia son las primeras causas de muerte materna desde el año 2006 a 2014, y representan el 27.53% de todas las muertes maternas, por lo que representa una patología de alto riesgo en nuestro medio, además se relaciona con muchas complicaciones tanto maternas como perinatales (22).

Existe una respuesta inflamatoria materna que es muy característica en la fisiopatología de esta afección. La preeclampsia comprende la activación del sistema de coagulación. Se piensa que la disfunción endotelial se relaciona con una respuesta inflamatoria y esta desempeña una característica principal en el inicio temprano y grave de preeclampsia. Se plantea que la dieta materna tiene mucha influencia en el desarrollo de un trastorno hipertensivo en el embarazo, por ejemplo, una dieta caracterizada por un consumo de verduras, frutas y aceites vegetales se relacionan con un riesgo reducido de preeclampsia(23).

Menon R. y Fortunato SJ. manifiestan en su revisión que los probióticos son microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades correctas dan un beneficio adicional para la salud del huésped. Los prebióticos cuando son ingeridos por vía oral tienen una mayor probabilidad de colonizar la vagina y normalizar la flora bacteriana en el tracto genital inferior, los probióticos pueden tener un efecto antiinflamatorio de los liposacáridos en las células del trofoblasto placentario humano, un estudio dio a conocer que las madres que se les administro leche que contenían probióticos durante la primera mitad del embarazo presentaban un riesgo reducido de preeclampsia (24).

Halkjaer S. y sus colaboradores en su artículo de revisión afirman que el consumo de probióticos puede aminorar el riesgo de preeclampsia, modulando la presión arterial. Esto serviría como hallazgo potencial al tratar de explicar y entender la asociación que existe entre el consumo de probióticos y la preeclampsia, especialmente cuando los probióticos se consumen al final del embarazo o si la ingesta durante el embarazo temprano fue certera, dará como resultado un menor riesgo de parto prematuro (5, 25).

Según Sohn K., uno de los papeles fundamentales que proporciona la administración de los probióticos durante el embarazo es la de protección frente a la preeclampsia, diabetes gestacional, infecciones vaginales, aumento de peso materno, infantil, y posteriores. Adicionalmente, de su seguridad, se ha demostrado también que su uso reduce la proteína C reactiva, que es un reactante de fase aguda, que se asocia con efectos adversos cuando ocurren afecciones maternas como es la preeclampsia y diabetes gestacional. Si se consume una mezcla de probióticos en las etapas

finales del embarazo también ocurre la modulación en las citoquinas antiinflamatorias en especial la interleucina (IL) - 4 e IL-10 disminuyendo por ende en gran medida estas (26).

En otro estudio se destaca que la ingesta de la leche con probióticos fue más frecuente en un grupo de mujeres mayores, primíparas que se encontraban en un rango de IMC <25, las cuales no fumaban, usaban suplementos dietéticos, consumían yogurt y presentaban un nivel de educación alto acompañado con los ingresos familiares. Entre ellas se estimó un promedio de 1.5 a 2 tazas leche con probióticos durante la etapa de embarazo especialmente en el tercer trimestre lo cual proporcionó un menor riesgo de padecer preeclampsia y en aquellas que cursaban con un embarazo tardío esto tuvo una repercusión muy importante al disminuir la probabilidad de tener un parto prematuro ya sea espontáneo y parto prematuro iatrogénico (27).

Para Karen L. y sus colaboradores, los probióticos tienen un efecto sobre la cascada inflamatoria cuando sucede una posible infección, por este motivo podría ocurrir un parto prematuro; el efecto de la leche probiótica sobre la preeclampsia y parto prematuro también tuvo mucha relación con la FFQ (Frecuencia de Consumo de Alimentos) a mediados del embarazo, teniendo siempre en cuenta factores ambientales, infecciones y consumo de medicamentos que también pueden influir (20). Se debe tener en cuenta que las mujeres al estar embarazadas tienden a cambiar las conductas alimenticias y se debería aprovechar aumentando el consumo de los probióticos de mejor manera si se lo hace en el primer trimestre del embarazo, sin embargo algunas mujeres disminuyen el consumo de comida durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, cuando presentan los síntomas más fuertes como náuseas y vómitos, esto hace pensar que el consumo de probióticos tiene mucha relación cuando se consume durante diferentes puntos de tiempo en el embarazo; de manera profiláctica resulta de mayor beneficio el consumo de leche con probióticos y se recomienda ingerir también antes del embarazo logrando la disminución del índice de infecciones y el aumento de la inmunidad materna ya que tienen el potencial de impactar el estado fisiopatológico como los procesos implicados en la hipertensión, inflamación, funciones renales y diabetes (28, 29).

Otro estudio que duró aproximadamente 9 semanas, en un total de 70 mujeres, se midió el estrés oxidativo y el aumento de los niveles de GR (Glutación Reductasa) después del consumo de yogurt con probiótico, fue positivo con lo cual se corrobora de nuevo la importancia de reducir el estrés oxidativo, hay que recordar el hecho de que la placenta es rica en mitocondrias y se requiere mayor cantidad de oxígeno durante el tercer trimestre, por consiguiente, esta etapa del embarazo es la que se encuentra relacionada con niveles altos de estrés (30).

Entre el estrés oxidativo y disfunción endotelial ocurre una asociación que cuando se generaliza, se cree que puede ser la causa del apareamiento de la preeclampsia, peso neonatal bajo, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, eclampsia, infecciones, desnutrición materna y diabetes. Los probióticos al ser bacterias vivas y al consumir con frecuencia mejoran el estrés oxidativo al reducirlo y a la vez aumentar los niveles de glutación. Los rangos de edad en el estudio realizado cursaron entre 24 y 25 años y con un rango de peso de 68 a 71 Kg correspondiendo a un IMC de 28 y 29, en ellas se encontró que al haber consumido yogurt con probióticos en especial los que contienen *L. acidophilus* LA5 y *B. lactis* BB12 se generó un aumento de los niveles de GR (Glutación Reductasa), lo cual fue beneficioso puesto que esta enzima juega un papel importante en la defensa de diferentes tejidos y órganos en la fisiopatología de varias enfermedades; este estudio también se encontró la relación con la proteína C reactiva como biomarcador de alta sensibilidad que como otras investigaciones afirman que puede disminuir los niveles (31, 32).

5. Conclusiones

La finalidad de los probióticos es mantener o mejorar el microbiota normal del individuo, actuales estudios muestran evidencia que emplear alimentos que contengan probióticos, ayuda a la reducción de la respuesta inflamatoria por lo cual disminuye la probabilidad de padecer preeclampsia, que es la complicación más común en una mujer embarazada después de la semana 20 de gestación, posterior a una insuficiente oxigenación que genera un estado de estrés oxidativo por la deficiencia de perfusión del trofoblasto. Para que el mecanismo realice su efecto preventivo, es necesario que se administre principalmente en el segundo y tercer trimestre de embarazo, aunque el consumo de probióticos con anterioridad a estos, resulta de mucho mayor beneficio, en especial si se consume en combinación de varias cepas de probióticos. Su mecanismo de acción consiste en mantener la integridad del epitelio particularmente intestinal o bien facilitando la reparación; ayuda al sistema inmunológico, al activar los macrófagos locales que presentan antígenos a los linfocitos B y producen inmunoglobulina A secretora local y sistémica, y a la vez disminuye la proteína C reactiva. Además de prevenir la preeclampsia puede reducir el riesgo a infecciones vaginales, ya que

producen ácido láctico, el mismo que crea un ambiente inhóspito para bacterias.

Agradecimientos

Los autores agradecemos formalmente a la Dirección de Bibliotecas y Recursos para el Aprendizaje y la Investigación, por la asesoría brindada para la búsqueda técnica en las bases de datos.

Conflicto de intereses

Los autores del siguiente artículo, expresan no poseer ningún conflicto de interés en la realización del trabajo de investigación.

Limitación de responsabilidad

Toda la información proporcionada en la siguiente revisión bibliográfica son absoluta responsabilidad de los autores legítimos.

Fuentes de apoyo

Propias del grupo de autores de este artículo.

Referencias

1. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller AB GA. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet* (London, England). [Internet]. 2016;17(287):462–74. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00838-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00838-7/fulltext)
 2. Ronsmans C GW. Maternal Survival Series steering group, “Maternal mortality; who, when, where and why.” *Lancet* (London, England). [Internet]. 2006;1(23–3). disponible en: <https://europepmc.org/article/med/17011946>
 3. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Meraldi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G; Critchly H, MacLean A, Poston L, Walker J eds. L. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In *Pre-eclampsia*,. *Lancet* (London, England). [Internet]. 2003;3:189–207. Disponible en: [https://www.scrip.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgict55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1593858](https://www.scrip.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgict55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1593858)
 4. GODOY TORALES GLADYS M, ZACUR DE JIMÉNEZ MABEL. Restricción de Crecimiento Intrauterino: Causas, Características Clínicas, y Evaluación de Factores Asociados a Policitemia Sintomática. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2010 Ago [citado 2020 Ago 19]; 81(4): 366-367. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062010000400013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062010000400013>
 5. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la OMS en la prevención y tratamiento de preeclampsia y eclampsia. [Internet] 2019. p. 3. Disponible en: https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=570:dia-de-concientizacion-sobre-la-preeclampsia-22-de-mayo&Itemid=215&lang=es
 6. Martín L, Carbajal G. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Scielo Rev chil Obs ginecol* [Internet]. 2014;60(2304–5132):6. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400008
 7. HVMV, AGA, EMAM. Preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Scielo Rev chil Obs ginecol* [Internet]. 2012;77(6):471–6. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v77n6/art13.pdf>
 8. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Guías de Manejo de las Complicaciones obstétricas. Minist Salud Panama. 2009;204.
 9. Carnicé RT. Probióticos . Concepto y mecanismos de acción. *An Pediatr.* [Internet]. 2006;4(1):30–41. Disponible en: analesdepediatria.org/es-probioticos-concepto-mecanismos-accion-articulo-resumen-13092364
-

10. Mayo Clinic. ¿Qué son los probióticos y los Prebióticos?. [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2019. p. 3. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/consumer-health/basics/consumer-health-basics/hlv-20049491>
11. Acton A. Preeclampsia: Nex insights for the Healthcare Professional. ScholarlyBrief [Internet]. 2011; Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=b-o6rDwR7qsC&printsec=frontcover&dq=preeclampsia&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEWj4tZCS-OHnAhWhmOAKHYnpDhQQ6AEIKjAA#v=onepage&q&f=false>
12. Herna AS. Celulas colaboradoras artritis reumatoide. ElsevierReumatologia Clin. [Internet]. 2009;5:1–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-las-celulas-b-artritis-reumatoide-13061561>
13. Marteau P, Vaerman JP, Dehennin JP, Bord S, Brassart D PP. Effects of intrajejunal perfusion and chronic ingestion of *Lactobacillus johnsonii* strain La1 on serum concentrations and jejunal secretions of immunoglobulins and serum protein in healthy humans. Gastroenterol Clin Biol. [Internet]. 1997;4(293):8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207997/>
14. Pagnini C, Saeed R, Bamias G, Arseneau KO, Pizarro TT C. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. Proc Natl Acad. [Internet]. 2010;1(454):9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806692/>
15. Ogawa T, Asai Y, Tamai R, Makimura Y, Sakamoto H, Hashikawa S, et al. Natural killer cell activities of synbiotic *Lactobacillus casei* ssp . *casei* in conjunction with dextran. Clin Exp Immunol. [Internet]. 2005;103–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809552/>
16. Myhre R., Brantsæter AL, Myking S., Gjessing HK, Sengpiel V., Meltzer HM, Haugen M. JB. A m. J. La ingesta de alimentos probióticos y el riesgo de parto prematuro espontáneo. Clin Nutr. 2011;93.
17. Nordqvist M, Jacobsson B BA-L. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. BMJ Open [Internet]. 2018; Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/1/e018021>
18. Garrote A, Bonet YR. Probióticos. Elsevier. [Internet]. 2017;31:13–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-probioticos-X0213932417608720>
19. PRADENAS DM. INFECCIONES CÉRVICO VAGINALES Y. Genit Infect PREGNANCY. [Internet]. 2014;25(6):925–35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-infecciones-cervico-vaginales-embarazo-S0716864014706406>
20. Vizcaíno Ricnia, Macias-Tomei Coromoto, Márquez S Julio C, Morales Anet TN. USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS. Scielo Rev chil Obs ginecol [Internet]. 2016;1(029–040). Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492016000100007&lng=es.
21. Escobar L. Anestesia Local y locorregional en cirugía menor. Reveure [Internet]. 2006;XXXII(li):73–98. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/eure/v32n96/art05.pdf>
22. Ministerio de Salud Pública. Trastornos hipertensivos del embarazo. Guía de Practica Clínica (GPC). 2016;2.
23. Alexandra L, Villamil T, Carolina A, Rojas F, Pinzón OL, Andrea P, et al. Cuidado nutricional en la prevención de la preeclampsia : Una revisión sistemática Introducción Material y métodos. 2018;24(2).
24. Aguiló IP. Las bacterias contraatacan. Not Segur (New Jersey) [Internet]. 2017;6(2):1–27. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat03740a&AN=UdeA.666426&lang=es&site=eds-live>
25. Halkjaer S, Nilas L, Carlsen E, Cortes D, Halldórsson T, Pedersen A KK y PA. T. Effects of probiotics (Vivomixx®) in obese pregnant women and their newborn: study protocol for a randomized controlled trial. Pubmed [Internet]. 2016;17:491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27724923>
26. Sohn K, Underwood MA, Prenatal and postnatal administration of prebiotics and probiotics, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine [Internet]. 2017. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/pr500759e>
27. Zatollah A, Samimi M, Tabasi Z, Talebian P, Azarbad Z, Esmailzadeh A. Effect of daily consumption of probiotic

- yoghurt on lipid profiles in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. [Internet]. 2018;25(9): 1552-1556. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22098090/>
28. Karen L. Lindsay, Colin A. Walsh, Lorraine Brennan & Fionnuala M. McAuliffe [Internet]. 2013. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26:8, 772-778. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23205866/>
29. Doege K, Garjecki D, Zyriax B-C, et al. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr* [Internet]. 2012;107:1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21787448>
30. Bita Badehnoosh, Maryam Karamali, Mitra Zarrati, Mehri Jamilian, Fereshteh Bahmani, Maryam Tajabadi-Ebrahimi, Parvaneh Jafari, Elham Rahmani & Zatollah Asemi. The effects of probiotic supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. [Internet]. 2017. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326881/>
31. Jamilian M, Bahmani F, Vahedpoor Z, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Metabolic Status in Pregnant Women: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Iran Med*. 2016;19:687-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743432>
32. Oliveira G, González-molero I. *Endocrinología y Nutrición Actualización de probióticos , prebióticos y simbióticos*. Elsevier. 2016;63(9):482–94. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-actualizacion-probioticos-prebioticos-simbioticos-nutricion-S1575092216301139>

Interrelación entre ambiente, nutrición, genética, epigenética, microbiota y desarrollo feto neonatal

(Interrelation between environment, nutrition, genetics, epigenetics, microbiota and neonatal fetus development)

Iván Enrique Naranjo Logroño*(1, 2), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Angie Daniela Beltrán Vera (1), Ashley Carolina Cuzco Macías (1)

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2) COLPOMED Centro- Hospital del día. Riobamba, Ecuador

*Correspondencia. Dr. Iván Naranjo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 ½ ECO60155, Riobamba, Ecuador, correo electrónico: naranjometroplitana@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: desde el momento de la concepción el ser humano está predispuesto a sufrir cambios en el desarrollo fetal y neonatal debido a diversos factores externos que se presentan a lo largo de la vida y pueden a largo plazo influir en la expresión fenotípica del nuevo ser. Objetivo: el objetivo del presente trabajo es determinar la relación que existe entre el medio ambiente, nutrición, genética, epigenética y microbiota con el desarrollo feto neonatal y como los mismos influyen en la expresión fenotípica del nuevo ser. Métodos: se realizó una búsqueda no sistemática en bases de datos electrónicas como COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, etc. La investigación bibliográfica se realizó en el periodo comprendido entre octubre 2019 y enero 2020. Se incluyeron estudios realizados desde el año 2007 hasta el año 2019, en los idiomas de español e inglés. Resultados: se encontraron 51 fuentes bibliográficas referentes al tema, de los cuales mediante una última simplificación se utilizaron 30 artículos científicos que aportaron información importante del tema y se excluyeron 21 artículos. Conclusiones: La investigación sobre métodos para detectar estas interacciones y para comprender los mecanismos de estas interacciones apenas está comenzando. Sin embargo, hay evidencia de que estas juegan un papel importante en el desarrollo humano.

Palabras clave: desarrollo neonatal, epigenética, microbiota, desarrollo fetal, nutrición.

ABSTRACT

Introduction: from the moment of conception the human being is predisposed to undergo changes in fetal and neonatal development due to various external factors that occur throughout life and can in the long term influence the phenotypic expression of the new being. Objective: The objective of this work is to determine the relationship between the environment, nutrition, genetics, epigenetics and microbiota with neonatal fetus development and how they influence the phenotypic expression of the new being. Methods: A non-systematic search was performed in electronic databases such as COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, etc. The bibliographic research was carried out in the period between October 2019 and January 2020. The studies carried out from 2007 to 2019, in the languages of Spanish and English, were included. Results: we found 51 bibliographic sources related to the subject, of which by means of a last simplification, 30 scientific articles were used that provided important information on the subject, and 21 articles were excluded. Conclusions: Research on methods to detect these interactions and to understand the mechanisms of these interactions is just beginning. However, there is evidence that they play an important role in human development.

Keywords: neonatal development, epigenetics, microbiota, fetal development, nutrition.

1. Introducción

A lo largo de la vida, los humanos están expuestos a un sinnúmero de influencias externas, que empieza desde la etapa prenatal; los efectos de estas exposiciones en dependencia de su impacto pueden provocar cambios en el desarrollo fetal y neonatal, y a largo plazo modificar la expresión fenotípica del nuevo ser, e incluso estos cambios, pueden ser transmitidos a las generaciones futuras; el medio ambiente tiene un profundo efecto en la plasticidad del desarrollo. Se ha especulado que, en respuesta a la homeostasis materna y los estímulos intrauterinos, el feto sufre respuestas predictivas que en teoría resultan en ajustes permanentes de los sistemas homeostáticos, con el objetivo de mejorar la adaptación al ambiente postnatal (1–3).

Está bien establecido que los diferentes entornos prenatales positivos o negativos, pueden cambiar el desarrollo fetal normal y provocar cambios en el nuevo individuo (4). Por tal motivo esta revisión tiene como objetivo proporcionar una visión completa sobre las complejas interacciones entre ambiente, nutrición, microbiota y sus repercusiones sobre la genética y epigenética, y cómo estas a su vez modifican el desarrollo feto neonatal.

2. Metodología

Se realizó una búsqueda no sistemática en bases de datos electrónicas como COCHRANE, PUBMED, MEDLINE, LILACS, SCIENCE DIRECT y SCOPUS. Se tomaron en cuenta artículos en los idiomas de español e inglés. La investigación bibliográfica se realizó en el periodo comprendido entre octubre 2019 y enero 2020.

Como criterios de inclusión se abarcaron ensayos clínicos controlados, randomizados revisiones sistemáticas y metaanálisis en las bases de datos mencionadas anteriormente, bajo la utilización de palabras clave como desarrollo neonatal, epigenética, microbiota, desarrollo fetal y nutrición. Se incluyen estudios realizados desde el año 2007 hasta el año 2019.

3. Resultados

Como resultado de la búsqueda, se encontraron 51 fuentes bibliográficas referentes al tema de interrelación entre ambiente, nutrición, genética, epigenética, microbiota y desarrollo feto neonatal, de los cuales mediante una última simplificación considerando los criterios de inclusión se utilizaron 30 artículos científicos que aportaron información importante del tema y se excluyeron 21 artículos debido a que no cumplieron con los criterios definidos.

4. Discusión

Ambiente

En la actualidad, las investigaciones ratifican que el resultado que conlleva la exposición ambiental en la vida intrauterina es parte fundamental en el desarrollo de diversas alteraciones a futuro. Además, se conoce que la placenta es considerada como el órgano intermediario entre la exposición de los factores ambientales y el impacto que estos infunden en el desarrollo de las aptitudes en los niños (5-6).

Estrés

Como sabemos, el estrés es el conjunto de reacciones fisiológicas presentadas ante un estado de tensión, entre los factores estresantes percibidos por la madre durante el embarazo que pueden influir en la salud de la descendencia se incluyen los estresores físicos, como la desnutrición y toxinas como el alcohol, la nicotina o los bifenilos policlorados; los estresores crónicos psicosociales, como sufrir un trastorno psiquiátrico, cuidar a parientes con enfermedades terminales, o estar expuesto a violencia continua (por ejemplo, violencia doméstica o vivir en una zona de guerra) o pobreza (por ejemplo, hambre o baja estado socioeconómico); estar expuesto a traumas agudos incontrolables graves (desastres naturales, terrorismo, o genocidio), que puede provocar el desarrollo de un trastorno de estrés postraumático (TEPT) (5).

El estrés materno que se relaciona con el ambiente familiar que perjudica a la mujer, es un factor que agrava de manera importante el desarrollo del embarazo. Por otro lado, el maltrato contra la mujer juega un rol destacado en

los mecanismos de estrés. Es así que con el paso del tiempo se ha visto que estos niños nacidos de madres expuestas a maltrato tienen una respuesta alterada a procesos de estrés, alteraciones en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con alteraciones en las respuestas autonómicas. Análisis modernos entreveran la asociación entre la depresión materna en etapa prenatal y las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en niños, hallándose un mecanismo esclareciendo que las alteraciones serían producto de la metilación del gen NR3C1, el cual es receptor de glucocorticoides, sensible al estado emocional de la madre (6).

Cabe acotar que después de la exposición a un estresor agudo, el hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que promueve la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria. Una vez en las glándulas suprarrenales, la ACTH desencadena la liberación de cortisol. Este sistema está autorregulado por una retroalimentación negativa en la que el cortisol inhibe la liberación de CRH y ACTH del sistema nervioso central. Sin embargo, durante la exposición al estrés crónico, esta retroalimentación puede verse afectada por el desarrollo de resistencia a los glucocorticoides mediada por la desensibilización del receptor de glucocorticoides (GR). Esta situación lleva a una hiperactivación del eje hipotálamo-pituitario adrenal (HPA) que se ha sugerido para apuntalar el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos como esquizofrenia, que incluyen depresión, autismo y ansiedad (7). Además, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) como al menos en un subconjunto de pacientes muestra alteraciones en el funcionamiento del eje HPA (5).

En una investigación realizada en el año 2017, anunciaron que el estrés durante el embarazo puede afectar a las generaciones posteriores, lo que se demuestra por una mayor susceptibilidad a los problemas de salud de la infancia y la edad adulta en los hijos y nietos. En un diseño de estudio transversal, una muestra de 121 jóvenes adolescentes y sus abuelas maternas, las mismas que viven en São Gonçalo, una ciudad ubicada en el estado de Río de Janeiro, Brasil, la misma que presenta una alta proporción de familias de bajos ingresos y altos niveles de violencia doméstica y comunitaria, se pudo concluir que la exposición de la abuela a la violencia interpersonal durante el embarazo se asoció con 27 sitios CpG metilados diferencialmente en los niños que se asignan a 22 genes con anotaciones únicas. Dentro de los sitios de CpG asociados con el estrés prenatal de la abuela, cinco tenían un significado de alta confianza (FDR <0.05), Los genes más metilados diferencialmente (grupo de alta confianza) asociados con el estrés de la abuela durante el embarazo fueron: CFTR y CORIN los mismo que están involucrados en los procesos del sistema circulatorio como hipertensión e insuficiencia cardíaca y en las anomalías congénitas, BARX1 y SMYD3. BARX1 se ha asociado al desarrollo embrionario y craneofacial, la odontogénesis y la organogénesis estomacal. Asimismo, la exposición prenatal al estrés, se ha asociado a la presentación de tasas elevadas de obesidad y perfil lipídico alterado (8).

Estudios previos han demostrado que la desregulación de CFTR tiene un impacto en la liberación de vitamina D, que puede afectar los síntomas de depresión y de TEPT (9).

Contaminación Atmosférica

La contaminación atmosférica es considerada como la mayor causa de morbimortalidad infantil. Existe escepticismo sobre los efectos tempranos sobre la salud postnatal (10).

Varios estudios ponen en evidencia los efectos asociados con la exposición prenatal a diversos compuestos como: Monóxido de nitrógeno (NO), Dióxido de nitrógeno (NO₂), Dióxido de carbono (CO₂), Monóxido de carbono (CO), Hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), Dióxido de azufre (SO₂), Mercurio (Hg) y humo de tabaco (10).

En el sistema respiratorio, la exposición a contaminantes ambientales como el tabaco, además madres fumadoras, ha sido asociada a la aparición de asma y respiración sibilante en bebés. En cambio, en madres no fumadoras, la presencia de asma, respiración sibilante y bronquitis/bronquiolitis se ha relacionado con una exposición temprana al NO.(11).

Plomo

En cuanto a los efectos más sobresalientes de la exposición al plomo en la etapa intrauterina, influyen sobre el sistema nervioso central causando una disminución del coeficiente de inteligencia, dificultades en el aprendizaje y fracasos escolares (12).

El descenso del Coeficiente Intelectual ya se observa a partir de una plumbemia de 5 pg/dL. La exposición perinatal o

infantil a plomo genera el desarrollo de una personalidad hiperactiva y agresiva. Además, se ha asociado un aumento de riesgo para conductas antisociales y delictivas al aumento del nivel de plomo en la tibia como reflejo de exposición prenatal ya que se incorpora al hueso prácticamente de por vida por su osificación al nacer (12).

Ftalatos y fenoles

En México, mediante un estudio se hizo seguimiento a 250 niños (8 a 14 años), nacidos de madres en las que se analizaron metabolitos de ftalato en orina materna y concentraciones de Bisfenol durante el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo. Los niveles de Bisfenol y de varios metabolitos de ftalatos (monobenzil ftalato, mono-3-carboxiopropil ftalato y la suma de mono-n-butil ftalato y mono isobutil ftalato) durante el tercer trimestre, se asociaron con reducción de parámetros de adrenarquía (que influyen en la maduración testicular, aparición de vello pubiano) y con un aumento de globulina fijadora de hormonas sexuales sérica (13).

Nutrición

El estado nutricional en el embarazo es un factor importante debido a que es modificable y a su vez capaz de ser modificado. Varios aspectos de la dieta materna tienen gran repercusión dentro del crecimiento y el desarrollo fetal, incluyendo el consumo de frutas, vegetales, pescado, carne, leche y hierro, ácido fólico, vitamina D y otras vitaminas y antioxidantes como la vitamina E (14).

El hierro, tiene efectos directos sobre el desarrollo fetal ya que una suplementación adecuada disminuye el riesgo de bajo peso en el recién nacido, efecto relacionado con enfermedades cardiovasculares a futuro en la vida adulta.

El déficit de yodo altera el desarrollo cognitivo. La vitamina A y betacarotenos son importantes en las etapas finales del embarazo debido a que ayuda al desarrollo pulmonar. La suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) alarga la gestación, incrementa el peso neonatal y aporta beneficios en el neurodesarrollo (14).

La suplementación del ácido fólico periconcepcional tiene un claro efecto protector sobre la aparición de los defectos del tubo neural. En una investigación basada en la suplementación continua de ácido fólico en el embarazo más allá del período inicial recomendando de su ingesta, concluyó que tiene efectos beneficiosos sobre el desarrollo cognitivo infantil (15).

En cuanto a la vitamina B12, se sabe que su deficiencia está relacionada con el aumento del índice de masa corporal, y la diabetes gestacional. Un estudio realizado con 117 mujeres en Sumatra, sometándose a análisis antropométricos, bioquímicos, de ingesta dietética y pruebas genéticas, y a través de una construcción de puntuaciones de riesgo genético (GRS) basadas en nueve polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la vitamina B12 (SNP) (B12-GRS) y nueve SNP metabólicos (GRS metabólico), se pudo conocer que si hay un riesgo asociado de padecer diabetes mellitus, especialmente a un paupérrimo consumo de fibra (16).

La absorción de nutrientes fetales juega un papel importante en el desarrollo de numerosas enfermedades. Se recomienda una dieta mediterránea para prevenir el desarrollo de alergias del niño, especialmente una alta ingesta de grasas omega-3. Los ácidos encontrados en el aceite de pescado mostraron efectos antiinflamatorios en las células mononucleares de cordón umbilical y la reducción del estrés oxidativo en la placenta, que a futuro disminuyen el riesgo de enfermedades alérgicas (17).

Aunque la vitamina D se asocia positivamente con la protección de sibilancias y eczema, recientemente, se asoció los efectos positivos de la suplementación con vitamina D durante el segundo y tercer trimestre del embarazo con la capacidad de respuesta en estímulos innatos y mitógenos por regulación positiva de la producción de citocinas y la expresión de TLR2 y TLR9 mostrada en las células mononucleares del cordón umbilical. Además, la producción de IL-17A aumentó con la estimulación de las células T, implicados en la defensa inmune contra los patógenos (18).

Genética

La investigación genómica reciente aumenta la comprensión de las causas de las enfermedades y fortalece la evidencia de que muchas enfermedades, incluso aquellas con una aparición tardía, son causadas en parte por ambientes prenatales adversos inducidos genéticamente (19).

El crecimiento fetal es un determinante importante de la salud y la enfermedad en niños y adultos. Las medidas de anomalía del crecimiento fetal se asocian con morbilidad y mortalidad perinatal y resultados adversos para la salud a largo plazo. Las interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales, incluidas las variaciones genéticas fetales y parentales, la nutrición materna y la función placentaria, juegan un papel importante en el crecimiento fetal (20).

Las madres determinan en gran medida el entorno fetal; por lo tanto, se espera que los genotipos maternos influyan en el desarrollo fetal. Dos tipos de interacciones gen-gen son posibles durante el embarazo: interacción intrageneracional e interacción intergeneracional. El primero se refiere a las interacciones gen-gen dentro del genoma de un individuo para afectar el resultado de su propia enfermedad, y el segundo hace alusión a los efectos intergeneracionales que conducen a entornos beneficiosos o conflictivos entre una madre y su feto. Las interacciones intergeneracionales pueden ocurrir entre genes en el genoma de un niño que afectan el fenotipo de la madre o entre genes en el genoma de una madre que afectan el fenotipo del niño. También puede haber interacciones entre los genes maternos y los genes fetales, como la incompatibilidad genotipo materno-fetal, que causan cambios en el fenotipo de la madre o del niño. Las interacciones gen-gen también se han estudiado como causas de complicaciones del embarazo, como la hipertensión gestacional, la diabetes, el metabolismo y la preeclampsia. (19,21).

Los efectos de las incompatibilidades del genotipo fetal materno deben ser modulados por el entorno prenatal. Como ejemplo, las infecciones maternas durante el embarazo se han implicado como factores de riesgo para trastornos en niños tan diversos como anomalías congénitas, pérdida de audición y esquizofrenia. De hecho, puede haber efectos de infección del tracto urinario materno por genoma en la esquizofrenia. Por lo tanto, es importante comprender los factores de riesgo genéticos subyacentes a la infección recurrente del tracto urinario (ITU). Zaffanello y col. resume la investigación sobre los determinantes genéticos de la infección urinaria y encuentra que, de los genes candidatos estudiados, solo HSPA1B, CXCR1, CXCR2, TLR2, TLR4 y TGF-1 están significativamente asociados con la infección urinaria recurrente. De estos genes, CXCR1 es el más ampliamente estudiado y respaldado. CXCR1 codifica el receptor para la quimiocina IL-8, y las quimiocinas son una parte importante del proceso inflamatorio. (19,22).

Epigenética

Los mecanismos epigenéticos son esenciales para la diferenciación celular y, por lo tanto, para el desarrollo. Los últimos años han generado un gran interés en el paisaje epigenético del embarazo en desarrollo, y cómo el cambio epigenético, mediado por la influencia ambiental, modifica la trayectoria de desarrollo y el fenotipo posterior (23).

El término epigenética define una variedad de procesos que causan cambios heredables mitóticamente y meióticamente en la expresión génica sin modificar la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN); particularmente, la metilación del ADN, la modificación de histonas y el Ácido ribonucleico (ARN) no codificante, son los principales mecanismos subyacentes a las modificaciones epigenéticas, siendo estos cruciales para un desarrollo saludable feto neonatal (1).

La definición moderna de epigenética tiene en cuenta la plasticidad, las modificaciones del ADN o los factores asociados que tienen contenido de información, además de la secuencia de ADN en sí, se mantienen durante la división celular, influenciados por el entorno y causan cambios estables en la expresión génica. Por lo tanto, el paisaje epigenético ahora se ve más dinámicamente de lo que era inicialmente (3).

Antes de la implantación, el epigenoma es altamente dinámico. La reprogramación epigenética extensa ocurre dos veces durante el desarrollo de mamíferos. El primer evento de desmetilación a escala del genoma ocurre durante la generación de células germinales masculinas y femeninas, donde se produce una eliminación de las marcas epigenéticas incluidos los genes impresos de los gametos. La evidencia reciente de ratones indica que las marcas epigenéticas no se borran completamente durante la gametogénesis. Este hallazgo sugiere un potencial para la herencia epigenética transgeneracional a través de los gametos. El segundo evento de reprogramación epigenética ocurre temprano después de la fertilización, donde el óvulo fertilizado se somete a una serie de divisiones celulares antes de la implantación, llegando finalmente a la etapa de blastocisto. La metilación del ADN en el cigoto disminuye progresivamente; la metilación promedio en la fertilización es del 41%, y esto disminuye en un 9% en la etapa de 2 células. En la etapa de blastocisto, el genoma está casi completamente hipometilado; sin embargo, las marcas epigenéticas impresas permanecen intactas durante esta etapa (23).

Las células de blastocistos totipotentes pronto proliferan y se diferencian en 2 linajes, la masa celular pluripotente interna

(MCI), que se convertirá en el feto en desarrollo, y el trofotodermo, del cual surgen los tejidos extraembrionarios. Esta diferenciación implica cambios en la expresión génica mediada por distintas alteraciones epigenéticas, a medida que se produce la primera metilación de ADN de novo y otros eventos epigenéticos. La evidencia sugiere que el restablecimiento de las marcas epigenéticas es más limitado en el trofotodermo, lo que se refleja en la hipometilación del tejido extraembrionario (es decir, la placenta) en comparación con las células somáticas (23).

En el embrión en desarrollo, los cambios sutiles en el microambiente durante etapas específicas del desarrollo impulsan el cambio epigenético asociado con la diferenciación celular. Sin embargo, esta sensibilidad inherente a la influencia externa, que es un sello distintivo del desarrollo temprano, haciendo que las marcas epigenéticas sean susceptibles a la influencia ambiental externa (23,24).

La evidencia reciente ha demostrado que algunos de los cambios epigenéticos resultantes de la nutrición temprana y el microbioma pueden heredarse transgeneracionalmente, lo que tiene un impacto significativo en la evolución (1).

Microbiota

Microbiota dentro del útero

La evidencia contradice el dogma de que el feto reside en un ambiente estéril y que el recién nacido solo alcanza su microbiota después de la exposición al ambiente extrauterino. Se sabe desde hace más de 30 años que incluso sin un saco amniótico roto, el líquido amniótico con frecuencia contiene niveles significativos de bacterias. La infección intrauterina y una respuesta inflamatoria fetal posterior se han relacionado con la prematuridad, enfermedad cerebral, pulmonar y ocular después del parto prematuro. Los estudios realizados en la última década utilizando técnicas no basadas en cultivos revelan una presencia significativa de microbios en la placenta, el líquido amniótico y el meconio, los que parecen diferir dependiendo de la etapa de madurez fetal (25).

Por lo tanto, el dogma clásico de que el recién nacido emerge de un entorno estéril debe considerarse como una suposición. Está claro que el sistema inmune fetal, especialmente el del intestino fetal, está evolucionando rápidamente durante la gestación y que las morbilidades posnatales como la enterocolitis necrotizante, la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad de la sustancia blanca del cerebro y otras afecciones inflamatorias pueden verse afectadas por la colonización microbiana que ocurre mucho antes de que el bebé abandone el útero (25).

El embarazo es el comienzo de la exposición bacteriana para el embrión y el feto en desarrollo. Los orígenes de estas bacterias incluyen el tracto gastrointestinal materno y estas bacterias se han aislado en la sangre del cordón umbilical, la placenta del líquido amniótico, las membranas fetales y el meconio. Además, estas bacterias pueden contribuir a la estimulación inmunológica que puede provocar lesiones posteriores en el feto y el recién nacido o incluso la tolerancia inmunológica que conduce a la prevención de ciertas enfermedades, como las asociadas con la autoinmunidad y la alergia en la edad adulta (25).

Colonización microbiana intestinal y epigenética

El tracto gastrointestinal es el sitio más importante de las interacciones huésped-microbio y se ha demostrado que el establecimiento de un microbiota intestinal indígena durante la vida temprana tiene un gran impacto en la fisiología humana.

Aunque todavía existe controversia sobre el concepto de útero estéril versus el concepto de colonización en el útero es difícil discutir que el ambiente microbiano del feto en el útero tiene implicaciones importantes para la salud y la enfermedad. El establecimiento postnatal del microbiota intestinal está influenciado por varios factores: modo de parto, contacto con la madre (como el cuidado de piel a piel), composición de la dieta y administración de agentes farmacológicos, especialmente antibióticos. Inmediatamente después del nacimiento, el microbioma intestinal infantil tiene una diversidad de especies relativamente baja y altas tasas de flujo bacteriano. A los 3 años de edad, este flujo comienza a estabilizarse. Se cree que los estafilococos, estreptococos, *Escherichia coli* y enterobacterias son los primeros colonizadores del intestino. Las bacterias anaerobias facultativas reemplazan posteriormente a estos taxones y consisten en grandes abundancias relativas de actinobacterias y firmicutes. Esto está influenciado en gran parte por la dieta; por ejemplo, la lactancia materna parece estimular el crecimiento de las especies de bifidobacterias.

Por lo tanto, las influencias ambientales tempranas que influyen en la microbiota intestinal durante este período crucial de desarrollo pueden modificar su composición hacia perfiles más patógenos que, a su vez, pueden persistir hasta la edad adulta y ejercer efectos duraderos sobre la salud y la enfermedad (26).

Entre los posibles mecanismos a través de los cuales las bacterias intestinales pueden influir en la salud humana, prevalecen las modificaciones epigenéticas. El potencial directo de los microbios para inducir cambios epigenéticos en el huésped ha sido demostrado recientemente por la evidencia de patrones específicos de microbios de modificación del ADN epigenético después de la exposición a organismos comensales o patógenos en células humanas inmaduras de epitelios intestinales. Curiosamente, el mismo estudio también informó que la programación epigenética prenatal inducida por glucocorticoides da como resultado una composición alterada de la microbiota intestinal en ratones, lo que sugiere la existencia de interacciones complejas entre el microbioma y el epigenoma (26).

El papel de la microbiota como modulador epigenético está ganando cada vez más atención y, aunque los mecanismos subyacentes aún necesitan ser aclarados parcialmente, la evidencia actual respalda una correlación significativa entre la composición de la microbiota intestinal y los cambios en genes relevantes para el desarrollo inmunológico, metabólico y neurológico y funciones (26).

Cuando los recién nacidos nacen, tienen relativamente pocas bacterias intestinales. Después del nacimiento, la microbiota intestinal se expande rápidamente, progresando constantemente hacia una composición adulta. La interrupción de la flora intestinal normal (disbiosis) está asociada con muchas enfermedades humanas (26).

Desarrollo de la microbiota intestinal en lactantes

Después del nacimiento, la población bacteriana intestinal del bebé se expande rápidamente. Las primeras bacterias que colonizan a los bebés normales son las especies *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Lactobacillus* y *Enterobacter*. Estos colonizadores iniciales consumen oxígeno, creando así un ambiente bajo en oxígeno que selecciona el crecimiento de especies bacterianas anaerobias. Por lo tanto, la flora cambia de bacterias aerobias a bacterias anaerobias facultativas, y finalmente a anaerobios estrictos entre el día de la vida 3 y 7. Estas bacterias anaerobias consisten principalmente en *Clostridia*, *Bifidobacterium* especies y miembros de *Firmicutes* phyla (26).

Varios factores, incluido el modo de parto, juegan un papel importante en la colonización inicial de los intestinos fetales. Los bebés nacidos por vía vaginal generalmente se siembran con flora vaginal materna, incluidas las especies *Lactobacillus* y *Prevotella*, mientras que los bebés nacidos por cesárea están colonizados por la flora de la piel, incluidos *Staphylococcus* y *Corynebacterium*. De hecho, el microbiota vaginal materno experimenta una disminución en su diversidad general de especies, mientras que *Lactobacillus* experimenta una rápida proliferación, dominando al final de la gestación, tal vez para ayudar en la transmisión vertical. Por el contrario, los recién nacidos por cesárea no solo han disminuido en gran medida las cantidades iniciales de bifidobacterias, sino también un retraso en su colonización. De 1 a 3 años, la microbiota del bebé está bien colonizado con especies similares al bioma adulto, principalmente con especies anaeróbicas, incluidos los miembros de *Firmicutes* y *Bacteroides* phyla (26,27).

Antibióticos

La colonización microbiana del tracto gastrointestinal infantil (TGI) comienza al nacer, está conformada por la microbiota materna y es profundamente alterado por el tratamiento con antibióticos. El tratamiento antibiótico de las madres durante el embarazo influye en la colonización de la microbiota del TGI de sus bebés (28).

La exposición a antibióticos prenatal / postnatal y la intensidad de la exposición a antibióticos podrían afectar la composición del microbiota intestinal en los recién nacidos. Se puede suponer con seguridad que los factores ambientales como las bacterias resistentes a los antibióticos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) pueden tener un profundo impacto en la composición del microbiota intestinal temprana en los recién nacidos prematuros con exposición prenatal y postnatal a antibióticos. La microbiota intestinal de los recién nacidos prematuros incluye bacterias resistentes a los antibióticos en la UCIN, lo que representa una amenaza para la supervivencia de los lactantes (29,30).

5. Conclusiones

Resulta importante destacar el gran impacto que genera la interrelación de la exposición a factores ambientales, la nutrición y la microbiota, y sus repercusiones sobre la genética y epigenética en el desarrollo feto neonatal, por lo que se considera fundamental, tener una comprensión profunda respecto al tema, orientado en la búsqueda de avances especialmente en la prevención de posibles situaciones que constituyen potenciales noxas para el nuevo ser.

La investigación sobre métodos para detectar estas interacciones y para comprender los mecanismos de estas interacciones apenas está comenzando. Sin embargo, hay evidencia de que estas interacciones juegan un papel importante en el desarrollo humano. Sin embargo, se necesita más investigación para determinar cuán grande es el impacto que tienen en la determinación de los fenotipos humanos.

Agradecimiento

Agradecemos al Seminario Internacional De Salud, Alimentación Y Nutrición Humana (SISANH 2020), de la Facultad de Salud pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, por permitir la difusión del presente artículo de revisión y a su Comité Editorial por su ahínco colaborativo en la investigación científica.

Conflictos de Interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que toda la información recopilada en el presente documento es de nuestra responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de financiación

La financiación del presente documento proviene de los mismos autores.

Referencias

1. Indrio F, Martini S, Francavilla R, Corvaglia L, Cristofori F, Mastroli SA, et al. Epigenetic matters: The link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. Vol. 5, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2017.
2. Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
3. Feinberg AP. The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation. Vol. 378, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2018. p. 1323–34.
4. Kundakovic M, Jaric I. The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders. Vol. 8, *Genes*. MDPI AG; 2017.
5. Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Eixarch E, Deuschle M, Fañanás L. Maternal psychosocial stress during pregnancy alters the epigenetic signature of the glucocorticoid receptor gene promoter in their offspring: A meta-analysis. Vol. 10, *Epigenetics*. Taylor and Francis Inc.; 2015. p. 893–902.
6. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Vol. 138, *Revista Medica de Chile*. 2010. p. 366–72.
7. Cáceres R, Martínez-Aguayo JC, Arancibia M, Sepúlveda E. Efectos neurobiológicos del estrés prenatal sobre el nuevo ser. Vol. 55, *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*. Sociedad de Neurología Psiquiatria y Neurocirugía; 2017. p. 103–13.

8. Serpeloni F, Radtke K, de Assis SG, Henning F, Nätt D, Elbert T. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry*. 2017 Aug;7(8):e1202.
9. Hoang MT, DeFina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: The Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1050–5.
10. Toranó EG, Garcíá MG, Fernández-Morera JL, Ninó-García P, Fernández AF. The Impact of External Factors on the Epigenome: In Utero and over Lifetime. Vol. 2016, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2016.
11. Vieira SE. The health burden of pollution: The impact of prenatal exposure to air pollutants. *Int J COPD*. 2015 Jun;10:1111–21.
12. Tarr H, Raymond RE, Tufts M. The Effects of Lead Exposure on school outcome among children living and attending Public Schools in Detroit, MI “Partners in Good Health.”
13. Watkins DJ, Sánchez BN, Téllez-Rojo MM, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, et al. Impact of phthalate and BPA exposure during in utero windows of susceptibility on reproductive hormones and sexual maturation in peripubertal males. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2017 Jun;16(1).
14. Pullar J, Wickramasinghe K, Demaio AR, Roberts N, Perez-Blanco KM, Noonan K, et al. The impact of maternal nutrition on offspring’s risk of non-communicable diseases in adulthood: A systematic review. *J Glob Health [Internet]*. 2019 [cited 2020 Jul 4];9(2). Available from: /pmc/articles/PMC6790233/?report=abstract
15. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J, et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: A follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med*. 2019 Oct;17(1).
16. Surendran S, Aji AS, Ariyasra U, Sari SR, Malik SG, Tasrif N, et al. A nutrigenetic approach for investigating the relationship between vitamin B12 status and metabolic traits in Indonesian women. *J Diabetes Metab Disord*. 2019 Dec;
17. Nowak E, Neuner A, Landgraf-Rauf K, Schaub B. Asthma und Allergieprävention. *Pädiatrie up2date*. 2017 Jun;12(02):143–59.
18. Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, Cruikshank W, Tuzova M, Litonjua AA, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):269-278.e1.
19. Fu WJ, Sinsheimer JS, Elston RC. Gene-gene interaction in maternal and perinatal research. Vol. 2010, Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2010.
20. Workalemahu T, Grantz KL, Grewal J, Zhang C, Louis GMB, Tekola-Ayele F. Genetic and Environmental Influences on Fetal Growth Vary during Sensitive Periods in Pregnancy. *Sci Rep*. 2018 Dec 1;8(1).
21. Traglia M, Croen LA, Jones KL, Heuer LS, Yolken R, Kharrazi M, et al. Cross-genetic determination of maternal and neonatal immune mediators during pregnancy. *Genome Med*. 2018 Aug 22;10(1).
22. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. Genetic and Environmental Influences on Birth Weight, Birth Length, Head Circumference, and Gestational Age by Use of Population-based Parent-Offspring Data. *Am J Epidemiol [Internet]*. 2007 Feb 19 [cited 2019 Nov 9];165(7):734–41. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwk107>
23. Januar V, Desoye G, Novakovic B, Cvitic S, Saffery R. Epigenetic regulation of human placental function and pregnancy outcome: Considerations for causal inference. Vol. 213, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc.; 2015. p. S182–96.
24. Teh AL, Pan H, Chen L, Ong ML, Dogra S, Wong J, et al. The effect of genotype and in utero environment on interindividual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Res*. 2014;24(7):1064–74.
25. Neu J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health. *Matern Heal Neonatol Perinatol*. 2015 Dec;1(1).

26. Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association with Necrotizing Enterocolitis. Vol. 38, Clinical Therapeutics. Excerpta Medica Inc.; 2016. p. 706–15.
27. Henderickx JGE, Zwittink RD, Van Lingen RA, Knol J, Belzer C. The preterm gut microbiota: An inconspicuous challenge in nutritional neonatal care. Vol. 9, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2019.
28. Tekieli L-S, Radens CM, Williams BL, N Gabriela Gonzalez-Perez ES, Hicks AL. Microbiome and Antiviral Immunity Development of the Neonatal Intestinal Maternal Antibiotic Treatment Impacts. J Immunol [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 9];196:3768–79. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/196/9/3768>
29. Zou Z-H, Liu D, Li H-D, Zhu D-P, He Y, Hou T, et al. Prenatal and postnatal antibiotic exposure influences the gut microbiota of preterm infants in neonatal intensive care units. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2018 Dec 19 [cited 2019 Nov 9];17(1):9. Available from: <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-018-0264-y>
30. Tirone C, Pezza L, Paladini A, Tana M, Aurilia C, Lio A, et al. Gut and Lung Microbiota in Preterm Infants: Immunological Modulation and Implication in Neonatal Outcomes. Frontiers in Immunology [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2020 Jul 4];10:2910. Available from: </pmc/articles/PMC6920179/?report=abstract>

Diagnóstico y tratamiento de pancreatitis aguda. Revisión bibliográfica.

(Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Bibliographic review.)

César Lenin Pilamunga Lema (1) *, Johanna Elizabeth Villafuerte Morales (1).

Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 11/2, EC060155, Riobamba, Ecuador.

*Correspondencia: Cesar Lenin Pilamunga Lema, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur km 11/2, EC060155, Riobamba, Ecuador, e-mail: dr.cesarleninpl@yahoo.com

RESUMEN

Introducción: La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio repentino, reversible del páncreas, causado por autodigestión. En Ecuador en el 2016 se presentaron 4 715 casos, con una mortalidad del 2.99%. En la etiología constan: cálculos biliares, alcoholismo, hipertrigliceridemia. Se presenta con dolor abdominal superior, náuseas y vómito, es de manejo hospitalario. **Metodología:** Es una revisión bibliográfica descriptiva, sobre el diagnóstico y tratamiento de la PA, en base a 31 artículos en inglés y español. **Discusión y Resultados:** La PA se diagnostica mediante la clínica y por la medición sérica de lipasa y amilasa pancreática; también se pueden realizar otros estudios como proteína C reactiva, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, ultrasonografía, tomografía computarizada, imagen por resonancia magnética, entre otros. El tratamiento apunta a brindar una adecuada perfusión de tejidos, buena analgesia y principalmente evitar complicaciones. El manejo toma como principales puntos perfusión, analgesia, nutrición, clínica, radiología, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, antibiótico y cirugía. **Conclusiones:** A pesar de que el diagnóstico es generalmente clínico y de laboratorio, para casos atípicos son de gran utilidad los estudios de imagen para confirmar o excluir el diagnóstico. El tratamiento de PA se resume en la nemotecnia PANCREAS. (P perfusión, A analgesia, N nutrición, C clínica, R radiología, E colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, A antibiótico, S cirugía).

Palabras clave: Pancreatitis, inflamación, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Acute pancreatitis (AP) is a sudden, reversible inflammatory process of the pancreas, caused by self-digestion. In Ecuador in 2016, 4 715 cases were presented, with a mortality of 2.99%. The etiology includes gallstones, alcoholism, hypertriglyceridemia. It presents with upper abdominal pain, nausea and vomiting, it is hospital management. **Methodology:** It is a descriptive review of the literature on the diagnosis and treatment of BP, based on 31 articles in English and Spanish. **Discussion and Results:** AP is diagnosed by the clinic and by the serum measurement of lipase and pancreatic amylase; You can also perform other studies such as C-reactive protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, among others. The management of the intake as the main points of perfusion, analgesia, nutrition, clinical, radiology, retrograde endoscopic cholangiopancreatography, antibiotic and surgery. **Conclusions:** Although the diagnosis is generally clinical and laboratory, for atypical cases, imaging studies are very useful to confirm or exclude the diagnosis. The treatment of PA is summarized in the PANCREAS nemotechnics. (P perfusion, A analgesia, N nutrition, C clinical, R radiology, E endoscopic retrograde cholangiopancreatography, A antibiotic, S surgery).

Keywords: Pancreatitis, inflammation, diagnosis, treatment.

1. Introducción

El páncreas es un órgano abdominal que produce y secreta enzimas digestivas, las cuales a través del sistema ductal pancreático se vacían en el intestino delgado, también es un órgano productor de hormonas como la insulina producida en los islotes de Langerhans. (1)

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio repentino y reversible del páncreas, que se presenta como resultado de la activación de las enzimas liberadas por esta glándula exocrina como son el tripsinógeno y su forma activa la tripsina, esto se lleva a cabo dentro de las células acinares provocando la auto digestión pancreática. (2) La pancreatitis aguda puede llegar a provocar falla orgánica como por ejemplo a nivel pulmonar y renal e incluso causar la muerte. (1) La pancreatitis aguda se diferencia de la crónica ya que ésta última es irreversible. (3)

La mortalidad va a depender de 2 factores uno temprano y otro tardío: el primero asociado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), relacionado con la necrosis pancreática y el segundo factor por la necrosis pancreática infectada que conduce a sepsis. Resulta de vital importancia la identificación de la pancreatitis aguda de forma precoz con la finalidad de reducir la morbimortalidad. (4)

La edad media de presentación puede a los 53 años independientemente del sexo, aunque en los últimos 20 años se ha observado un incremento de la incidencia de los ingresos hospitalarios por esta patología en un 75% en mujeres menores de 35 años. (5)

La incidencia de esta patología es elevada tanto en niños como adultos, presentándose 50 a 80 casos por cada 1 000 habitantes al año en Estados Unidos. (4)

En el Ecuador en el año 2016 según los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), se presentaron 4 715 casos de pancreatitis aguda, con una mortalidad del 2.99%, de acuerdo con las cifras ofrecidas por el Ministerio de Salud Pública (MSP), durante el mismo año en Tungurahua se presentaron 12 fallecidos, con una tasa de mortalidad del 0.44%. (5)

Dentro de los principales factores causales de la pancreatitis aguda tenemos a los cálculos biliares como primera causa con un 40% siendo más frecuente en mujeres, el consumo crónico de alcohol (4 a 6 bebidas al día por más de 5 años) con un 30%, el cual es más frecuente en hombres y como tercera causa la hipertrigliceridemia en un 2 a 5%, también se puede incluir dentro de esta etiología al tabaquismo, algunos fármacos como la furosemida, estrógenos, tetraciclinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), mutaciones y polimorfismos genéticos, factores ambientales, comorbilidades como la obesidad, traumas abdominales penetrantes e infecciones. Se debe tomar en cuenta que la presencia de cirrosis duplica la mortalidad. (2)

La sintomatología de esta patología es muy variable, aunque frecuentemente se evidencia el dolor en abdomen superior de variable intensidad, acompañado de náuseas y cuadros eméticos. (6)

Aproximadamente el 80% de las pancreatitis agudas son leves, y el porcentaje restante graves, estas últimas presentan una tasa de mortalidad que alcanza un 30 a 50%. (2)

Cabe mencionar que según la clasificación de Atlanta en la pancreatitis leve hay ausencia de falla orgánica y se resuelve en una semana, en tanto que en la pancreatitis moderadamente grave se presenta falla orgánica transitoria y se resuelve en dos a tres semanas y en la pancreatitis grave hay una falla orgánica persistente y una mortalidad elevada (36- 50%). (2)

Presenta dos tipos: la PA intersticial edematosa que es la más frecuente y la pancreatitis aguda necrotizante, que es la más grave, caracterizada por inflamación y necrosis pancreática y/o peri pancreática. (2)

La pancreatitis aguda debe manejarse a nivel hospitalario, siendo la tercera causa digestiva de hospitalización en el mundo occidental, su manejo, tratamiento y pronóstico van a depender de la causa y las condiciones del paciente durante las primeras 48 horas a partir del ingreso. (3-7)

A pesar de la antigüedad de la PA y las múltiples investigaciones realizadas sobre esta patología, aún no existe un consenso general sobre el mejor método para su detección y manejo, debido a ello y a su elevada incidencia y tasa de mortalidad, en el presente estudio se expondrán los últimos avances científicos entorno a su diagnóstico y tratamiento.

2. Metodología

Este estudio es una revisión bibliográfica descriptiva, sobre los medios de diagnóstico y tratamiento de la PA, con la finalidad de construir un artículo con las últimas actualizaciones científicas, por lo que se tomó la información de 44 artículos de los cuales 13 fueron descartados por no pertenecer al intervalo de publicación de los años 2017-2019, usando 16 textos en idioma inglés y 15 en español, presentes en bases de datos reconocidas por su valor científico e investigativo como lo son PubMed, Scielo, Redalyc, Elsevier, Intramed, Cochrane, Gastrojournal, Clinical key.

3. Discusión y resultados

Diagnóstico

El diagnóstico de PA se basa en la clínica, exámenes de laboratorio e imagen, lo cual ayuda a determinar si la persona presenta o no esta patología. (8)

Diagnóstico clínico

En los dos primeros días el diagnóstico clínico se basa en la presencia de al menos dos de los siguientes aspectos: Dolor abdominal predominantemente en epigastrio o difuso (típicamente irradiado a espalda en un 40-70%), náuseas y vómitos (hasta el 90%), sin embargo, la clínica no es específica de esta patología, por lo cual es necesario realizar estudios de laboratorio e imagen para llegar a un diagnóstico definitivo. (8)

Diagnóstico de laboratorio

Dentro de la valoración del individuo con PA es recomendable realizar una biometría hemática, glucemia en ayuno, creatinina en sangre, nitrógeno ureico, urea, gasometría venosa y arterial, lactato deshidrogenasa, enzimas hepáticas, electrolitos, tiempos de coagulación marcadores inflamatorios, perfil lipídico, pero los estándares más específicos de esta patología son la determinación de la lipasa y amilasa. (2-9)

Proteína C reactiva en suero (PCR):

- La PCR es una proteína plasmática que aumenta durante la inflamación y el daño del tejido. (9)
- Es la prueba ideal para determinar la gravedad de la pancreatitis aguda. (9)
- Un valor de 150 mg/l a las 48 horas tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75%. (9)

Amilasa y la lipasa sérica

En la pancreatitis aguda, las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa, elastasa y tripsina) se liberan simultáneamente al torrente sanguíneo. La lipasa tiene una mayor precisión diagnóstica en comparación con la amilasa, ya que los niveles de lipasa en suero se elevan durante un período más largo. Se debe tener precaución al interpretar los resultados de amilasa en pacientes con hipertrigliceridemia, ya que pueden tener un resultado de amilasa falsamente bajo. (10)

Un paciente con PA presenta valores de lipasa y amilasa tres veces por encima del límite normal, el tripsinógeno-2 urinario en valores superiores a 50 ng/ml, sin embargo, la amilasa urinaria no presenta valores específicos. En pacientes con dolor abdominal súbito estas pruebas de laboratorio no presentan la misma efectividad en cuanto al diagnóstico de PA. (11)

La determinación simultánea de amilasa y lipasa tiene una sensibilidad (S) y especificidad (E) > 95%. (12)

Procalcitonina sérica (PCT)

Los niveles de PCT son indetectables en adultos sanos, por lo tanto, cualquier nivel detectable de PCT sérica puede considerarse anormal. La PCT está elevada en necrosis pancreática ya que esta se asocia con inflamación severa. (13)

La cinética de elevación de la PCT es muy rápida, detectándose en el suero a las 2-3 horas, tras un estímulo infeccioso. El pico máximo se presenta entre las 6-12 horas y se mantiene en meseta después de 24 horas. En ausencia de estímulos posteriores, los valores de PCT volverán a la normalidad hacia el tercer día, pero permanecerán elevados mientras no se resuelva el proceso infeccioso. (14)

Lactato deshidrogenasa sérica (LDH)

El LDH es un indicador de muerte celular, los niveles normales varían de 140 U/l a 280 U/l. (13)

Alanina aminotransferasa (ALT)

La elevación de la ALT >150 UI/L es un factor predictivo de causa biliar de pancreatitis aguda. Un metanálisis previo ha indicado que la elevación la ALT al triple de su valor normal tiene un valor predictivo positivo del 95% en el diagnóstico de pancreatitis aguda por cálculos biliares. (10)

Hematocrito

Deberá medirse a las 12 y 24 horas desde el ingreso del paciente. Una cifra de hematocrito mayor al 44% es un factor de riesgo independiente para necrosis pancreática.

Elastasa polimorfonuclear (E-PMN)

Se trata de un indicador de respuesta inflamatoria mediada por células o de la activación de los neutrófilos y es un buen marcador temprano de gravedad. Es útil para discriminar formas graves, aunque existen problemas técnicos para su aplicación de forma generalizada. Al ingreso el valor de E-PMN es de 250 µg/dl, incrementándose a 300 µg/dl a las 24 horas. (14)

Péptido de activación del tripsinógeno (TAP)

La medición del TAP y el tripsinógeno-2 es más útil como marcador de diagnóstico para la PA debido a su precisión, pero su evaluación está limitada por la disponibilidad. Se ha demostrado que los niveles elevados tempranos de TAP urinario están asociados con PA grave. (10)

Nivel urinario de tripsinógeno

Se ha propuesto la medición del tripsinógeno - 2 urinario (una isoenzima del tripsinógeno) como prueba para diagnosticar la pancreatitis. En la pancreatitis aguda, los niveles de tripsinógeno urinario generalmente aumentan a niveles altos en unas pocas horas y disminuyen en tres días. Un umbral común utilizado es 50 ng / ml. (15)

Diagnóstico por imagen

Las técnicas de imagen comúnmente utilizadas en la pancreatitis aguda incluyen imágenes transabdominales de EE. UU., TC y RM. Los hallazgos morfológicos de la pancreatitis aguda incluyen cambios en el parénquima pancreático, edema intersticial y necrosis), tejidos peripancreáticos (filamentos y colecciones de grasa retroperitoneal inflamatoria) y complicaciones extrapancreáticas (afectación del sistema biliar, estructuras vasculares, tracto gastrointestinal u otros órganos).(16,17)

Ultrasonografía (US)

A veces, el páncreas se puede ver lo suficientemente bien en la US para demostrar las características de la pancreatitis aguda, incluido el agrandamiento glandular difuso, la ecotextura hipoecoica del páncreas compatible con el edema y la ascitis. Sin embargo, la US es limitada en la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda, a menudo debido al gas intestinal suprayacente, particularmente en el contexto del íleo adinámico focal asociado. Como tal, la US tiene una eficacia limitada en la evaluación de la inflamación pancreática, la inflamación y el líquido peripancreático y la necrosis pancreática. La utilidad principal de la US en pacientes con pancreatitis aguda es identificar cálculos biliares

o dilatación ductal biliar/coledocolitiasis con una sensibilidad para la detección de cálculos biliares en pacientes con pancreatitis biliar aguda de aproximadamente el 70%. Sin embargo, la US tiene una sensibilidad limitada (20%) para la coledocolitiasis, en comparación con el 40% para la TC y el 80% para la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP).(17–19)

Tomografía computarizada (TC)

La TC con contraste intravenoso es actualmente la modalidad de elección para evaluar pacientes con pancreatitis aguda debido a la disponibilidad generalizada y la adquisición rápida. La TC ha demostrado un valor clínico constante para predecir la gravedad de la enfermedad y el resultado en la pancreatitis aguda. Sin embargo, se ha demostrado que la TC con contraste tiene resultados falsos negativos en 20% a 30% de los casos de pancreatitis aguda en etapa temprana o menos graves, porque tiene poca sensibilidad para identificar anomalías ductales y cambios parenquimatosos pancreáticos sutiles. Las contraindicaciones calificadas para la TC con contraste incluyen la alergia del paciente al contraste yodado y la insuficiencia renal aguda o crónica. Las limitaciones adicionales de la TC incluyen una sensibilidad moderada para detectar cálculos biliares y una caracterización limitada de los contenidos internos de las colecciones pancreáticas y peripancreáticas. (7-18-20)

Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La resonancia magnética es única porque permite la evaluación no invasiva del parénquima pancreático, los conductos biliares y pancreáticos, la función exocrina, los tejidos blandos adyacentes y las estructuras vasculares en un solo examen. Las imágenes por resonancia magnética tienen las ventajas adicionales de no usar radiación ionizante o sedación y su contraste de gadolinio no es nefrotóxico, lo que lo hace especialmente adecuado para mujeres embarazadas, pacientes con compromiso renal y pacientes más jóvenes con pancreatitis aguda.(17-21,22)

Tratamiento

El tratamiento inicial de PA tiene como objetivo principal garantizar una adecuada perfusión de los tejidos, controlar el dolor y evitar complicaciones. Se sugiere utilizar la nemotecnia PANCREAS. (P perfusión, A analgesia, N nutrición, C clínica, R radiología, E colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, A antibiótico, S cirugía). (23)

Perfusión

El tratamiento inicial es el reemplazo de líquidos y el mantenimiento del equilibrio de electrolitos, proporcionando un apoyo calórico adecuado, previniendo y tratando complicaciones locales y sistémicas. (10)

Para mantener una adecuada perfusión se debe aportar soluciones por vía intravenosa, controlar la diuresis de 0.5 ml/kg/h, adicionalmente se recomienda el uso de solución Hartmann, aportar oxígeno suplementario para mantener una saturación mayor de 95% es otra de las medidas para una adecuada perfusión. (23)

Analgesia

El dolor es el síntoma principal de la pancreatitis aguda y su alivio es una prioridad clínica. Parece que no hay evidencia clínica creíble para evitar el uso de la morfina en el tratamiento del dolor asociado con la PA. (24)

Los pacientes con dolor intenso requerirán analgesia intravenosa, la analgesia epidural se puede considerar para aquellos pacientes con PA grave y crítica que requieren altas dosis de opioides durante un período prolongado. (24)

A pesar de la evidencia disponible de los analgésicos, sigue habiendo incertidumbre sobre cuál es el mejor método de administración. Es por eso que la mejor recomendación es cumplir con las pautas más actuales de manejo del dolor agudo en el entorno perioperatorio. Pero todos los pacientes con PA deben recibir algún tipo de analgesia en las primeras 24 h de hospitalización. (24)

Entre la analgesia más utilizada está:

- Opiáceos

Tramadol: 1 mg/kg + 3-4 mg/kg/día.EV, 50-100 mg cada 8 (vía oral) VO.

Meperidina: 1 mg/kg + 3-4 mg/kg/día (endovenoso) EV.

Morfina: 0,15 mg/kg + 0,3 – 0,5 mg/kg/día. (25)

- AINES

Ibuprofeno: 400 mg cada 6 horas,

Diclofenaco: 50 mg cada 8hs,

Ketorolaco: 20 mg cada 8 horas + potenciación con paracetamol. (25)

Nutrición

El inicio temprano de dieta se asocia con disminución de mortalidad en un 64 %, así como reducción en un 61 % en la frecuencia de fallo multiorgánico. Cabe aclarar que estos beneficios se pierden si la alimentación se retrasa en más de 48 horas, teniendo beneficios máximos si se inician en las primeras 24 horas. Es importante saber que no es necesaria la resolución completa del dolor ni la normalización de las enzimas pancreáticas para reiniciar dieta, siempre y cuando haya ausencia de dolor severo, náuseas, vómitos e íleo severo. (26)

En la última década, el apoyo nutricional es fundamental y se ha convertido en uno de los puntos guía en el tratamiento de la PA, pero sobre todo de la PA grave. Se debe de indicar nutrición desde el ingreso del paciente, a la casa de salud y es de elección la nutrición enteral (NE). Actualmente se sugieren las dietas, en las que se encuentren proteínas, hidratos de carbono y grasas. (2)

Los requerimientos nutricionales en el paciente con PA incluyen:

- Requerimientos Calóricos de 25-35 kcal/kg/día
- Requerimientos Proteicos 1.2-1.5 g/Kg/día
- Requerimientos diarios de glúcidos 3-6 g/kg/día (adaptar de acuerdo a glucosa)
- Requerimientos diarios de Lípidos hasta 2 g/kg/día (adaptar según triglicéridos). (9)

La Nutrición parental total (NPT) es más riesgosa que la NE en pacientes con PA y se la considera como tratamiento de segunda línea.

En PA leve sin necrosis, puede comenzarse con NE desde el ingreso del paciente y estará indicada una dieta blanda o sólida baja en grasas, esto se podrá realizar siempre que no exista dolor intenso, náuseas, vómitos e íleo. (2)

No se deberá esperar la normalización de los niveles de enzimas pancreáticas. (2)

Mientras que en la PA grave, cuando existe intolerancia a la vía oral o cuando se empeoran los signos clínicos del paciente con NE, ahí estará indicada la NPT; a pesar de ello se continuará con una mínima perfusión de NE para evitar daños en la mucosa intestinal. (2)

Suplementos nutricionales

Durante la PA existen modificaciones en la motilidad intestinal, microbiana y respuesta inmune, que conducen a infección bacteriana y posterior infección por necrosis pancreática, que es una de las principales complicaciones y muerte en casos graves, es por esto que en la actualidad se han propuesto funciones potenciales de los probióticos dentro del tratamiento nutricional en la PA ya que estos actúan como restauradores de la integridad intestinal, así como moduladores de las respuestas inmunes contra la invasión de patógenos, y previenen la proliferación de bacterias dañinas.

En un estudio clínico realizado a 76 pacientes que recibieron terapia simbiótica se obtuvo que en un 97% habían reducido la total incidencia de SIRS y se obtuvieron tasas más bajas de insuficiencia orgánica, apoyando que la nutrición temprana con simbióticos también puede prevenir disfunciones orgánicas en la fase tardía de PA severa.(27)

Clínica

Al ingresar a la casa de salud, todo paciente con PA deberá ser rigurosamente monitorizado tanto en sus signos vitales como en la prevención de sus complicaciones. (28)

Clínica

Aun paciente se le debe prestar especial atención en la monitorización de sus signos vitales al momento de su ingreso para así evitar complicaciones. (28)

Radiología

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

Con respecto a la decisión de realizar o no una CPRE, la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), en la cual se emplean predictores clínicos para asignar tres grupos de riesgo de coledocolitiasis. (23)

En pacientes que tienen signos de colangitis se requiere CPRE en las primeras 24 horas del ingreso, especialmente cuando la coledocolitiasis puede presentarse como un riesgo intermedio. (23)

Dentro del procedimiento de CPRE se encuentran dos variaciones importantes, con o sin esfinterotomía, la diferencia entre ambas es que en el caso de utilizarse CPRE con esfinterotomía se disminuirían las complicaciones y por consiguiente la mortalidad en los pacientes. El uso de esta va a ser exclusivo para pacientes que presenten colangitis sobrealimentada al cuadro base además este tratamiento debe realizarse en las primeras 24 horas, mucho más urgente si se presenta ictericia, aumento en enzimas hepáticas o si el conducto biliar tiene una dilatación persistente.

De 242 revisiones, se identificaron 8 estudios de caso aleatorizados (ECA) en los que se valora el uso de la CPRE de manera urgente en la pancreatitis aguda. La mortalidad o la falla de un solo órgano y otras complicaciones no fueron diferentes entre los pacientes asignados al azar para ser intervenidos con CPRE y en aquellos con tratamiento conservador, después de esa revisión se recomienda establecer criterios de inclusión y exclusión para el uso de este tratamiento además en caso de realizarse se debe hacer en las 24 a 48 horas después del diagnóstico. (2-29)

Drenaje percutáneo:

Se aconseja el drenaje endoscópico o percutáneo a colecciones líquidas agudas o pseudoquistes infectados o si hay clínica de dolor u obstrucción.

Drenaje externo

Se puede realizar con ayuda de ecografía o (tomografía axial computarizada) TAC y consiste en la colocación de un catéter en el interior de la cavidad, y este conectado a una bolsa para realizar el drenaje, hasta que el débito sea nulo. El fracaso suele deberse a la rotura del conducto pancreático. (28)

3.6.1.2. Drenaje endoscópico

Es el preferido ya que es menos invasivo que la quirúrgica, elimina la necesidad del drenaje externo y tiene una elevada tasa de éxito. Existe la técnica transmural y la técnica transpapilar y la elección de la técnica va a depender de la forma de presentación del pseudoquiste. (17)

La técnica transmural está indicada cuando el conducto pancreático esté íntegro y la distancia entre la pared gastroduodenal y el pseudoquiste no sea superior a 10 mm y no existan estructuras vasculares interpuestas mientras que el drenaje transpapilar está indicado cuando el quiste está en comunicación con el conducto pancreático. (8)

Antibióticos

Al ser una patología estéril un índice mínimo de los pacientes desarrolla la variante necrotizante infectada con un

riesgo significativo, por lo que el uso de antibióticos se debe reservar para sobreinfecciones como neumonía, infección de vías urinarias (IVU), sepsis, colangitis.

La profilaxis antibiótica no se recomienda ya sean casos leves, moderados, graves pues esto va a aumentar las sobreinfecciones fúngicas

Varias revisiones de Cochrane han concluido que utilizar carbapenémicos puede ser la terapia simple más efectiva para tratar infecciones pancreáticas, después de estos se encuentran las quinolonas, la siguiente opción puede ser el uso de metronidazol o cefalosporinas. (2)

Se realizó un estudio con 71 pacientes divididos en dos grupos aleatorizados grupo 1 (n=35) sin uso de antibióticos profilácticos, y grupo 2 (n=36) con uso de profilaxis antibiótica, 12 pacientes (16%) requirieron unidad de paciente crítico (UPC); 6 pacientes del grupo 1, y 6 del grupo 2. Siete pacientes (9,8%) tuvieron algún tipo de complicación, 3 en el grupo 1 y 4 del grupo 2. El promedio de estancia hospitalaria en el grupo 1 fue $18,2 \pm 9,5$ días, y en el grupo 2 fue de $22,6 \pm 29,2$ días. Mortalidad: 1 paciente (1,41%) en el grupo 2, a partir de esos resultados se puede decir que el empleo de antibióticos profilácticos en PA no mostró reducir las complicaciones, necesidad de cama en UPC, ni la mortalidad. (30)

Manejo operatorio

Se recomienda la realización de colecistectomía en las primeras 48 horas a partir del ingreso, puesto que la probabilidad de complicaciones aumenta si se deja pasar más tiempo. (9)

Los casos de pancreatitis aguda no están indicados para cirugía, y cuando se trata de una colangitis aguda la cirugía debe limitarse a las vías biliares, quienes deben ser intervenidos quirúrgicamente son aquellos que tengan necrosis pancreática estéril y con deterioro clínico. Los pacientes deben intervenir cuando haya la sospecha de perforación o infarto intestinal. (9)

La necrosectomía abierta está asociado a alta morbilidad y complicaciones como fístulas, diabetes, insuficiencia pancreática, etc.) y mortalidad de hasta el 25%. (26)

En un estudio se tomaron 88 pacientes de manera aleatorizada, 44 que fueron intervenidos con cirugía temprana, y otros 44 con el abordaje de “step up”.

Los pacientes intervenidos con cirugía temprana tuvieron una puntuación más baja del dolor (Izbicki) durante el seguimiento que el otro grupo, además que estos mostraron menos complicaciones. En base a estos resultados se recomienda tratar a los pacientes con pancreatitis con una cirugía, sumado al uso de opioides lo que ayudaría a que el dolor sea más manejable. (31)

4. Conclusiones

Aunque el diagnóstico de PA se puede hacer con base en criterios clínicos, con frecuencia las presentaciones atípicas requieren estudios complementarios. El nivel de amilasa sérica es el marcador bioquímico más utilizado, así también es de relevancia el estudio del nivel de triglicéridos (indican abuso crónico de alcohol). A menudo se requieren estudios imagenológicos tempranos para confirmar o excluir el diagnóstico de PA, determinar la causa subyacente, evaluar las complicaciones y realizar un seguimiento de las mismas

El tratamiento de PA está enfocado en brindar a los tejidos la perfusión adecuada, correcta analgesia y nutrición, y evitar la aparición de complicaciones.

Agradecimiento

Agradecemos a la institución, y las personas que colaboraron de una u otra manera para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés

No existe conflictos de interés por parte del autor.

Limitación de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados en este documento son responsabilidad únicamente del autor y no de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Fuentes de apoyo

El autor refiere que las fuentes de apoyo que permitieron la realización del presente trabajo fueron propias.

Referencias

1. Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr;
2. Bustamante Durón D, García Laínez A, Umazor García W, Leiva Rubio L, Barrientos Rosales A, Diek Romero L. Acute Pancreatitis: Current Evidence. *Arch Med.* 2017;14(1):10.
3. Rodríguez D, Portal L, Duarte Y, Delgado E, Pozo L. Análisis de los factores pronósticos en pacientes con pancreatitis aguda. *Medicentro Electrónica.* 2019;23(2).
4. Gómez A, Olaskoaga Z. Resultados de la modificación de un protocolo de manejo para la pancreatitis aguda en Medicina Intensiva. *Clin key.* 2018;
5. Russo J. Perfil epidemiológico de pancreatitis aguda del Hospital General Ambato del IESS. Universidad Regional autónoma de los Andes; 2018.
6. Salabert I, Salabert I, Medina E, Alfonso J, Madiedo R, Semper A. Pancreatitis aguda, ¿es un problema de salud evitable o no? *Rev Médica Electrónica.* 2018;40(1).
7. Guerrero A, Flores de Miguel Á, Albillos A. Pancreatitis aguda. Protocolo diagnóstico y terapéutico. *Protoc Práctica Asist.* 2019;12(87).
8. Breijo A, Prieto J. Pancreatitis Aguda. Artículo de Revisión. *Intra Med.* 3(2):1–14.
9. Guía de Referencia Rápida - Diagnóstico y Tratamiento de Pancreatitis Aguda. Social, Instituto Mexicano del Seguro;
10. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: Current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res.* 2018 Mar;11:77–85.
11. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira S, Davidson B, Gurusamy K. Exámenes de sangre y orina para el diagnóstico de la pancreatitis aguda (inflamación súbita del páncreas). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;
12. Etxeberria D, Pueyo A, Arteché E, Maraví E. Pancreatitis aguda. *Serv Navarro Salud Osasunbidea.*
13. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr;
14. Castillo K. Pancreatitis Aguda de Origen Biliar. Universidad Técnica de Ambato; 2018.
15. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr;2017(4).
16. Van Roekel D, Anderson S, Morrison T. Advances in acute pancreatic imaging. In: *MDCT and MR Imaging of Acute Abdomen: New Technologies and Emerging Issues* [Internet]. Cantón de Zug: Springer International Publishing; 2018 [cited 2019 Dec 22]. p. 77–97. Available from: <https://books.google.com.ec/>

Parasitosis intestinal por protozoos en niños y niñas de 4 – 11 años, comunidad Cunduana, cantón Riobamba, Chimborazo, junio 2019.

(Intestinal protozoan parasitosis in children between 4 and 11 years old, Cunduana community, Riobamba canton, Chimborazo, 2019 June)

Silvia Marcela Inca Martínez*(1,2), Martha Cecilia Bonilla Caicedo (1), Silvana Paola Ocaña Coello (3).

Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 1/2 entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre, dirección postal EC060155, Riobamba – Ecuador.

Centro de Transfusión, Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Chile y Av. Juan Félix Proaño, código postal EC060111, Riobamba – Ecuador.

Ingeniería Ambiental, Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 1/2 entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre dirección postal EC060155, Riobamba – Ecuador.

*Correspondencia: Silvia Marcela Inca Martínez, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, ESPOCH, Panamericana km 1 ½ entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre, dirección postal ECU60155, Riobamba- Ecuador. Correo electrónico s_inca@epoch.edu.ec

RESUMEN

Introducción: Parasitosis es un problema de salud pública que afecta a millones de personas, los niños en edad escolar son más vulnerables, afecta su desarrollo físico e intelectual, se transmiten por vía fecal-oral, y está asociada a deficientes condiciones higiénicas y sanitarias. En Ecuador constituyen el segundo motivo de consulta médica. Objetivo: contribuir al conocimiento epidemiológico de las parasitosis intestinales por protozoos en nuestro medio. Metodología: estudio descriptivo experimental, con un universo de 80 niños y niñas, obteniendo 55 muestras, se realizó examen directo en preparaciones con suero fisiológico y lugol, identificando los parásitos por su morfología microscópica. Resultados: La prevalencia de parasitosis intestinal por protozoos fue de 78.18%, mientras que para los parásitos Endolimax nana 30.9%, Entamoeba histolytica 34.5% y Giardia lamblia 14.5%. El 40% de los participantes fue monoparasitado y el 38.2% presentó poliparasitosis. Conclusiones: Se determinó alta prevalencia de parasitosis por protozoos intestinales en los niños y niñas de la Unidad con un 78.18%. El protozoo amebodeo de mayor prevalencia fue Endolimax nana, seguido del protozoo patógeno Entamoeba histolytica, mientras que Giardia lamblia fue protozoo flagelado identificado. La falta de una adecuada infraestructura sanitaria, hábitos de higiene, contaminación ambiental, influyen en la prevalencia de la parasitosis intestinal.

Palabras clave: Infecciones por protozoos, parasitosis intestinales, niños

ABSTRACT

Introduction: Parasitosis is a public health problem that affects millions of people, school-age children are more vulnerable, affects their physical and intellectual development, are transmitted by fecal-oral route, and is associated with poor hygienic and sanitary conditions. In Ecuador they constitute the second reason for medical consultation. Objective: to contribute to the epidemiological knowledge of intestinal parasitosis by protozoa in our environment. Methodology: an experimental descriptive study, with a universe of 80 children, obtaining 55 samples, a direct examination was carried out in preparations with physiological serum and lugol, identifying the parasites by their microscopic morphology. Results: The prevalence of intestinal parasitosis by protozoa was 78.18%, while for the parasites Endolimax nana 30.9% Entamoeba histolytica, 34.5% and Giardia lamblia 14.5%. 40% of the participants were monoparasitized and 38.2% had polyparasitosis. Conclusions: High prevalence of parasitosis by intestinal protozoa was determined in the children of the Unit with 78.18%. The most prevalent ameboid protozoan was Endolimax nana, followed by the pathogenic protozoan Entamoeba histolytica, while Giardia lamblia was flagellated protozoan identified. The lack of adequate sanitary infrastructure, habits of hygiene, environmental pollution, influence the prevalence of intestinal parasitosis.

Keywords: Protozoan Infections, Intestinal Diseases, Child

1. Introducción

La parasitosis es un problema de salud pública global ya que afecta a millones de persona en todo el mundo, representando el 25 % de todas las enfermedades infecciosas que afecta a los humanos, se presenta en gran variedad de regiones y climas, y su diseminación no está limitada a factores económicos o geográficos lo que la ha convertido en un problema significativo a todo nivel social, presentándose en individuos de todas edades y sexo. (1–3). Las enfermedades parasitarias intestinales son más comunes en niños de edad escolar, debido a su menor nivel inmunológico y por lo tanto poseen menor tolerancia a los mismos, a lo que se suma que durante la infancia existe mayor oportunidad de mantener contacto con las formas infectantes de los parásitos, con consecuencias desfavorables en el desarrollo físico y cognitivo de los niños infectados (4–7).

La mayor parte de parásitos son transmitidos por vía fecal-oral, mediante la ingestión de agua o alimentos contaminados, aportando a la transmisión malas prácticas higiénicas, bajas condiciones socioeconómicas, falta de medidas sanitarias, comunicaciones aéreas y marítimas (5,8,9).

Aproximadamente 1 110 millones de personas están infectadas por cestodos, 240 millones por trematodos y 3 200 millones por trematodos. Sin embargo los protozoos afectan del 20-50% de la población mundial, siendo el grupo parasitario con mayor prevalencia(8), la mortalidad por parásitos es baja, pese a ello se reportan 100 000 fallecimientos por amebiasis cada año (10) . En nuestro país las parasitosis intestinales están en segundo lugar de las principales causas de morbilidad ambulatoria que reporta el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSPE), y dentro de los 10 motivos de consulta pediátrica. Según autores ecuatorianos la población infantil muestra una frecuencia de 85.7% de parasitosis intestinales especialmente en preescolares y escolares, considerándose que las poblaciones alejadas de los ciudades y grupos étnicos vulnerables, son los más afectados por parasitosis, por lo cual el MSPE en el año 2015 creó el Programa Nacional de Manejo Multidisciplinario de las Parasitosis Desatendidas en el Ecuador (Propad), sin que hasta el momento se hayan alcanzado los objetivos propuestos(3,6).

Las parasitosis y especialmente las poliparasitosis afectan la salud de los individuos, principalmente en los niños que son el grupo más vulnerable y quienes presentan una mayor exposición a la infección parasitaria y a la reinfección, provocando cuadros digestivos que pueden ser graves con tasas altas de mortalidad (11), además un efecto negativo en su crecimiento y aprendizaje. Las infecciones parasitarias se asocian a deficientes condiciones higiénicas y sanitarias del ambiente y del lugar donde desarrollan sus actividades (12,13).

Los protozoos considerados como patógenos *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* tienen la capacidad de transmitirse por cuerpos de agua naturales y artificiales, utilizadas para consumo o recreación, ya sea por un inadecuado tratamiento o por contaminación con desechos fecales humanos y de animales, que contienen quistes que son la forma infectante de los parásitos (14).

La finalidad del presente trabajo es contribuir al conocimiento epidemiológico de las parasitosis intestinales por protozoos en nuestro medio, ayudando a identificar la prevalencia de estas parasitosis en muestras de heces en niños y niñas de edad escolar en la comunidad Cunduana, parroquia Licán, perteneciente al cantón Riobamba provincia de Chimborazo.

2. Métodos

Se trata de un estudio descriptivo experimental, aplicado en la Unidad Educativa Vicente Rocafuerte de la comunidad de Cunduana, parroquia Licán, del Cantón Riobamba, en junio de 2019. Cunduana pertenece a la región Sierra, ubicada a 2764 metros sobre el nivel del mar, con un clima frío que varía de 8 a 19°C en el transcurso del año. Se trabaja con la totalidad del universo, 80 niños y niñas, de la Unidad Educativa, cuyos padres o representantes dieron el consentimiento para participar en la investigación, obteniendo muestras de niños o niñas desde Inicial II hasta séptimo año de educación básica.

A cada niño o niña se entregó una caja para recolección de muestra de heces, sin embargo, solo 55 niños y niñas entregan la muestra, durante la etapa de recolección, por lo que se toma de referencia a los 55 niños y niñas para el presente estudio, no se aplicó alguna técnica de selección muestral.

Para el análisis coproparasitario se tomaron en cuenta las muestras que estaban correctamente identificadas, con una cantidad suficiente de muestra para el análisis; excluyéndose cajas de recolección que no contenían muestra y

de aquellos que no entregaron la muestra en los tiempos establecidos para la recolección.

Siguiendo el protocolo se realizó el análisis de las muestras de heces, utilizando suero fisiológico y lugol, para la preparación en fresco de cada placa, posteriormente se analizó en el microscopio con lentes de 10 y 40 x, cada preparación en campos sobre montados, observando e identificando los parásitos protozoos en base a su morfología típica. Los resultados observados se registraron en un formato realizado en hoja de cálculo Excel, para su análisis e interpretación en función de la revisión bibliográfica.

3. Resultados

De los niños de Inicial II hasta séptimo año de educación básica, se recolectaron 56 cajas para heces, de las cuales 1 no contenía muestra. Se trabajó con 55 muestras siendo 25 correspondientes al género masculino (45.5 %) y 30 al género femenino (54.5%), como se muestra en la Figura 1 Género de la población en estudio, comprendidos entre 4 y 11 años de edad.



Figura 1. Género de la población en estudio. Fuente: Propia

Las muestras analizadas por observación directa se encontraron los siguientes resultados, en 12 muestras no se observó ningún parásito protozoo. Se identificaron los siguientes protozoos ameboides: en 25 (45.5%) muestras se identificó quistes de Endolimax nana, mientras que 17 (30.9%) muestras se encontró quistes de Entamoeba histolytica, mientras que en 19 (34.5%) Quistes de Entamoeba coli. Los protozoos flagelados identificados fueron: Quistes de Giardia lamblia en 8 (14.5%) muestras y en 1 (1.8%) Quistes de Chilomastix mesnilli, estos datos se muestran en la tabla 1 a continuación.

Protozoo identificado	Número de muestras	Porcentaje
Quistes de Endolimax nana	25	45.5%
Quistes de Entamoeba coli	19	34.5%
Quistes de Entamoeba histolytica	17	30.9%
Quistes de Giardia lamblia	8	14.5%
Quistes de Chilomastix mesnilli	1	1.8%
No se observan	12	21.8%

Tabla 1. Protozoos identificados. Fuente: Propia

La prevalencia de protozoos en las muestras fecales analizadas fue de 78.18% (43/55), de estas muestras 21 que corresponde al 38.2% estaban monoparasitados, mientras que 22 con el 40% resultó poliparasitado, y en un 21.8% de muestras no se observaron protozoos. Dentro de las muestras en las que se identificaron un solo tipo de protozoo, apenas 2 de ellas se presentaron quistes de Entamoeba histolytica, que es considerado el protozoo amebideo patógeno, 14 con presencia única de Endolimax nana, y 4 con Entamoeba coli, mientras que en 2 muestras se registró la presencia de quistes de Giardia lamblia únicamente, que es un protozoo flagelado considerado patógeno, como se muestra en la Tabla 2.

Del grupo de muestras en las que se identificaron más de un protozoo, en 22 de estas se encontró la presencia Entamoeba histolytica y/o Giardia lamblia, que son los patógenos de cada grupo de protozoos, teniendo un total de 26 niños y niñas que presenta parasitosis por protozoos patógenos. De las 55 muestras analizadas 29 corresponden a aquellas que presentan protozoos comensales, ver tabla 2.

Protozoos intestinales identificados				
Resultado	Número muestras reportadas	Porcentaje	Protozoo identificado	% de muestras parasitadas
Monoparasitado	21	38.2%	Entamoeba histolytica Giardia lamblia Endolimax nana* Entamoeba coli*	3.6% 3.6% 25.5% 7.3%
Poliparasitado	22	40%	Entamoeba histolytica y/o Giardia lamblia Protozoos comensales	40.0% 52.7%
No se observan	12	21,8%		
TOTAL	55	100%		

*Protozoos comensales

Tabla 2. Protozoos intestinales identificados. Fuente: Propia

4. Discusión

El presente trabajo identificó la presencia de parasitosis por protozoos en un grupo de niños y niñas de 4 a 11 años de edad de la Unidad Educativa Vicente Rocafuerte de la comunidad Cunduana, parroquia Licán del cantón Riobamba, en donde se identificó una frecuencia de parasitosis por protozoos intestinales de 78.18%, cifra de prevalencia más alta si se compara con otros estudios como el de Corrales en 2011, en cual se presenta una prevalencia de 58.5% en niños de 0- 4 años en Belice (15), de igual manera un estudio realizado en Perú por Pajuelo Camacho en 2005, presentó un frecuencia de parasitosis intestinal de 50.9% (12), sin embargo en estudios realizados en Ecuador en 112 muestras de heces fecales de niños se muestra una prevalencia de protozoos con un 78.3% (16), que es un dato muy similar al determinado en el presente estudio, que se relaciona con el trabajo de Montero (17) que presenta una frecuencia de 72.9% de parasitosis por protozoos, este último estudio se realizó en el cantón Calvas de la ciudad de Loja.

Los estudios realizados en varias regiones se pueden relacionar a que la parasitosis intestinal tiene una frecuencia importante en nuestro país.

El protozoo amebideo patógeno identificado E. histolytica muestra una prevalencia de 30.9%, prevalencia un poco más alta si se compara con el estudio de Serpa y otros (18), del año 2014 en cual se indica prevalencia de 24.3% para este patógeno, el mencionado trabajo se realizó en niños de una escuela de la parroquia Sinincay del cantón Cuenca provincia del Azuay (19), mientras que en indígenas de Bolivia se mostró una prevalencia para E. histolytica de 35.1%, mostrándose más alta.

En lo referente a G. lamblia, flagelado patógeno, se identificó una prevalencia de 14.5% en el presente trabajo, este dato es menor al mostrado en el trabajo de Luna y otros en 2009 en Bolivia (19) con una prevalencia de 18.7%, mientras que en el trabajo realizado en Sinincay, Azuay (18) la prevalencia es menor con 6.8%.

El parásito con mayor prevalencia en el presente trabajo fue Endolimax nana encontrándose en el 45.5% de las muestras parasitadas, este dato es mayor al resultado presentado por Werner y otros en 2014, con un 38.9%, este protozoo amebideo es considerado de patogenicidad discutida, sin embargo no se debería restar importancia a su presencia, ya que es transmitido por las misma vía y condiciones que otros patógenos protozoos relacionados a la presencia de cuadros clínicos, además de que puede ser considerado como un indicador de contaminación fecal de agua y alimentos (13).

No se muestra una diferencia significativa entre los niños monoparasitados (38.2%) y los poliparasitados (40%), a diferencia del estudio de Bracho Mora y otros en Venezuela en el año 2013 (20), en el cual el porcentaje de personas con infecciones mixtas fue de 88.2%, siendo un porcentaje mucho menor los casos con monoparasitosis. Mientras que en Sinsicay Azuay (18), el estudio de muestra un 21.4% de poliparasitismo con un 35.9% de monoparasitismo, este último dato se relaciona de mejor manera con lo presentado en la presente investigación.

5. Conclusiones

Se determinó una alta prevalencia de parasitosis por protozoos intestinales en los niños y niñas de la Unidad Educativa Vicente Rocafuerte de la comunidad de Cunduana, parroquia Licán, del Cantón Riobamba, provincia de Chimborazo, en junio de 2019, con un valor de 78.2%. El protozoo ameboideo con la mayor prevalencia fue *Endolimax nana* con un 45.5%, mientras que el protozoo patógeno *Entamoeba histolytica* presentó una prevalencia de 30.9%, también se demostró la prevalencia de *Giardia lamblia*, protozoo flagelado patógeno con el 14.5%.

El 21.4% de los niños y niñas parasitadas mostraron una infección mixta, mientras que el 40% presentó monoparasitismo. La falta de una adecuada infraestructura sanitaria, la utilización de incorrectos hábitos de higiene, sumada la contaminación ambiental, son factores que influyen notablemente en la prevalencia de la parasitosis intestinal por protozoos en el grupo estudiado.

Agradecimientos

A las autoridades de la Unidad Educativa Vicente Rocafuerte de la comunidad de Cunduana, parroquia Licán, del Cantón Riobamba, por las facilidades brindadas para la presente investigación.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés por parte de las autoras.

Declaración de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados en el presente escrito son de entera responsabilidad de los autores y no de la Escuela Superior Politécnica del Chimborazo.

Fuentes de apoyo

Los autores declaran que las fuentes de apoyo que permitieron la realización de presente trabajo son parte de los recursos asignados al proyecto de investigación del Grupo Generaciones, "Programa de estudio de patologías nutricionales en niños de primero, segundo, tercero y cuarto año de educación general básica de la ciudad de Riobamba. 2017-2019", de la Facultad de Salud Pública de la ESPOCH.

Bibliografía.

1. Chacín-Bonilla L. Las enfermedades parasitarias intestinales como un problema de salud global. *Investig Clínica* [Internet] marzo de 2013 [citado 26 de mayo de 2019]; 54(1):1-4. Disponible en: http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0535-51332013000100001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Gamboa MI, Navone GT, Kozubsky L, Costas ME, Cardozo M, Magistrello P. Protozoos intestinales en un asentamiento precario: manifestaciones clínicas y ambiente. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* [Internet]. 2009 [citado 24 de mayo de 2019];43(2):213-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=53516746006>
3. Oña-Cisneros F, Costta M, Benavides K, Villafuerte W, Ipiates G, Chávez K, et al. Prevalencia de parásitos intestinales y comparación de métodos diagnósticos en heces en niños escolares de tres parroquias del Distrito Metropolitano de Quito, provincia de Pichincha, Ecuador. *REV ECU MED EUGENIO ESPEJO* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 14 de septiembre de 2019];4(5):16-26. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/304580298_Prevalencia_de_parasitos_intestinales_y_comparacion_de_dos_metodos_diagnosticos_en_heces_de_ninos_escolares_de_tres_parroquias_del_Distrito_Metropolitano_de_Quito_provincia_de_Pichincha_Ecuador

4. Rivero de RZ, Calchi LM, Acurero E, Uribe I, Villalobos P R, Fuenmayor B A, et al. Protozoarios y helmintos intestinales en adultos asintomáticos del estado Zulia, Venezuela. *Kasmera* [Internet]. julio de 2012 [citado 26 de mayo de 2019]; 40(2):186-94. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0075-52222012000200008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Rumhein FA, Sánchez J, Requena I, Blanco Y, Devera R. Parasitosis intestinales en escolares relación entre su prevalencia en heces y en el lecho subungueal. *Rev Bioméd* [Internet]. 2005 [citado 24 de mayo de 2019];16(4):227-38. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=7539>
6. Gómez-Barreno L, Abad-Sojos A, Inga-Salazar G, Simbaña-Pilata D, Flores-Enríquez J, Martínez-Cornejo I, et al. Presencia de parasitosis intestinal en una comunidad escolar urbano marginal del Ecuador, *Ciencia e Investigación Médico Estudiantil Latinoamericana*. *Cienc E Investig Méd Estud Latinoam* [Internet]. 27 de septiembre de 2017 [citado 9 de septiembre de 2019];22(2). Disponible en: <https://www.cimel.felsocem.net/index.php/CIMEL/article/view/953>
7. Cardozo G, Samudio M. Predisposing factors and consequences of intestinal parasitosis in Paraguayan school-aged children. *Pediatría Asunción* [Internet]. 30 de agosto de 2017 [citado 24 de mayo de 2019];44(2):117-25. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032017000200117&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Pérez Sánchez G, Redondo de la Fé G, Fong Rodríguez HG, Sacerio Cruz M, González Beltrán O. Prevalencia de parasitismo intestinal en escolares de 6-11 año. *MEDISAN* [Internet]. abril de 2012 [citado 30 de mayo 2019]; 16(4):551-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192012000400009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Pino MD, Rinaldo J. Parasitosis intestinal en preescolares y escolares atendidos en el centro médico EsSalud de Celendin, Cajamarca. *Horiz Méd Lima* [Internet]. julio de 2016 [citado 24 de mayo de 2019];16(3):35-42. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2016000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Laugart EL, García FMR. Aspectos epidemiológicos de las parasitosis intestinales en niños de Vegón de Nutrias, Venezuela. *Rev Cuba Hig Epidemiol* [Internet]. 2012 [citado 30 de mayo de 2019]; 50(3):330-9. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=223225493004>
11. Núñez Fernández FÁ, Hernández Pérez SM, Ayllón Valdés LL, Alonso Martín MT. Hallazgos epidemiológicos en infecciones parasitarias intestinales de un grupo de niños ingresados por diarreas. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. Abril de 2013 [citado 30 de mayo de 2019];65(1):26-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0375-07602013000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=en
12. Pajuelo Camacho G, Lujan Roca D, Paredes Perez B. Estudio de enteroparásitos en el Hospital de Emergencias Pediátricas, Lima-Perú. *Rev Medica Hered* [Internet]. julio de 2005 [citado 24 de mayo de 2019];16(3):178-83. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1018-130X2005000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Werner Apt B. Infecciones por parásitos más frecuentes y su manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 24 de mayo de 2019];25(3):485-528. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-infecciones-por-parasitos-mas-frecuentes-S0716864014700653>
14. Betancourt WQ, Querales LJ. Parásitos Protozoarios entéricos en ambientes acuáticos: Métodos de concentración y detección. *Interciencia* [Internet]. junio de 2008 [citado 30 de mayo de 2019];33(6):418-23. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0378-18442008000600006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Corrales Fuentes L, Hernández García S, Rodríguez Arencibia MA, Hernández Pérez A. Parasitismo intestinal infantil: factores epidemiológicos en Orange Walk, Belice. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* [Internet]. diciembre de 2011 [citado 30 de mayo de 2019];15(4):163-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942011000400015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Prevalencia de parasitismo intestinal en niños quechuas de zonas rurales montañosas de Ecuador. *Rev Panam*

Salud Pública [Internet]. febrero de 2008 [citado 4 de marzo de 2020];23:125-125. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpsp/2008.v23n2/125-125/>

17. Montero Bermeo N. PREVALENCIA DE PARASITOSIS INTESTINAL EN NIÑOS DE LA ESCUELA CARLOS MONTÚFAR [Internet]. Issuu. [citado 4 de marzo de 2020]. Disponible en: https://issuu.com/jgonzalonso/docs/nuevo_formato_parasitosis_intestinal
18. Andrade CAS, Abambari SGV, Rengel MFB. PREVALENCIA DE PARASITISMO INTESTINAL EN LOS NIÑOS DE LA ESCUELA JOSÉ MARÍA ASTUDILLO DE LA PARROQUIA SININCAY, 2014. Rev Panor Méd. julio de 2014;8(1):14-9.
19. Luna Monrroy S, Jimenez S, Lopez R, Soto M, Benefice E. PREVALENCIA DE PARASITISMO INTESTINAL EN NIÑOS Y MUJERES DE COMUNIDADES INDÍGENAS DEL RÍO BENI. Visión Científica [Internet]. 2009 [citado 30 de mayo de 2019];1(2):37-46. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=&lng=es&nrm=iso&tlng=
20. Bracho Mora A, Rivero de Rodríguez Z, Cordero ME, Chirinos RA, González Y del C, Uribe I, et al. Prevalencia de enteroparásitos y anticuerpos IgG anti-Entamoeba histolytica en indígenas de la comunidad de Toromo, estado Zulia, Venezuela. Rev Soc Venez Microbiol [Internet]. diciembre de 2013 [citado 24 de mayo de 2019];33(2):151-6. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562013000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=pt

Factores de riesgo y diagnóstico de diabetes gestacional.

(Risk factors and diagnosis of gestational diabetes)

Lino Arturo Rojas Pérez*(1), Lino Arturo Rojas Cruz², María Daniela Villagómez Vega², Augusto Ernesto Rojas Cruz³, Andrés Eduardo Rojas Cruz⁴

¹Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

²ProSalud Medical Center, Jacinto Gonzales 1951 y Rey Cacha, Código postal 060101, Riobamba, Ecuador.

³Centro de Salud de Chocaví, Zona 3, Distrito Guano- Penipe, Ministerio de Salud Pública, Chocaví, Código postal 060504, Guano, Ecuador.

⁴Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas No 1, Queseras del Medio y Gran Colombia, Código postal 170403, Quito, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador, linoarojas@hotmail.com

RESUMEN.

Introducción. Los factores de riesgo juegan un papel fundamental en la prevención de la Diabetes Gestacional, y un diagnóstico temprano y oportuno reducirá considerablemente el riesgo de las complicaciones de dicha patología. Metodología. Se ha utilizado bibliotecas científicas virtuales como Cochane, BVS, Revista Panamericana de Salud Pública, EBSCO, además de buscadores de información científica como Mendeley, UptoDate, Taylor & Francis, para encontrar la mejor evidencia disponible, posteriormente se ha seleccionado la bibliografía científica de más alta calidad, de los cuales se han elegido todos los que cumplan los criterios de inclusión y no cumplan ningún criterio de exclusión, posteriormente se han revisado todos los artículos científicos para adquirir de ellos la información más relevante y sólida para la creación de esta revisión. Resultados. Se han encontrado 33 artículos científicos que cumplen con todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión. Discusión. La Diabetes Gestacional se caracteriza desde el punto de vista fisiopatológico como un estado de hiperglicemia, resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina por parte de las células beta-pancreáticas, se conoce que los factores de riesgo influyen en la génesis de la enfermedad y de su prevención. Actualmente se utiliza dos estrategias diagnósticas, pero la más recomendada es la estrategia de un paso con carga oral de glucosa de 75 gramos, que ha demostrado mejores resultados para su diagnóstico. Conclusiones. Debido a las complicaciones que la Diabetes Gestacional puede producir tanto en la madre como el en feto, es importante crear programas de diagnóstico temprano, búsqueda activa de gestantes y generación de conciencia del autocuidado durante el embarazo.

Palabras clave: diabetes, diabetes gestacional, factores de riesgo, diagnóstico.

ABSTRACT.

Introduction. The risk factors play a fundamental role in the prevention of Gestational Diabetes, and an early and timely diagnosis will considerably reduce the risk of complications of said pathology. Methodology. Virtual scientific libraries have been used as Cochane, BVS, Revista Panamericana de Salud Pública, EBSCO, and searchers of scientific information as Mendeley, UptoDate, Taylor & Francis, to find the best available evidence, subsequently the highest quality scientific bibliography has been selected, from which all those that meet the inclusion criteria and do not meet any criteria have been chosen. exclusion, subsequently all scientific articles have been reviewed to acquire from them the most relevant and solid information for the creation of this systematic review. Results. We found 33 scientific articles that meet all the inclusion criteria and no exclusion criteria. Discussion. Gestational Diabetes is characterized from the pathophysiological point of view as a state of hyperglycemia, insulin resistance and decreased insulin secretion by beta-pancreatic cells, it is known that risk factors influence the genesis of disease and its prevention. Currently two diagnostic strategies are used, but the most recommended is the one-step strategy with an oral glucose load of 75 grams, which has shown better results for its diagnosis. Conclusions. Due to the complications that Gestational Diabetes can produce in both the mother and the fetus, it is important to create early diagnosis programs, active search for pregnant women and awareness of self-care during pregnancy.

Keywords: diabetes, gestational diabetes, risk factors, diagnosis.

1. Introducción.

El embarazo es un estado en el que existe de forma fisiológica una resistencia a la insulina mediada por cambios materno-fetales del eje hormonal, normalmente compensada por un aumento en la función pancreática, lo que permite que la madre mantenga una normoglicemia y el feto obtenga un aporte nutricional adecuado.(1,2) Por factores extra e intra-pancreáticos patológicos se produce una disfunción endocrina del órgano, con especial predilección de las células B-pancreáticas, que produce una incapacidad de contrarrestar el estado fisiológico de resistencia a la insulina causado por el embarazo y de esta forma resulta en un aumento de la glucosa sérica materna, con afectación tanto materna como fetal.(3) La hiperglicemia en el embarazo produce un mayor riesgo perinatal de morbimortalidad por múltiples causas como son la hipoglicemia neonatal,(4) recién nacidos afectados de macrosomía,(3) asfixia perinatal, cardiomiopatías, riesgo de muerte intraútero,(5) y riesgo para otras patologías perinatales, mientras que las madres tienen un riesgo aumentado de patología hipertensiva en el embarazo, mayor riesgo de necesidad de cesárea,(3,6) distocia mecánica, sobre todo de hombros,(1) nuevo embarazo con cuadro de diabetes gestacional (DG), diabetes mellitus tipo 2,(7) entre otros.

Un diagnóstico oportuno, temprano y correcto es la base fundamental para reducir la morbi-mortalidad materno-fetal en mujeres embarazadas afectas por diabetes gestacional y en los recién nacidos hijos de madres diabéticas. El diagnóstico de las enfermedades que, convierten un embarazo normal en uno de alto riesgo obstétrico, es un punto crítico dentro del control gestacional. El diagnóstico de diabetes gestacional implica: un seguimiento más estrecho, con personal especializado y con un tratamiento específico;(6–9) por ello es que se ha creado este artículo científico de revisión, para actualizar los conocimientos y conocer el estado del arte de los factores de riesgo y el diagnóstico de la diabetes gestacional.

2. Metodología.

Se ha realizado una búsqueda de bibliografía en idioma español e inglés en bibliotecas virtuales: Cochane, BVS, Revista Panamericana de Salud Pública, EBSCO, Elsevier, Scopus, ,FIGO, American Diabetes Association, ScienceDirect, así como buscadores de información científica: Mendeley, UptoDate, Taylor & Francis, Web of science, Dove Medical Press, Google Scholar, sobre diabetes gestacional, utilizando como palabras clave: diabetes, gestacional, diagnosis, management, advances in care, risk factors, neonatal complications, obstetric complications. Posteriormente se ha seleccionado la bibliografía científica de más alta calidad: guías de práctica clínica, metaanálisis, revisiones bibliográficas, ensayos clínicos. Se ha seleccionado la bibliografía científica que presente los siguientes criterios de inclusión: estado del arte de los últimos cinco años (2015-2020), que presenten alta calidad de evidencia científica según los criterios de calidad de la evidencia de la ADA (American Diabetes Association), utilizando la bibliografía que presente grados de evidencia A o B, bibliografía científica en la cual los autores no presenten conflictos de interés importantes que presenten riesgo de sesgos en los resultados o su interpretación, que no presenten sesgos que no hayan sido tratados o corregidos antes, durante o después del proceso de investigación. Se ha descartado cualquier bibliografía científica que presentó cualquiera de estos criterios de exclusión: estado del arte anterior a cinco años (<2015), que presenten baja calidad de evidencia científica según los criterios de calidad de la evidencia de la ADA es decir bibliografía que presente grados de evidencia C o inferior, bibliografía científica en la cual los autores presenten conflictos de interés importantes que presenten riesgo de sesgos en los resultados o su interpretación, que presenten sesgos que no hayan sido tratados o corregidos antes, durante o después del proceso de investigación. Posterior a la selección de bibliografía científica, se ha realizado una revisión de todos y cada uno de los artículos utilizados con la finalidad de obtener la más fiable, actualizada y robusta información, extrayendo y comparando los resultados y recomendaciones entre artículos científicos, seleccionando los que presenten una mayor calidad de evidencia como base de su resultado o recomendación. Como último paso se ha tomado la información obtenida y se ha analizado de manera crítica para componer este artículo de revisión.

3. Resultados.

Luego de realizar la búsqueda se ha encontrado un total de 33 artículos científicos que cumplen con todos los criterios de inclusión indicados en el apartado anterior y que además no cumplen ningún criterio de exclusión. Los artículos descartados luego de su adquisición a través de las herramientas digitales antes mencionadas lo han sido por no

cumplir el estado del arte buscado en esta revisión bibliográfica de máximo cinco años desde su publicación, y por no cumplir con el nivel de evidencia requerido en este artículo indicado anteriormente, además los artículos científicos descartados han presentado importantes conflictos de interés por parte de los autores con riesgo para sus resultados o su interpretación y que han presentado sesgos que no hayan sido tratados antes, durante o después del proceso de investigación también han sido descartados.

4. Discusión.

El embarazo es un estado fisiológico en el que la mujer presenta alteraciones propias del mismo, dentro de estos cambios fisiológicos tenemos la resistencia a la insulina, la cual es mediada por hormonas diabéticas como: la hormona de crecimiento (GH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), lactógeno placentario, prolactina y progesterona; la resistencia a la insulina fisiológica del embarazo cumple la función de asegurar que el feto obtenga un suministro suficiente de nutrientes que le servirán de sustrato para su adecuado desarrollo y crecimiento. (1,4,5,10,11) Existe un control pancreático fisiológico que hace que la resistencia a la insulina sea controlada y no se produzca los efectos tóxicos de un estado hiperglicémico descontrolado sobre la madre y el feto, este control pancreático incluye un aumento en dos a cuatro veces más la intensidad funcional de las células beta-pancreáticas, secretando así la cantidad de insulina suficiente para mantener dentro de parámetros normales la glucemia sérica materna, sin perder el beneficio que obtiene el feto del estado de resistencia fisiológica a la insulina y el aumento de glucosa sérica disponible.(1,11)

Los International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus han definido la DG desde hace más de treinta años como el estado de tolerancia anormal de la glucosa con inicio o detectado por primera vez durante el embarazo,(1) definición utilizada hasta la actualidad debido que hace más homogéneas las estrategias de detección de DG, a pesar de ello, esta definición causa múltiples confusiones con respecto al diagnóstico de la misma ya que no proporciona una diferencia clara entre la DG y la Diabetes Mellitus Manifiesta (DMM) (o llamada también por otros autores como diabetes preexistente),(12) por lo que desde hace dos décadas la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG) ha creado criterios diagnósticos para los estados hiperglicémico durante el embarazo, de los cuales se derivan los actuales criterios diagnósticos para la DG,(7,10,12–17) delimitando claramente a los pacientes con DG sin modificar substancialmente la definición de la misma.

La DG es una complicación del embarazo, se ha enunciado que la fisiopatología de la DG es similar a la de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), a tal punto que Schäfer-Graf et al. lo considera como una variante de pre-diabetes en la guía de práctica clínica del Wissenschaftliches Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Cuerpo Científico de la Sociedad Alemana de Ginecología y Obstetricia)(DGGG),(18) por lo que podremos concluir que la DG presentará resistencia a la insulina acompañada de secreción inadecuada de la insulina por el páncreas y un estado de hiperglicemia sérica persistente, que al cronificarse producirá daño micro y macro vascular, de tal forma que se puede anunciar categóricamente que la causa del incremento sostenido de la glucosa sérica en la mujer embarazada está dado de forma multifactorial, en individuos con una predisposición poligénica, expuestos a factores ambientales y un estilo de vida beneficiosos para la aparición de la patología, a pesar de ello no se tiene puntos claros de inflexión entre las adaptaciones fisiológicas del embarazo y la fisiopatología de la DG.(13,19) Siendo estas dos entidades explicadas por los mismos mecanismos fisiopatológicos, no es sorpresa que haya un incremento epidemiológico similar tanto en la DM 2 y en la DG a nivel global.(17,20,21)

A pesar de que la fisiopatología de la DM 2 ha sido ampliamente estudiada aún no se conoce exactamente la causa primera o etiología desencadenante de la misma, lo mismo ocurre con la DG, lo que se conoce es como múltiples factores de riesgo actúan en diferentes vías de un proceso común que lleva a los efectos anteriormente citados: resistencia a la insulina, secreción inadecuada de insulina por las células beta-pancreáticas e hiperglicemia crónica, entendiendo a estos eventos como consecuencias, no como causas de la diabetes.(1,13,18,22) De esta forma podemos entender la importancia que juegan los factores de riesgo en la prevención de la DG, así como en cambiar los factores de riesgo modificables dentro de la terapéutica no farmacológica de la DG para prevenir los efectos perjudiciales de la misma sobre la madre y el feto.

Los factores de riesgo los podemos dividir por razones académicas en los siguientes grupos de acuerdo a su acción principal en el proceso fisiopatológico de la DG, recordando que los factores de riesgo pueden actuar en varios puntos de la maquinaria fisiopatológica que genera la DG, pero por las razones antes mencionadas los dividiremos de tal forma

que su influencia fisiopatológica principal se vea reflejada en el grupo al que pertenecen. Agruparemos a los factores de riesgo en siete categorías: antecedentes personales, antecedentes familiares, antecedentes ginecoobstétricos, etnia, edad exámenes de laboratorio con resultados alterados, entorno médico asociado al desarrollo de diabetes mellitus.

Los antecedentes personales que juegan un papel importante en la aparición de la DG son: presentar en controles pregestacionales intolerancia a la glucosa, HbA1c superior o igual a 5.7 %, alteración de la glucosa sérica en ayunas. (16,23)

Dentro de los antecedentes familiares, el tener uno o más familiares con diagnóstico de diabetes es un hallazgo importante como factor de riesgo para presentar DG, sobre todo si son familiares de primer grado.(16,23)

Los antecedentes ginecoobstétricos que influyen en la génesis de la DG son: el peso previo al embarazo superior al 110% del peso corporal ideal, tener un IMC superior a 30 kg/m², aumento de peso significativo en la edad adulta temprana y entre embarazos, aumento de peso gestacional excesivo durante las primeras 18 a 24 semanas de edad gestacional, DG en embarazo previo, pérdida perinatal desconociendo la causa de la misma, nacimiento previo de un recién nacido con malformaciones sin causa conocida, antecedente de parto de un recién nacido macrosómico sobre 4 500 gramos.(16,18,24,25)

El impacto que produce las diferentes etnias como factor de riesgo de la DG y la DM 2 ha sido estudiado en numerosos artículos científicos, y se ha catalogado como uno de los factores de riesgo más importantes en la actualidad, dentro de las etnias que presentan mayor riesgo de presentar DM 2 y DG se encuentran: hispanos, afroamericanos, nativos americanos, asiáticos del sur y del este, isleños del Pacífico.(8,16,26–28)

La edad es un factor de riesgo para presentar múltiples complicaciones y patologías en el embarazo, la edad está relacionada con el tiempo de exposición del organismo a los procesos que facilitan la génesis de DG, existe un cambio importante en cuanto a la edad como factor de riesgo entre la DM 2 y la DG, siendo para la DM 2 una edad sobre los 45 años considerada como factor de riesgo,(12,16) mientras que para la DG se considera factor de riesgo todo embarazo que se produzca sobre los 30 años de edad,(16,29) aunque otros autores consideran el umbral de riesgo sobre los 40 años de edad.(1)

Los resultados de los exámenes de laboratorio reflejan de forma directa o indirecta la calidad de funcionamiento de un órgano o sistema en relación con el resto del organismo. En cuanto a la DG son factores de riesgo presentar en los controles prenatales: niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) inferiores a 35 mg/dl, niveles séricos de triglicéridos sobre 250 mg/dl y glucosuria en la primera visita prenatal(4).

Las condiciones o entornos médicos asociados con la aparición de DG son: el síndrome de ovario poliquístico (SOP), el síndrome metabólico, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, el uso de corticoides durante la gestación, la presencia de acantosis nigricans y presentar una gestación múltiple en el embarazo actual.(16)

El cribado para detectar un estado hiperglicémico en el embarazo debe ser universal, y se debe realizar desde la primera consulta prenatal, que idealmente debe realizarse en el primer semestre de embarazo y continuar, según indican las guías de práctica clínica, con un nuevo cribado entre las 24 y 28 semanas de edad gestacional.(12,25,30–32)

Desde un punto de vista rigurosamente clínico, podemos encontrar dos situaciones diferentes de estados hiperglicémicos en el embarazo, tenemos en primer lugar a la DMM diagnosticada en el embarazo que se define según la ADA y la American College of Obstetricians and Gynecologists como (ACOG) como una hiperglicemia que cumpla los criterios diagnósticos de DM 2 establecidos por la ADA en cualquier momento del embarazo:(6,7,12,13,16,23–25,31,32)

1. Glicemia sérica superior o igual a 126 mg/dl posterior a un ayuno de al menos 8 horas.
2. Glicemia sérica superior o igual a 200 mg/dl medida dos horas posteriores a la ingesta de 75 gramos de glucosa por vía oral.
3. Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) superior o igual a 6.5%, realizado en un laboratorio utilizando un método certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado para el ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
4. Glicemia sérica al azar superior o igual a 200 mg/dl acompañado de síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis

hiperglicémica. Cabe acotar que este método no requiere un estudio confirmatorio posterior, basta su aparición para diagnosticar DM 2 en no gestantes o DMM en gestantes.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas.(12)

La segunda situación hiperglicémica que podemos detectar en el embarazo es la DMM, esta se diagnostica en gestantes que no hayan sido diagnosticada de DMM antes de las 24 semanas de gestación, donde se realizará un screenign para DMM. Existen actualmente dos métodos de screenign para realizar el diagnostico de DMM que son la estrategia de un paso y la estrategia de dos pasos. La estrategia de un paso se realiza midiendo al paciente la glucosa sérica en tres momentos distintos, primero en ayunas de al menos ocho horas, posterior a lo cual se le administrará vía oral a la paciente 75 gramos de glucosa, posteriormente se medirá la glucosa sérica a la hora y a las dos horas. Los valores utilizados para el diagnóstico de DG son:(1,2,6,7,12,15,17,18,26,33)

1. Glucosa en ayunas: igual o superior a 92 mg/dl
2. Primera hora posterior a la ingesta oral de glucosa: igual o superior a 180 mg/dl
3. A las dos horas posterior a la ingesta oral de glucosa: igual o superior a 153 mg/dl

Siendo diagnóstico de DG la presencia de al menos una de estas mediciones positiva.

La estrategia de dos pasos se basa en un primer screening de carga oral de glucosa con 50 gramos midiendo la glucosa sérica una hora después de la carga, no requiere que el paciente esté en ayunas, el criterio para positividad en este test es un valor igual o mayor a 130 mg/dl, existe literatura que indica valores de corte más elevados como 135mg/dl o 140 mg/dl, siendo 130 mg/dl el ofrezca una mayor sensibilidad para el diagnóstico de DG, si el paciente presenta un test positivo se realiza el test de confirmación de DG, con un test de carga oral de glucosa con 100 gramos, donde se mide la glucosa sérica por cuatro ocasiones, necesitando un ayuno de al menos ocho horas, estos los valores diagnósticos:(1,2,6,7,12,13,15,17,18,25,26,33)

1. Glucosa en ayunas: 95 mg/dl o superior
2. Al cumplirse la primera hora: 180 mg/dl o superior
3. Al cumplirse las dos horas: 155 mg/dl o superior
4. Al cumplirse la tercera hora: 140 mg/dl o superior

Los criterios de positividad del test según la ADA son tener al menos dos resultados alterados en el examen de carga oral de glucosa con 100 gramos, lo que difiere con el criterio de la ACOG, siendo positivo al tener al menos un resultado alterado.(12) Siendo más utilizado y sensible el criterio de la ACOG de valorar como positivo el test al tener al menos un valor alterado.(3)

Existe posiciones opuestas sobre qué estrategia utilizar para el diagnóstico para DG, para lo cual se ha demostrado mediante la evidencia, que la estrategia que previene de forma significativamente mayor macrosomía fetal, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, hipoglucemia neonatal, bajo peso al nacer, que además reduce el riesgo de parto por cesárea e incrementa el número de gestantes con diagnóstico de DG, es la estrategia de un paso con carga oral de glucosa con 75 gramos.(12,25,30-32)

5. Conclusiones.

La DG es una complicación del embarazo que ha incrementado epidemiológicamente en los últimos años, que puede presentar consecuencias graves tanto en el feto como en la madre, cuyo efecto indeseable se puede evitar con un correcto control glicémico mediante tratamiento farmacológico y no farmacológico, para lo cual hay que realizar un diagnóstico temprano y oportuno, para cumplir con este objetivo los médicos debemos crear prácticas culturales saludables en cada consulta, que disminuyan los factores de riesgo para DM 2 y DG, además de que las autoridades sanitarias deben crear programas de diagnóstico temprano que aborden desde al autoconciencia de las gestantes para responsabilizarse de su salud y cumplimiento de sus controles gestacionales, hasta la búsqueda activa de embarazos en la población.

Agradecimientos

Agradezco a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por buscar siempre la excelencia en la práctica médica, dando oportunidades para no solamente consumir conocimientos, sino generarlos, tener la capacidad de producir cambios significativos en la visión de las enfermedades, como es el caso de la Diabetes Gestacional. Agradezco además a todos los autores de este artículo, por su incansable trabajo para que cada línea que se ha escrito tenga la mejor y más actual evidencia posible, para así mejorar, desde la academia, la salud pública y la calidad de vida de las futuras generaciones del Ecuador.

Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Limitación de Responsabilidad:

Todos los puntos de vista expresados en esta investigación son de entera responsabilidad de los autores y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

Los autores declaramos que las fuentes de apoyo y financiación que permitieron realizar esta investigación son propios.

Referencias.

1. Durnwald C. Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2019 Dec 4];1–20. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-in-pregnancy-screening-and-diagnosis/print?search=gestational diabetes&source=search_result&selectedTitle=3~86&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-in-pregnancy-screening-and-diagnosis/print?search=gestational+diabetes&source=search_result&selectedTitle=3~86&usage_type=default&display_rank=3)
2. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Yarandi RB, Tehrani FR. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 2];11:11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0406-1>
3. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2019 Dec 2];212(2):224.e1-224.e9. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002937814008631?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0002937814008631%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fwww.mendeley.com%2Fcatalogue%2Fimpact-adoption-international>
4. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse Pregnancy Outcome follow-up study (HAPO FUS): Maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381–92.
5. Riskin AA, Garcia-prats JA. Infants of women with diabetes. UpToDate [Internet]. 2020 [cited 2019 Dec 4];1–12. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes/print?search=gestational diabetes&source=search_result&selectedTitle=4~86&usage_type=default&display_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes/print?search=gestational+diabetes&source=search_result&selectedTitle=4~86&usage_type=default&display_rank=4)
6. Gupta Y, Kalra B, Baruah MP, Singla R, Kalra S. Updated guidelines on screening for gestational diabetes. *Int J Womens Health* [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 2];7:539–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S82046>
7. Wielgoś M, Bomba-Opoń D, Czajkowski K, Wender-Ożegowska E, Hod M. Towards a European Consensus on

- Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care. The Polish Diabetes in Pregnancy Study Group and FIGO. *Ginekol Pol* [Internet]. 2017 Jan 31 [cited 2019 Dec 2];88(1):46–9. Available from: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/50360
8. Caughey A. Gestational diabetes mellitus: Obstetrical issues and management. *UpToDate* [Internet]. 2020 [cited 2019 Dec 4];1–24. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management/print?search=gestational diabetes&source=search_result&selectedTitle=2~86&usage_type=default&display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management/print?search=gestational+diabetes&source=search_result&selectedTitle=2~86&usage_type=default&display_rank=2)
 9. Ann Albright, PhD, RD; Pamela Allweiss, MD, MPH; Barbara J. Anderson P et. al. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 2];42:S165–72. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-S014>
 10. Kapur A, Mahmood T, Hod M. FIGO’s response to the global challenge of hyperglycemia in pregnancy – toward a global consensus. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 2];34(1):1–3. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1381682>
 11. Roberts V, Myatt L. Placental development and physiology . *UptoDate* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Mar 3]; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/placental-development-and-physiology?search=Placental development and physiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/placental-development-and-physiology?search=Placental+development+and+physiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
 12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020;43(January):S205–6. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1
 13. Wang C, Yang H-X. Diagnosis, prevention and management of gestational diabetes mellitus. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 2];2(4):199–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.11.004>
 14. Laafira A, White SW, Griffin CJ, Graham D. Impact of the new IADPSG gestational diabetes diagnostic criteria on pregnancy outcomes in Western Australia. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2019 Dec 2];56(1):36–41. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajo.12394>
 15. Soli C, Fabricio G, Wilfrido L, Castillo P, Yuen Chong V, Miranda O, et al. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo (pregestacional y gestacional) [Internet]. Ecuador M de SP del, editor. 2014 [cited 2019 Dec 5]. Available from: www.salud.gob.ec
 16. Houlden RL, Sherifali DR, Rabi D, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines of Canada. *Can J Diabetes* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 6];42. Available from: <http://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf>
 17. Diehl K, Schneider S, Bock C, Maul H, Kleinwechter H, Görig T. German gynecologists’ experience with a universal screening for gestational diabetes mellitus in daily practice: A qualitative study. *J Turkish Ger Gynecol Assoc* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 2];17(1):10–5. Available from: www.jtgga.org
 18. Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, Groten T, Hummel S, Hösl I, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM)-Diagnosis, Treatment and Follow-Up Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 2];78(12):1219–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301211/?report=reader>
 19. McCulloch D, Robertson P. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *UptoDate* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Mar 3]; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=diabetes mellitus pathophysiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=diabetes+mellitus+pathophysiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
 20. Padayachee C. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 2];6(8):1033. Available from: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.1033>
 21. Utz B, Delamou A, Belaid L, De Brouwere V. Detection and Management of Diabetes during Pregnancy in Low Resource Settings: Insights into Past and Present Clinical Practices. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 2];2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3217098>
 22. Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse Pregnancy

- Outcome follow-up study (HAPO FUS): Maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 2];42(3):372–80. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
23. Kennelly MA, Mcauliffe FM. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: An update of recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2019 Dec 2];202:92–8. Available from: <https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S0301211516301221?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0301211516301221%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fwww.mendeley.com%2Fcatalogue%2Fprediction-prevention-gestat>
24. Bhatia M, Mackillop L, Bartlett K, Loerup L, Kenworthy Y, Levy J, et al. Clinical Implications of the NICE 2015 Criteria for Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med* [Internet]. 2018 Oct 22 [cited 2019 Dec 2];7(10):376. Available from: <http://www.mdpi.com/2077-0383/7/10/376>
25. Caughey A, Turrentine M. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Mar 4];131(2):406–8. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2018/02000/ACOG_Practice_Bulletin_No__190__Gestational.37.aspx
26. Mackillop LH, Bartlett K, Birks J, Farmer AJ, Gibson OJ, Kevat DA, et al. Trial protocol to compare the efficacy of a smartphone-based blood glucose management system with standard clinic care in the gestational diabetic population. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 2];6(3). Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/3/e009702>
27. Ann Albright, PhD, RD; Pamela Allweiss, MD, MPH; Barbara J. Anderson P et. al. Summary of revisions: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 2];42:S4–6. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-srev01>
28. National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. National Institute for Health and Care Excellence (2015): Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NG3). NICE Guidel [NG3] [Internet]. 2015;63(2008):42. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-51038446021>
29. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey M-A, Philpot B, Oats J, et al. Socio-Cultural Disparities in GDM Burden Differ by Maternal Age at First Delivery. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 5]; Available from: <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.1274027.The>
30. Berger H, Gagnon R, Sermer M, Basso M, Bos H, Brown RN, et al. Diabetes in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 2];38(7):667-679.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.04.002>
31. Daley B, Hitman G, Fenton N, Mclachlan S. Assessment of the methodological quality of local clinical practice guidelines on the identification and management of gestational diabetes. *BMJ Open* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 2];9(6). Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
32. Li-zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, Shu-bin H, Zi-lian W, Adrian Sandra D, et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2019 May 5 [cited 2019 Dec 2];9(5):e023014. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
33. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context* [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 2];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509429/pdf/dic-4-212282.pdf>
-

Efectividad del balón de compresión intrauterino en hemorragia posparto. Hospital Provincial Docente de Riobamba - Octubre 2015 a Septiembre 2016

(Effectiveness of the intrauterine compression balloon in postpartum hemorrhage. Hospital Provincial Docente de Riobamba - October 2015 to September 2016)

Lino Arturo Rojas Pérez*(1), Lino Arturo Rojas Cruz², María Daniela Villagómez Vega², Augusto Ernesto Rojas Cruz²⁻³, Andrés Eduardo Rojas Cruz²

1-2Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

2ProSalud Medical Center, Jacinto Gonzales 1951 y Rey Cacha, Código postal 060101, Riobamba, Ecuador.

3Centro de Salud de Chocaví, Zona 3, Distrito Guano- Penipe, Ministerio de Salud Pública, Chocaví, Código postal 060504, Guano, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador, linoarojas@hotmail.com

RESUMEN

Introducción. La hemorragia posparto es la pérdida sanguínea mayor de 500 mL luego de un parto normal o más de 1000 mL luego de una cesárea, o cualquier sangrado posparto independientemente de la cantidad que cause inestabilidad hemodinámica. El riego sanguíneo uterino en un embarazo a término es de aproximadamente 500 a 700 mL por minuto por tal motivo, una paciente que presente esta complicación, en pocos minutos puede quedar exangüe y comprometer su vida. Objetivo. Determinar la eficacia del balón de compresión intrauterino en el manejo de la hemorragia posparto por hipotonía o atonía uterina, en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba de Octubre del 2015 a septiembre del 2016. Metodología. Se analizó la efectividad del uso del balón de compresión intrauterina luego del fracaso del manejo farmacológico y se aplicó la evaluación estadística para determinar la eficacia de este método para el manejo de esta patología. Resultados. Se colocó en 23 pacientes que presentaron hemorragia posparto por hipotonía o atonía uterina, y se tuvo una efectividad del 94.4 por ciento luego de un parto vaginal y del 80% luego de una cesárea. Reafirmando que es una excelente opción en el manejo de este tipo de complicaciones. Conclusiones. La hemorragia posparto es la segunda causa de muerte materna a nivel nacional, el accionar técnico y oportuno ayudará a disminuir la morbilidad materna que puede presentar esta patología; la utilización del balón de compresión hidrostático intrauterino es una excelente alternativa previo al manejo quirúrgico de esta patología.

Palabras clave: hemorragia posparto, hemorragia uterina, taponamiento uterino con balón.

ABSTRACT

Introduction. Postpartum hemorrhage is blood loss greater than 500 mL after a normal delivery or more than 1000 mL after a cesarean section, or any postpartum bleeding regardless of the amount causing hemodynamic instability. The uterine blood flow in a term pregnancy is approximately 500 to 700 mL per minute, for this reason, a patient who presents this complication, in a few minutes, can be drained and compromise her life. Objective. To determine the efficacy of the intrauterine compression balloon in the management of postpartum hemorrhage due to hypotonia or uterine atony, at the General Teaching Provincial Hospital of Riobamba from October 2015 to September 2016. Methodology. The effectiveness of the use of the intrauterine compression balloon after the failure of pharmacological management was analyzed and statistical evaluation was applied to determine the efficacy of this method for the management of this pathology. Results. It was placed in 23 patients who presented postpartum hemorrhage due to hypotonia or uterine atony, and it had an effectiveness of 94.4 percent after a vaginal delivery and 80% after a cesarean section. Reaffirming that it is an excellent option in the management of this type of complications. Conclusions. Postpartum hemorrhage is the second cause of maternal death nationwide, technical and timely action will help reduce maternal morbidity and mortality that this pathology can present; the use of the intrauterine hydrostatic compression balloon is an excellent alternative prior to the surgical management of this pathology.

Keywords: postpartum hemorrhage, uterine bleeding, uterine tamponade with balloon.

1. Introducción

La hemorragia posparto (HPP) es la segunda causa de muerte materna a nivel nacional,(1) y una de las principales causas de muerte materna a nivel mundial,(2–4) y se la define como la presencia de sangrado de una cantidad mayor a 500 ml posteriormente a un parto normal o una cantidad mayor a 1000 ml posteriormente a una cesárea, (1,5–7) o cualquier sangrado independientemente de la cantidad que pueda causar inestabilidad hemodinámica en la paciente.(1,8)

Se clasifica en primaria o temprana si se produce dentro de las primeras 24 horas luego del parto; y en secundaria o tardía si se produce luego de las 24 horas hasta las 12 semanas del posparto.(9) Además, cualquier sangrado que supera los valores esperados y llega a producir tanto signos como síntomas característicos de hipovolemia.(9–12) Con relación a la hemorragia posparto primaria la principal causa es la alteración del tono uterino como la hipotonía o atonía uterina que es la falta de contracción del miometrio produciendo flacidez del útero con la consiguiente pérdida sanguínea que puede ser tan importante que puede comprometer la vida de la paciente. Se considera una emergencia obstétrica(13–15) y lo más importante dentro del manejo es reconocer a tiempo la hemorragia activa excesiva para evitar que sea potencialmente mortal, es primordial identificar la causa del sangrado e iniciar a tiempo la intervención adecuada.(13)

Dentro del manejo de la hipotonía o atonía uterina como principales causas de HPP está el uso de medicamentos retractores uterinos y cuando no es posible corregir este problema con esos medicamentos se puede realizar el clampeo de las arterias uterinas por vía vaginal y si persiste el sangrado se puede realizar un taponamiento uterino con un balón de compresión hidrostático que actuará ocluyendo las arterias espiraladas abiertas y disminuirá el sangrado existente previo a la decisión del manejo quirúrgico de esta patología.(8) Se realizó una investigación sobre la efectividad de la colocación del balón de compresión intrauterino hidrostático en casos de atonía o hipotonía uterina desde octubre de 2015 a septiembre 2016 en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba.

2. Metodología.

En la presente investigación se realizó un estudio no experimental, descriptivo, transversal, prospectivo de la efectividad de la colocación del balón de compresión intrauterino hidrostático como método para corregir la hemorragia posparto en casos de atonía o hipotonía uterina posparto o pos cesárea de octubre 2015 a septiembre 2016 en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba.

3. Resultados

En número de nacimientos que se produjeron en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba entre octubre del 2015 a septiembre del 2016 fueron 3654, de los cuales 2485 nacimientos que representan el 68% fueron por parto normal y 1169 nacimientos que representan el 32% fueron por cesárea. (gráfico 1)

De los 3654 nacimientos, 63 casos que representan el 1.7% se complicaron con hemorragia posparto, de los cuales 18 nacimientos que representan el 78% de las hemorragias posparto fueron por parto normal y 5 nacimientos que representan el 22% de estas hemorragias fueron por cesárea. (gráfico 2)

Dentro de las causas de hemorragia posparto tenemos por alteración del tono uterino 43 casos que representa el 68.3%, por trauma 14 casos que representa el 22.2%, por retención de tejido placentario o membranas corioamnióticas 6 casos que representan el 9.5% y por trastornos de la coagulación 1 caso que representa el 1.58%. (gráfico 3)

De los 63 nacimientos que se complicaron con hemorragia posparto a 23 pacientes que representan el 36.5% se les colocó un balón de compresión intrauterino hidrostático, y de estos 18 pacientes que representan el 78% eran por parto vaginal y 5 pacientes que representan el 22% eran posterior a una cesárea. (gráfico 4)

De acuerdo a la edad cronológica de las pacientes, la mayoría a quién se le colocó el balón de compresión intrauterino hidrostático estaban entre los 20 a 24 años con 6 casos, que representan el 26% de todos los casos, le sigue en incidencia pacientes entre 25 a 29 años con 5 casos que representan el 22% y la menor incidencia se presentó en menores de 15 años con 1 caso que representa el 4%. (gráfico 5)

De acuerdo a la edad gestacional al nacimiento, 20 casos que representan el 80% de las HPP y a quienes se colocó el balón de compresión intrauterino hidrostático tenía un embarazo a término entre 37 a 41 6/7 semanas de gestación.

El promedio de sangrado medido con fundas retrosacales que son dispositivos que recolectan la sangre luego de un parto normal o por estimación subjetiva del personal médico es de 1157 mL, con un máximo de 2700 mL y un mínimo de 600 mL.

La efectividad del uso del balón de compresión intrauterino hidrostático que se colocó luego de un parto normal fueron 17 casos que representa el 94.4%, y luego de una cesárea fueron 4 casos que representan el 80% de efectividad. (gráfico 6)

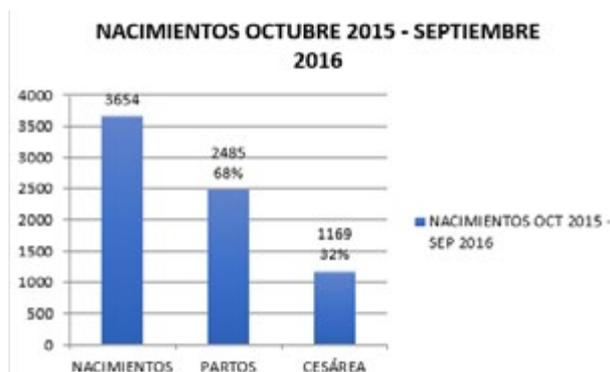


Gráfico 1: total de nacimientos en el HPGDR de octubre 2015 a septiembre 2016 y número y porcentaje de partos normales y por cesárea



Gráfico 2: número y porcentaje de partos que se complicaron con HPP, en el HPGDR de octubre 2015 a septiembre 2016

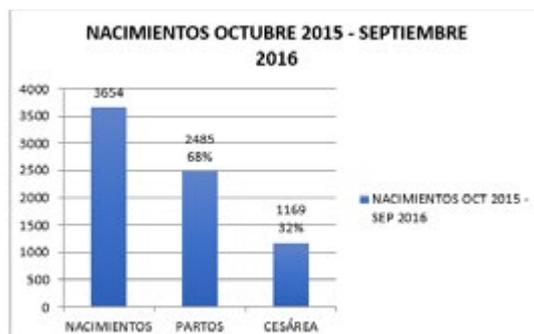


Gráfico 3: Causas de HPP, en el HPGDR de octubre 2015 a septiembre 2016

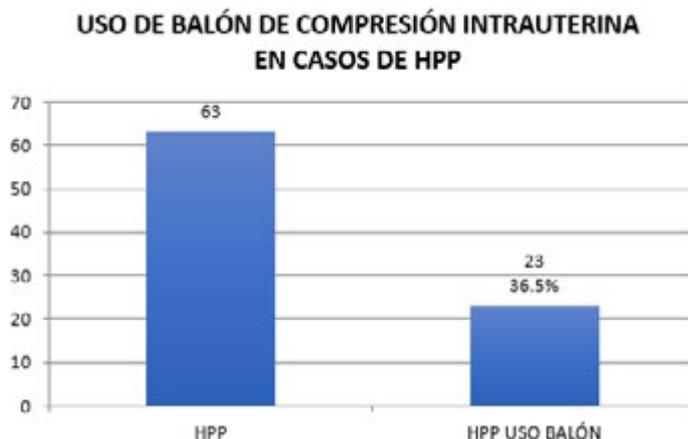


Gráfico 4: Colocación del balón de compresión intrauterino hidrostático, en el HPGDR de octubre 2015 a septiembre 2016

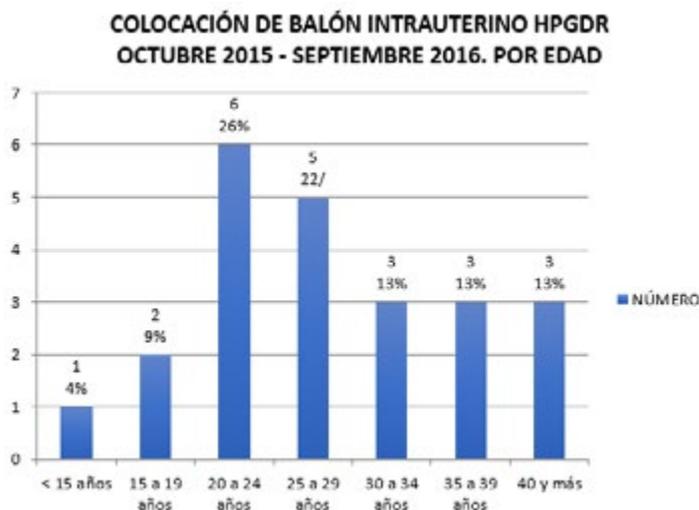


Gráfico 5: Colocación del balón de compresión intrauterino hidrostático de acuerdo a la edad cronológica de pacientes, en el HPGDR de octubre 2015 a septiembre 2016

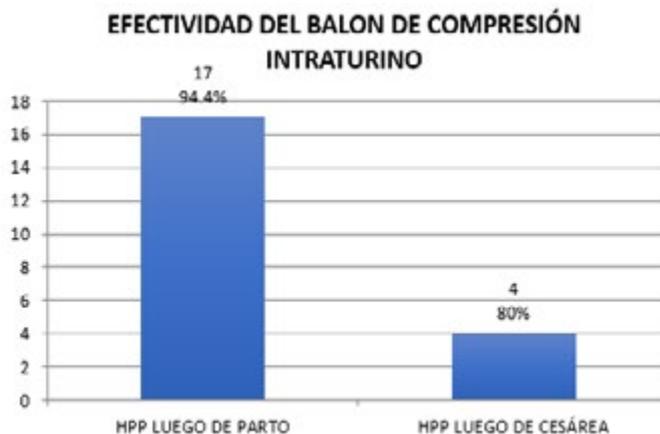


Gráfico 6: Efectividad del balón de compresión intrauterino hidrostático, en el HPGDR de octubre 2015 a septiembre 2016

4. Discusión

La hemorragia posparto (HPP) es conocida como una emergencia obstétrica que puede producirse posterior a la atención de un parto vaginal o a un parto por cesárea, y dependiendo de su causa se puede realizar múltiples intervenciones médicas y quirúrgicas que pueden ser muy eficaces para su manejo. Lo más importante es saber reconocer de manera temprana el sangrado excesivo para evitar que sea potencialmente mortal, además se debe identificar la causa de base del sangrado e iniciar el manejo oportuno.(16,17)

La HPP primaria, es conocida como inmediata o precoz, la cual se presenta en las primeras 24 horas luego del parto y su principal causa es la atonía uterina, que es la incapacidad del útero para contraerse luego de un parto.(1,6,7)

La incidencia de HPP aproximadamente varía del 1 al 5 por ciento de todos los partos.(10) En el estudio realizado en esta investigación representa el 1.7% que está dentro del rango mencionado a nivel mundial.

El riesgo de presentar una HPP después de un parto es elevado, lo cual se puede producir por un aumento del flujo sanguíneo de la arteria uterina que al final del embarazo puede llegar a ser aproximadamente de un 15% del gasto cardíaco total que representa de unos 500 a 700 ml / min.(10) Por lo tanto, una paciente que presente esta complicación si no es manejada adecuadamente, en poco tiempo puede presentar un choque hipovolémico y aumentar la morbimortalidad.

La alteración de los signos vitales como la disminución de la tensión arterial comúnmente no se presenta hasta que se produce una pérdida de alrededor del 25% de la volemia corporal total (mayor o igual a 1500ml en el embarazo), posterior a esta cantidad puede aparecer signos bajos la tensión arterial y un aumento la frecuencia cardíaca por minuto.(10)

El manejo adecuado de la HPP es dependiente de la cantidad de volemia perdida y su estabilidad hemodinámica.(18)

Cuando la causa es la atonía uterina y si luego de la administración de retractores uterinos como la oxitocina, misoprostol, metilergonovina, entre otros no da resultado, una medida eficaz es la colocación del balón de compresión intrauterino hidrostático.

El manejo precoz realizado con un taponamiento uterino con el balón de compresión hidrostático es una intervención que puede llegar a salvar vidas.(19–21)

El taponamiento intrauterino realizado con balón se lo puede llegar a realizar en el caso de que los fármacos uterotónicos y la compresión uterina bimanual no logran controlar el sangrado de manera eficaz.(22) El uso del balón de compresión hidrostático se lo realiza antes de recurrir a procedimientos quirúrgicos más invasivos que llegan requerir laparotomía.(17,19)

Existe diferentes tipos de dispositivos intrauterinos que se pueden utilizar como balones de compresión hidrostática.

Balón de compresión intrauterina de Bakri: es un dispositivo intrauterino compuesto de silicona y es el primer sistema diseñado específicamente para el manejo de la hemorragia posparto,(23) la cantidad de líquido recomendada para producir la presión hidrostática interna es de 300 a 500 mL.(19,24) El globo de silicona colapsado se introduce en el útero y este se llena de líquido, preferiblemente normotérmico y el balón se adapta a la cavidad uterina para taponar el sangrado uterino usando la presión hidrostática generada por el líquido que se administró al balón.

BT-Cath: es un dispositivo de silicona con una forma de pera invertida que sirve para que se adapte a la forma de la cavidad uterina, la cantidad de líquido recomendada para producir la presión hidrostática interna es de 500 mL.(19)

Sistema de taponamiento uterino completo: es un sistema de doble balón de poliuretano, el un balón se coloca dentro del útero y su llenado es con 750 mL y otro balón se coloca en vagina y se llena con 300 mL.(19)

Otros dispositivos que se han utilizado para el taponamiento uterino utilizando presión hidrostática son:

Tubo Sengstaken-Blakemore que se utiliza generalmente para el tratamiento de las varices esofágicas sangrantes.(25)

Sonda vesical de Foley que se utiliza generalmente para drenaje vesical, pero se ha colocado dentro del útero individual o múltiple(26)

Globo urológico de Rusch que se utiliza para estiramiento de la vejiga.(25)

Sonda vesical de Foley a la cual en su extremo medio y distal se anuda un condón con hilo de sutura para evitar que escape el líquido que se administrará, la recomendación es que se llene el preservativo con 500 mL. de líquido, el condón adopta la forma de la cavidad uterina y por presión hidrostática generada por el líquido se ocluye los vasos sangrantes y se corrige la hemorragia posparto.(20,27,28)

Colocación de un guante quirúrgico en lo posible No 8 que se anuda a una sonda de Foley y se introduce dentro de la cavidad uterina, se llena con líquido máximo hasta 500 mL.(25)

El Hospital Provincial General Docente de Riobamba (HPGDR), es un hospital de segundo nivel de atención que pertenece al Ministerio de Salud Pública (MSP), está ubicado en la ciudad de Riobamba, provincia de Chimborazo, es un hospital de referencia tanto provincial como zonal, principalmente de la zona 3 del país, al que pertenecen las provincias de Chimborazo, Tungurahua, Cotopaxi y Pastaza.

El trabajo de investigación que se realizó, cuyo objetivo fue determinar la efectividad de la utilización del balón intrauterino en casos de hemorragia posparto por atonía o hipotonía uterina en el Hospital Provincial General Docente de Riobamba de Octubre del 2015 a Septiembre del 2016, se utilizó como dispositivo de taponamiento intrauterino un preservativo que se fijó a una sonda de Foley No 16 con un hilo de sutura, generalmente poliglactina del número 0.(22) y se administró 500 mL de solución salina normal a este dispositivo.

El mecanismo de acción de estos dispositivos intrauterinos es provocar una presión hidrostática dentro del útero generada por la administración del líquido infundido al dispositivo(19) y así provocar oclusión de los vasos sanguíneos espiralados que por falta de contracción del músculo uterino por la atonía o hipotonía uterina provocan el sangrado.

Esta presión hidrostática puede o no ser superior a la tensión arterial sistémica(29,30). El objetivo es reducir el flujo sanguíneo y facilitar la hemostasia por la compresión de los vasos sanguíneos.(19)

Pero, si el sangrado persiste a pesar de la colocación del dispositivo de taponamiento intrauterino, se deben realizar procedimientos oportunos para un tratamiento definitivo, que puede incluir la necesidad de embolización arterial o una intervención quirúrgica por laparotomía. (19)

El balón de compresión intrauterino hidrostático que se utilizó en esta investigación se elaboró con un preservativo anudado con hilo de sutura una sonda de Foley No16 y se administró 500 mL de solución salina normal a través de un equipo de venoclisis y utilizando un infusor o tensiómetro para la aumentar la perfusión hacia el preservativo y lograr la compresión hidrostática para corregir la HPP.

Técnica.

- Preparación del balón de compresión intrauterino hidrostático
- Colocación de una sonda de Foley vesical para vaciar vejiga y como soporte para determinar la diuresis de la paciente.
- Antibiótico profilaxis, generalmente se utilizó cefazolina 2 g intravenoso antes del procedimiento y posteriormente 1 g intravenoso cada 8 horas por 24 horas.(19)
- Asepsia y antisepsia perineal, vulvar, vaginal y cervical con yodopovidona
- Colocación de valva vaginal posterior y pinzamiento del cérvix, labio anterior
- Colocación del balón de compresión intrauterino hidrostático
- Mantener el goteo de oxitocina durante el tiempo que se mantenga colocado el balón de compresión intrauterino.
- El balón se mantiene hasta por 24 horas y cuando se va a retirar se descomprime 100 mL. cada 30 minutos.

No existen ensayos aleatorios que evalúen el uso de estos dispositivos ni comparen su efectividad de manera adecuada, pero las tasas de éxito del balón intrauterino reportada en diferentes estudios para controlar la HPP, oscilan entre 90 a 100 por ciento después del parto vaginal y del 20 y 65 por ciento después del parto por cesárea. (19) La cual es similar a la encontrada en la investigación realizada en el HPGDR que fue del 94.4% luego de un parto normal y del 80% luego de una cesárea.

5. Conclusiones

La preparación del balón de compresión intrauterino utilizando un preservativo y una sonda de Foley es fácil de realizar.

Es una de las principales alternativas para el manejo de la HPP, principalmente por atonía o hipotonía uterina, luego de la utilización de medicamentos retractores uterinos y si estos no han sido efectivos, y previo la probable solución quirúrgica por laparotomía de este cuadro clínico.

La efectividad encontrada en este estudio es muy similar a la encontrada en otros estudios realizados.

Se debe dentro de la formación médica profesional capacitar a los estudiantes y profesionales de la salud sobre la preparación de este dispositivo y se debe dar entrenamiento en la utilización del mismo en caso de HPP

Agradecimientos

Agradezco a todos los autores de este trabajo que han colaborado eficientemente en esta investigación que tiene como base determinar la efectividad del uso del balón de compresión intrauterino en casos de HPP en el periodo de octubre de 2015 a septiembre 2016 en el HPGDR, también a la Facultad de Salud Pública y a la Carrera de Medicina de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por realizar este congreso y publicar esta investigación que es una fuente de información adecuada que nos permite actualizarnos y compartir conocimientos e investigaciones para realizar de una mejor manera nuestro quehacer médico.

Conflicto de intereses.

Los autores declaran que no existen.

Limitación de Responsabilidad.

Los puntos de vista realizados y mostrados en este trabajo de investigación son de responsabilidad de los autores quienes han realizado la investigación, sin ningún cargo a responsabilidad de la institución en la que laboran los autores.

Fuentes de apoyo.

Los autores declaramos que las fuentes de apoyo y financiación que permitieron realizar esta investigación son propios.

Referencias bibliográficas

1. León W, Villamarín S, Velasco S, González F, Aguinaga G. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la hemorragia posparto. Guía de Práctica Clínica. [Internet]. Quito: MSP; 2013. 1–32 p. Available from: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/Guía-de-hemorragia-posparto.pdf>
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2020 Jan 30];367(9516):1066–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606683979>
3. Francois KE, Foley MR. Hemorragia preparto y posparto. In: *Obstetricia Embarazos normales y de riesgo* [Internet]. Séptima. Elsevier; 2019 [cited 2019 Aug 10]. Available from: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B978849113358200018X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
4. Belfort M. Overview of postpartum hemorrhage [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2020 Aug 3]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage/print?search=hemorragia posparto&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage/print?search=hemorragia%20posparto&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

5. Belfort M. Overview of postpartum hemorrhage. UpToDate- Descr Gen hemorragia posparto [Internet]. 2015;1. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage?search=atonia uterina&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage?search=atonia+uterina&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1)
6. Guía de hemorragia posparto. Código Rojo [Internet]. Secretaría Distrital de Salud. Bogotá; 2014. 1–18 p. Available from: [http://www.saludcapital.gov.co/DDS/Publicaciones/Guia Maternidad-Codigo Rojo_7A.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/DDS/Publicaciones/Guia+Maternidad-Codigo+Rojo_7A.pdf)
7. Resendiz F, Castillo D, Orozco F, González D, Bautista B, García J, et al. Diagnóstico y tratamiento del choque hemorrágico en Obstetricia. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. [Internet]. México: CENETEC; 2017 [cited 2018 Apr 29]. Available from: www.cenetec.salud.gob.mx
8. López N, Pérez Á, De la Torre T, Nieves R, Rodríguez J, Tovar V, et al. Prevención y Manejo de la Hemorragia Postparto en el primero, segundo y tercer nivel de atención. Resumen de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica [Internet]. Secretaría de Salud CENETEC. México; 2018. Available from: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-103-08/ER.pdf>
9. Postpartum Hemorrhage. ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists. Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Am Coll Obstet Gynecol [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 29];130(76). Available from: <https://www.acog.org/-/media/Practice-Bulletins/Committee-on-Practice-Bulletins----Obstetrics/pb183.pdf?dmc=1&ts=20180430T0152587071>
10. Belfort M. Overview of postpartum hemorrhage. UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2018 Apr 29]; Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201405000-00013>
11. Menard K, Main E, Currigan S. Executive Summary of the reVITALize Initiative. Obstet Gynecol [Internet]. 2014;129(4):603–7. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201704000-00002>
12. Berens P. Overview of the postpartum period: Physiology, complications, and maternal care [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 May 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-postpartum-period-physiology-complications-and-maternal-care/print?search=hemorragia posparto&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-postpartum-period-physiology-complications-and-maternal-care/print?search=hemorragia+posparto&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5)
13. Belfort M. Postpartum hemorrhage: Medical and minimally invasive management [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 May 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/postpartum-hemorrhage-medical-and-minimally-invasive-management/print?search=hemorragia posparto&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/postpartum-hemorrhage-medical-and-minimally-invasive-management/print?search=hemorragia+posparto&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
14. Belfort M. Postpartum hemorrhage: Management approaches requiring laparotomy [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 May 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/postpartum-hemorrhage-management-approaches-requiring-laparotomy/print?search=hemorragia posparto&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/postpartum-hemorrhage-management-approaches-requiring-laparotomy/print?search=hemorragia+posparto&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)
15. Belfort M. Summary of postpartum hemorrhage. UpToDate. 2017;1–29.
16. Belfort M. Postpartum hemorrhage: Medical and minimally invasive management [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Mar 31]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/postpartum-hemorrhage-medical-and-minimally-invasive-management/print?sectionName=Transfuse red blood cells, platelets, plasma&search=hemorragia post parto&topicRef=6710&anchor=H7&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/postpartum-hemorrhage-medical-and-minimally-invasive-management/print?sectionName=Transfuse+red+blood+cells,+platelets,+plasma&search=hemorragia+post+parto&topicRef=6710&anchor=H7&source=see_link)
17. Belfort M. Management of postpartum hemorrhage in vaginal delivery. UpToDate. 2015.
18. Belfort M. Management of postpartum hemorrhage in vaginal delivery. UpToDate. 2017;
19. Tolosa J, Bakri Y, Arulkumaran S. Intrauterine balloon tamponade for control of postpartum hemorrhage [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 May 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-balloon-tamponade-for-control-of-postpartum-hemorrhage/print?search=hemorragia posparto&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-balloon-tamponade-for-control-of-postpartum-hemorrhage/print?search=hemorragia+posparto&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)
20. Tindell K, Garfinkel R, Abu-Haydar E, Ahn R, Burke T, Conn K, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage in resource-poor settings: a systematic review. BJOG An Int J Obstet Gynaecol [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2020 Jan 30];120(1):5–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471->

0528.2012.03454.x

21. Belfort M. Postpartum hemorrhage: Medical and minimally invasive management [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2020 Aug 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/postpartum-hemorrhage-medical-and-minimally-invasive-management/print?search=hemorragia_posparto&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
22. Calle J, Ríos P, Yuen Chon V, Rojas L, Rivadeneira J, Pareja C. Score MAMÁ y claves obstétricas. Protocolo. Primera Ed. Quito: Gerencia Institucional de Implementación de Disminución Mortalidad Materna. Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2017.
23. Bakri Y. Balloon device for control of obstetrical bleeding. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 1999;86(S84).
24. Kaya B, Tuten A, Daglar K, Misirlioglu M, Polat M, Yildirim Y, et al. Balloon tamponade for the management of postpartum uterine hemorrhage. *J Perinat Med [Internet].* 2014 Nov 1 [cited 2020 Jan 31];42(6):745–53. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2014.42.issue-6/jpm-2013-0336/jpm-2013-0336.xml>
25. Bakri Y, Arulkumaran S. Intrauterine balloon tamponade for the control of postpartum haemorrhage. UpToDate. 2015.
26. Rathore AM, Gupta S, Manaktala U, Gupta S, Dubey C, Khan M. Uterine tamponade using condom catheter balloon in the management of non-traumatic postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res [Internet].* 2012 Sep [cited 2020 Jan 31];38(9):1162–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2011.01843.x>
27. Thapa K, Malla B, Pandey S, Amatya S. Intrauterine condom tamponade in management of post partum haemorrhage. *J Nepal Health Res Counc [Internet].* 2010 Apr [cited 2020 Jan 31];8(1):19–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879008>
28. Akhter S, Begum MR, Kabir Z, Rashid M, Laila TR, Zabeen F. Use of a condom to control massive postpartum hemorrhage. *MedGenMed [Internet].* 2003 Sep 11 [cited 2020 Jan 31];5(3):38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14600674>
29. Anger HA, Dabash R, Durocher J, Hassanein N, Ononge S, Frye LJ, et al. The effectiveness and safety of introducing condom-catheter uterine balloon tamponade for postpartum haemorrhage at secondary level hospitals in Uganda, Egypt and Senegal: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *BJOG [Internet].* 2019 [cited 2020 Jan 31];126(13):1612–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31410966>
30. Kong C, To W. Intraluminal pressure of uterine balloon tamponade in the management of severe post-partum hemorrhage. *J Obs Gynaecol Res.* 2018;

Tratamiento de la sepsis en el embarazo, parto y puerperio, actualización de acuerdo a la nueva evidencia

(Treatment of sepsis in pregnancy, childbirth and the puerperium, update according to new evidence)

Lino Arturo Rojas Pérez*(1-2), Lino Arturo Rojas Cruz2, María Daniela Villagómez Vega2, Augusto Ernesto Rojas Cruz2, Andrés Eduardo Rojas Cruz2

1Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

2ProSalud Medical Center, Jacinto Gonzales 1951 y Rey Cacha, Código postal 060101, Riobamba, Ecuador.

*Correspondencia: Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador, linoarojas@hotmail.com

RESUMEN

Introducción. La sepsis es una patología que se presenta por un proceso infeccioso grave que puede llevar a la muerte, se caracteriza por alteraciones orgánicas y bioquímicas que determinan una respuesta exagerada del organismo a la infección. Este proceso infeccioso puede iniciarse en cualquier sitio del cuerpo, provocar posteriormente bacteriemia, invasión sistémica a través de la sangre, causando falla de múltiples órganos, y pudiendo inclusive llevar al fallecimiento de la persona. Objetivo. El objetivo de este trabajo es describir el manejo de esta patología, de acuerdo a la mejor evidencia y sobre todo actualizada. Metodología. Se ha utilizado bibliotecas virtuales y buscadores de información científica para encontrar la mejor evidencia disponible y más actualizada, y que cumplan los criterios de inclusión propuestos, en este proceso investigativo se utilizó evidencias y recomendaciones con un alto nivel y respaldo científico en idioma inglés o español de los últimos años. Resultados. Se evaluaron 36 artículos científicos como guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, entre otros, que describe en forma protocolizada el manejo más actual. Discusión. La sepsis como patología aumenta la morbimortalidad materna y perinatal y representa la tercera causa de muerte materna a nivel mundial y a nivel nacional conocer su manejo adecuado ayudará a mejorar su pronóstico y su recuperación. Conclusiones. Debido que las complicaciones de la sepsis pueden producir falla multiorgánica que comprometerá la salud materna y perinatal, es fundamental el conocimiento del manejo actualizado de esta patología.

Palabras clave: sepsis, choque séptico, infección.

ABSTRACT

Introduction. Sepsis is a pathology that occurs due to a serious infectious process that can lead to death. It is characterized by organic and biochemical changes that determine an exaggerated response of the organism to infection. This infectious process can start anywhere in the body, subsequently causing bacteremia, systemic invasion through the blood, causing failure of multiple organs, and may even lead to the death of the person. Objective. The objective of this work is to describe the management of this pathology, according to the best evidence and above all updated. Methodology. Virtual libraries and scientific information search engines have been used to find the best available and most up-to-date evidence, and to meet the proposed inclusion criteria, in this research process, evidence and recommendations with a high level and scientific support in English or Spanish were used. of the last years. Results. 36 scientific articles were evaluated, such as clinical practice guides, systematic reviews, meta-analyzes, clinical trials, among others, which describes the most current management in a protocolized way. Discussion. Sepsis as a pathology increases maternal and perinatal morbidity and mortality and represents the third cause of maternal death worldwide and at the national level, knowing its proper management will help improve your prognosis and recovery. Conclusions. Since the complications of sepsis can produce multi-organ failure that will compromise maternal and perinatal health, knowledge of the updated management of this pathology is essential.

Keywords: sepsis, septic shock, infection.

1. Introducción

La sepsis es una complicación grave que se produce luego de un proceso infeccioso que puede iniciarse en cualquier sitio del organismo y que por vía sanguínea puede diseminarse a otros órganos pudiendo causar falla de los mismos y choque séptico que puede llevar a la muerte. Es una respuesta exagerada del organismo ante un proceso infeccioso.

Esta complicación médica pone en riesgo la vida de una persona, y en el embarazo sobre todo aumenta la morbimortalidad materna, perinatal y neonatal, por lo tanto, es fundamental el conocimiento más actual sobre su evaluación, diagnóstico y manejo debido que la sepsis es una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

El objetivo de esta investigación es describir el manejo y sobre todo más actualizado de esta patología, de acuerdo a la mejor evidencia.

La pregunta que se utilizó para la búsqueda de la información en esta investigación es:

¿Cuál es el mejor tratamiento de la sepsis?

¿Cuál es el tratamiento más actualizado de la sepsis en el embarazo?

2. Metodología.

Este trabajo de investigación científica se sustenta en la mejor evidencia disponible y actualizada del tratamiento de la sepsis en el embarazo, parto y puerperio, se tomó como base guías de práctica clínica y artículos científicos en idioma inglés o español de los últimos años.

Se realizó la búsqueda de la bibliografía en idioma inglés y español de los últimos cinco años en diferentes bibliotecas virtuales: Elsevier, Scopus, Cochane, BVS, ScienceDirec, así como buscadores de información científica: UptoDate, Mendeley, Web of science, Google Scholar, sobre sepsis y sepsis en el embarazo, utilizando como palabras clave: sepsis, embarazo o pregnancy, managment. Y de los resultados obtenidos se seleccionó la bibliografía científica de más alta calidad: guías de práctica clínica, metaanálisis, revisiones bibliográficas, ensayos clínicos. Se ha seleccionado la bibliografía científica que presente los siguientes criterios de inclusión: estado del arte de los últimos cinco años (2015-2020), que presenten alta calidad de evidencia científica, que los autores no presenten conflictos de interés. Se ha descartado cualquier bibliografía científica que presentó cualquiera de estos criterios de exclusión: estado del arte anterior a cinco años (<2015), que presenten baja calidad de evidencia científica. Se evaluaron 36 artículos científicos como revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica, ensayos clínicos, entre otros, todas con un fuerte nivel de evidencia.

3. Resultados de búsqueda bibliográfica

El equipo de trabajo encargado de esta investigación utilizó para la búsqueda de información plataformas virtuales como UpToDate, Pub-Med, The American College of Obstetricians and Gynecologists, Google académico, entre otros, que permitieron encontrar artículos científicos y guías de práctica clínica en idioma inglés o español de los últimos años sobre sepsis, choque séptico infección materna y sobre todo durante el embarazo, parto o puerperio.

4. Discusión

La sepsis se presenta por un proceso infeccioso que desencadena una respuesta exagerada del organismo ante un proceso infeccioso, puede causar falla multiorgánica, choque séptico y comprometer la vida de una persona, se caracteriza por alteraciones orgánicas y bioquímicas que determinan un síndrome clínico que se caracteriza por una inflamación sistémica por infección,(1-10).

Esta complicación médica pone en riesgo la vida de una persona, y es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y la tercera causa de muerte materna a nivel mundial y a nivel nacional.(11,12)

De acuerdo a la nueva definición de sepsis consensuada en el 2016, llamada también Sepsis 3, la sepsis es una patología que se caracteriza por una respuesta exagerada del sistema inmunológico del organismo ante un proceso infeccioso, que produce disfunción o insuficiencia orgánica múltiple.(10,13)

Cierto grupo de pacientes con sepsis pueden presentar choque séptico provocando anomalías circulatorias, metabólicas y celulares que aumentan la mortalidad. Que se caracteriza por hipotensión persistente y un lactato sérico superior a 2 mmol / L (18 mg/dL) a pesar de la reanimación adecuada con líquidos y que requiere el uso de vasopresores para mantener una presión arterial media igual o mayor de 65 mm Hg.(4,14)

Actualmente se eliminó al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como requisito para definir la sepsis, debido a que el mismo puede o no estar presente en procesos infecciosos, y además se eliminó la definición de sepsis grave. Lo que antes se llamaba sepsis grave ahora es la nueva definición de sepsis.(4,14)

La sepsis se inicia desde una infección en cualquier sitio del organismo, que puede complicarse con bacteriemia, posterior sepsis y choque séptico produciendo falla multiorgánica o síndrome de disfunción de órganos múltiples (MODS) y que puede terminar en la muerte.(14) y si está embarazada aumenta la morbimortalidad materna, fetal y neonatal.(15) Pone en riesgo la vida de una persona y es la tercera causa de muerte materna a nivel mundial y a nivel nacional.(11,12)

En el choque séptico se produce una falla circulatoria que amenaza la vida. Estos efectos de inicio pueden ser reversibles, pero rápidamente si no se trata adecuadamente pueden volverse irreversibles, lo que resulta en un fallo multiorgánico y la muerte.(16)

La Sociedad de investigadores de Medicina Crítica Europeo y Norteamericano, conjuntamente con 19 sociedades internacionales especializadas en sepsis en el año 2016, describieron un puntaje para el probable diagnóstico de sepsis fuera de terapia intensiva, denominado quickSOFA (qSOFA) para facilitar la identificación de pacientes con alto riesgo de muerte por sepsis.(5,17–19) Este puntaje es una versión modificada del puntaje de Evaluación Secuencial de Fallo de Órganos relacionado con Sepsis llamado SOFA.(3)

El puntaje qSOFA tiene tres componentes, a cada uno se les asigna un punto:(14,20)

- Frecuencia respiratoria (FR) igual o mayor de 22 por minuto(3,20)
- Presión arterial sistólica (PAS) igual o menor de 100 mm Hg(3,20)
- Cualquier alteración del nivel de consciencia(3,20)

Una puntuación igual o mayor de dos se asocia con probable sepsis fuera de la unidad de cuidados intensivos.(3,20).

En las mujeres embarazadas se produce una serie de cambios fisiológicos que modifican los valores considerados dentro de los parámetros normales fuera del embarazo como el aumento de un 30 al 50 por ciento de volumen plasmático y de un 20 al 30 por ciento de volumen celular, (21) disminuye la resistencia vascular aproximadamente un 35 a un 40 por ciento y aumenta el gasto cardíaco.(22) La presión arterial sistólica disminuye aproximadamente 5 a 10 mm Hg. durante el embarazo y un 15 por ciento de mujeres embarazadas tendrá una presión sistólica menor de 100 mm Hg. dentro de un embarazo normal, (15) por lo tanto, en el embarazo se recomienda diferente puntuación para determinar el quickSOFA, al que se le denomina quickSOFA obstétrico (omqSOFA), que es una modificación del qSOFA que se utiliza en personas no gestantes.(11)

El puntaje omqSOFA tiene tres componentes, a cada uno se les asigna un punto: (11)

- PAS menor o igual a 90 mm Hg.(11)
- FR mayor o igual de 25 por minuto.(11)
- Cualquier alteración del nivel de consciencia.(11)

Una puntuación igual o mayor a dos, se asocia con probable sepsis materna fuera de la unidad de terapia intensiva. (11)

Si se sospecha sepsis aplicando la puntuación omqSOFA se debe confirmar esta patología aplicando la puntuación llamada SOFA obstétrico (omSOFA) que es una variante del SOFA de personas no gestantes, que evalúa la disfunción orgánica. (15) Los parámetros que se evalúan en el omSOFA son los siguientes:

Puntuación	0	1	2
Variable SOFA obstétrico			
Respiración: PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	300 – 400	< 300
Plaquetas	≥ 150 000 / mm ³	100 000 a < 150 000 / mm ³	< 100 000 / mm ³
Bilirrubinas (mg/dL)	≤ 1.17	1.17 – 1.87	> 1.87
Presión arterial media (PAM)	≥ 70 mm Hg.	< 70 mm Hg.	Uso de vasoactivos para mantener la PAM
Nivel de consciencia	Despierto y Alerta	Despierta al estímulo verbal	Despierta solo a estímulo físico o dolor
Creatinina sérica (mg/dL)	< 1.0	1.0 – 1.36	> 1.36

Cuadro 1. SOFA obstétrico, tomado de Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis materna. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica.(23) SOMANZ Guidelines for the Investigation and Management of Sepsis in Pregnancy.(15)

Una puntuación de 2 o más es diagnóstico de sepsis obstétrica.(11)

La escala de omSOFA es muy útil para el diagnóstico de sepsis en la mujer gestante y en el puerperio.(11)

Las principales causa de sepsis en la mujer gestante se dividen en infecciones relacionadas directamente con el embarazo como corioamnionitis, endometritis, aborto séptico, (24) infección abdominal de etiología obstétrica (ej. absceso pélvico); infecciones sin relación con el embarazo como pielonefritis, neumonía, fascitis, infección abdominal de etiología no obstétrica (ej. apendicitis complicada); infecciones nosocomiales como infección de vías urinarias debido a la colocación de sonda vesical, neumonía a consecuencia del uso de ventilador, infección de la herida quirúrgica.(11)

La sepsis representa hasta el 28% de todas las muertes maternas, llegando a ser la tercera causa de muerte materna a nivel mundial y nacional. El diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado disminuye la morbilidad y la mortalidad materna y fetal.(25)

Todas las pacientes con sepsis y choque séptico deben ser internadas en un hospital. Los pacientes con sepsis que responden a una terapia de reanimación adecuada de líquidos y no muestran signos evidentes de hipoperfusión tisular pueden ser ingresados en una unidad hospitalaria general, pero que cuente con personal preparado y capacitado para el manejo de este tipo de casos. Los pacientes que no responden al tratamiento inicial con líquidos y presenten una hipoperfusión tisular se diagnosticará de choque séptico y requieren el ingreso a una unidad de terapia intensiva. (26,27)

Las metas y principios básicos del manejo de la sepsis y el choque séptico incluyen: (1,26)

- Asegurar la vía aérea y corregir la hipoxemia.
- Establecer accesos venosos para la administración temprana de líquidos y antibióticos.
- Identificar y tratar la fuente de infección.
- Mantener una función adecuada del sistema de órganos, e interrumpir la progresión al síndrome de disfunción de múltiples órganos (MODS).

Asegurar la vía aérea. A todos los pacientes con sepsis se les debe suministrar oxígeno suplementario y la oxigenación debe controlarse con oximetría de pulso permanentemente. Cuando existe dificultad respiratoria o para la protección de las vías respiratorias es necesario proceder a la intubación y colocación de ventilación mecánica, debido que la encefalopatía hipóxica puede complicar la sepsis o un choque séptico, afectando el nivel de consciencia y agravar el cuadro clínico.(1)

Establecer el acceso venoso. En pacientes con sepsis y choque séptico es prioritario el establecer un acceso venoso, en lo posible dos vías de gran calibre número 16, tanto para la administración de líquidos para reanimación y para la administración de antibióticos. El acceso venoso periférico puede ser suficiente algunas veces, sobre todo para la

reanimación inicial con líquidos, pero la mayoría necesitará un acceso venoso central en algún momento sobre todo para la administración de vasopresores. Sin embargo, la inserción de un catéter venoso central no debe retrasar la administración de líquidos para la reanimación y la administración de antibióticos. Se puede utilizar un catéter venoso central para infundir líquidos intravenosos, medicamentos (en particular vasopresores) y hemoderivados, así como para extraer sangre para estudios de laboratorio.(26,28)

Reanimación inicial con líquidos. El objetivo fundamental de la reanimación inicial es la rápida restauración de la perfusión tisular y la administración temprana de antibióticos.(1)

La perfusión tisular se logra fundamentalmente mediante la administración de líquidos intravenosos a dosis de 30 ml / kg peso, dentro de las primeras tres horas después de la presentación del cuadro clínico, usualmente se administra cristaloides balanceados como el Lactato de Ringer o solución salina normal.(1,11,26) La terapia con líquidos se debe administrar en bolos de infusión rápida de 500 ml hasta llegar a la dosis total recomendada de 30 ml / kg de peso. La respuesta clínica y hemodinámica y la presencia o ausencia de edema pulmonar deben evaluarse antes y después de cada bolo.(1) Si luego de la dosis total de líquidos persiste la hipotensión o la hipoperfusión tisular, significa que la paciente ya no necesita más líquidos, sino más bien se recomienda en ese caso el uso de vasopresores.(1,11)

En todos los pacientes con sepsis o choque séptico se debe colocar una sonda vesical permanente para vigilar la diuresis horaria que es uno de los marcadores de la perfusión, función renal y del gasto cardiaco; la diuresis normal debe ser igual o mayor de 0.5 mL / kg de peso / hora.(26)

Tratamiento antibiótico. El tratamiento antibiótico debe administrarse para los organismos sospechosos de la infección y responsables de la sepsis, en lo posible dentro de la primera hora de presentación del cuadro clínico.(1) Cuando la administración del antibiótico se retrasa más de una hora, aumenta la morbilidad.(11) Por lo tanto, se debe iniciar empíricamente el tratamiento antibiótico por vía intravenosa, siempre orientado en la probable causa del proceso infeccioso dentro de la primera hora de su diagnóstico. (11,12) Por cada hora de retraso del uso del antibiótico la mortalidad materna aumenta en un ocho por ciento(15)

Se recomienda antes de la administración de los antibióticos tomar muestras para cultivos, pero que esto no retrase el inicio de los mismos.(11)

Dentro de las bacterias principales responsables de la sepsis en obstetricia están el Streptococcus del grupo A (pyogenes), Escherichia coli y Staphylococcus aureus.(29,30)

Existe varios esquemas que se pueden utilizar en casos de sepsis y choque séptico en la mujer gestante o puérpera, dentro de los principales:

- Penicilina intravenoso 5 '000.000 UI administradas cada cuatro horas, asociado a la administración intravenosa de Gentamicina a dosis de 5 mg / kg cada veinte y cuatro horas, asociado a Metronidazol intravenoso 500 mg cada ocho horas.(12,31)
- Ampicilina/sulbactam intravenoso 3gr administrados cada seis horas, asociado a la administración intravenosa de Gentamicina a dosis de 5 mg / kg cada veinte y cuatro horas, asociado a Clindamicina intravenoso 900mg cada ocho horas.(12,31)
- Ceftriaxona intravenoso 1 g administrado cada doce horas, asociado a Metronidazol intravenoso 500 mg cada ocho horas o Clindamicina intravenoso 900 mg cada seis horas.(12,31)
- Piperacilina/tazobactam intravenoso administrada 4.5 g cada seis horas.(12)

La duración del tratamiento antibiótico debe ser de 7 a 10 días.(11) Pero en pacientes neutropénicos, el tratamiento debe continuar hasta que la neutropenia se haya resuelto o el curso de antibióticos planeado esté completo, lo que sea más prolongado.(1)

Se recomienda realizar exámenes de laboratorio dentro de los 45 minutos de la presentación del cuadro clínico, pero estos no deben retrasar la administración de líquidos y antibióticos:

Biometría hemática completa, coagulograma, dímero D, química sanguínea, pruebas de función renal y hepática. El

análisis de estos estudios pueden ayudar a respaldar el diagnóstico, indicar la gravedad de la sepsis y servir de ayuda para seguir la respuesta terapéutica.(1)

Lactato sérico: si es mayor de 2 mmol / L indica una hipoperfusión tisular y agravamiento de su cuadro séptico, es de mucha ayuda para seguir la respuesta terapéutica(32,33)

Gasometría arterial: pueden revelar acidosis, hipoxemia o hipercapnia.(1)

Hemocultivos tanto para aeróbicos y anaeróbicos, de al menos dos sitios diferentes, urocultivo y cultivos de fuentes sospechosas (por ejemplo, esputo, catéter intravascular, fluidos corporales entre otros). Si tiene un catéter vascular central que se sospecha que es la fuente de infección, la sangre debe obtenerse tanto del catéter como de los sitios periféricos.(1)

Estudios radiológicos dirigidos al sitio sospechoso de infección como Rx de tórax, tomografía axial computarizada de tórax, abdomen, entre otros.(1)

Procalcitonina: su determinación no tiene suficiente evidencia en el diagnóstico y manejo de la sepsis, su uso está justificado en el seguimiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad para el desescalado antibiótico. (1) El uso de procalcitonina para guiar la desescalada antimicrobiana en sepsis no produjo ningún beneficio para disminuir la mortalidad.(34)

Si se presenta acidosis metabólica se sugiere el manejo con bicarbonato.(1)

Luego del manejo inicial con líquidos y el uso de antibióticos empíricos se debe investigar e identificar y controlar la fuente de infección, debido que si no se elimina la misma los antibióticos solos no ayudarán a la mejoría clínica.(33)

Si luego de la reanimación con líquidos persiste la hipotensión o si desarrolla edema pulmonar cardiogénico, se debe iniciar vasopresores intravenosos.(1) y la norepinefrina es el de primera elección.(1,11)

Si a pesar del uso de líquidos a dosis adecuadas y el uso de vasopresores, persiste la hipotensión, se recomienda utilizar glucocorticoides.(1) El corticoide que se recomienda en este caso es la hidrocortisona 100 mg por vía intravenosa cada 8 horas por cinco a siete días.(35)

Trombopprofilaxis. Tanto el embarazo y la sepsis son factores de riesgo para el tromboembolismo venoso, por lo tanto,(15) se recomienda trombopprofilaxis mecánica y si no existe contraindicación, también trombopprofilaxis farmacológica, y como medicamento de primera elección la heparina de bajo peso molecular.(11)

Identificación y control de la fuente de infección. Se recomienda identificación y control de la fuente de infección dentro de las primeras seis a doce horas.(1)

Si se presenta sepsis de origen intrauterino independientemente de la edad gestacional se debe considerar la interrupción del embarazo. Se sospecha en casos de fiebre materna asociada a secreción purulenta endocervical, antecedente de ruptura prematura de membranas, taquicardia fetal o materna, o presencia de hipersensibilidad uterina.(11,15) Y en casos de embarazos pretérmino que se va a interrumpir entre las 24 a 36 semanas con 6 días se debe administrar corticoides para maduración pulmonar y disminuir el riesgo de síndrome de membrana hialina, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante.(11,36) La sepsis no es una contraindicación para el uso de corticoides.(15)

Si la sepsis se presenta en embarazos pretérmino y si el origen es extrauterino, se puede tratar la infección y si esto se consigue se debe continuar con el embarazo.(11) y en embarazos a término es razonable considerar el parto como un medio para mejorar los esfuerzos de reanimación materna.(15)

Si se presenta hiperglicemia igual o mayor de 180 mg / dL, se recomienda la administración de insulina.(11)

Uno de los objetivos de la respuesta clínica adecuada del manejo de la sepsis y choque séptico es a través de objetivos clínicos, incluida una presión arterial media (MAP) igual o mayor de 65 mm Hg, y una diuresis igual o mayor de 0.5 mL / kg de peso / por hora.(1)

5. Conclusiones

La sepsis y el choque séptico en mujeres embarazadas o en el puerperio aumentan la morbimortalidad tanto materna como perinatal por lo tanto es fundamental su prevención, diagnóstico oportuno y el manejo adecuado de acuerdo a la mejor evidencia. Los puntos básicos para el manejo de esta patología incluyen:

- Asegurar la vía aérea
- Establecer un acceso venoso
- Administración de líquidos dentro de las tres primeras horas
- Administración de antibióticos dentro de la primera hora
- Si luego de la administración de líquidos persiste la hipotensión o la hipoperfusión tisular, se debe utilizar vasopresores
- Si luego del uso de líquidos y vasopresores persiste la hipotensión o la hipoperfusión tisular, administrar glucocorticoides
- Tratamiento de la acidosis
- Control de la hiperglicemia
- Realizar exámenes de laboratorio pertinentes
- Identificación y control de la fuente de infección dentro de las primeras seis a doce horas
- Trombopprofilaxis
- Decisión de continuar o no el embarazo de acuerdo al caso.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Salud Pública y en especial a la Carrara de Medicina por organizar este congreso médico que aporta científicamente para la actualización de conocimientos tanto de los estudiantes y de los docentes y por permitirnos publicar esta revisión científica que servirá como fuente de información y consulta para los profesionales de la salud.

En este trabajo de investigación se realizó una revisión no sistemática bibliográfica.

Conflicto de intereses.

No existen de parte de ninguno de los autores.

Limitación de Responsabilidad.

Las opiniones y recomendaciones expresadas en este artículo científico son responsabilidad de los autores y de ninguna manera de la institución en la que trabajamos.

Fuentes de apoyo.

Propia de los autores.

Referencias bibliográficas

1. Schmidt G, Mandel J. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Mar 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-suspected-sepsis-and-septic-shock-in-adults/print?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

2. Tang Y, Choi J, Kim D, Tuftud-Hans L, Li J, Michel A, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. QJM [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Mar 3];108(4):279–87. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcu186>
3. Neviere R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Mar 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis/print?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. Kalil A. Septic Shock. Practice Essentials [Internet]. Medscape. 2018 [cited 2018 Jan 25]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-overview#showall>
5. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. JAMA [Internet]. 2018 Jun 5 [cited 2019 Mar 4];319(21):2202. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.6229>
6. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. BMJ [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 5];362:3284. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k3284.full.pdf>
7. Kall A. Septic Shock Clinical Presentation: History, Physical Examination, Complications [Internet]. Medscape. 2019 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-clinical#showall>
8. Kall A. Septic Shock Differential Diagnoses [Internet]. Medscape. 2019 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-differential>
9. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis. JAMA Intern Med [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Mar 4];179(2):213. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2018.5849>
10. Mahmood Bokhari A. Bacterial Sepsis: Practice Essentials, Background, Etiology [Internet]. Medscape. 2019 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/234587-overview#showall>
11. Arroyo K, Carreño M, Ocampo J. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis materna. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica [Internet]. Vol. 1, CENETEC. México: CENETEC; 2018. 1–41 p. Available from: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-272-18/ER.pdf>
12. Calle J, Ríos P, Yuen Chon V, Rojas L, Rivadeneira J, Pareja C. Score MAMÁ y claves obstétricas. Protocolo. Primera Ed. Quito: Gerencia Institucional de Implementación de Disminución Mortalidad Materna. Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2017.
13. Statement on Maternal Sepsis. World Heal Organ [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 3]; Available from: www.who.int/reproductivehealth
14. Kall A. Septic Shock: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. Medscape. 2019 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-overview#showall>
15. Bowyer L, Robinson H, Angela M, Barrett H, Crozier TM, Lowe S, et al. SOMANZ Guidelines for the Investigation and Management of Sepsis in Pregnancy [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 19]. Available from: <https://www.somanz.org/downloads/2017SepsisGuidelines.pdf>
16. Gaieski D, Mikkelsen M. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 May 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults/print?search=choque&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
17. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2019 May 11];315(8):775. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0289>

18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 12];315(8):801–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/pdf/nihms794087.pdf>
19. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 31];315(8):762–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433435/pdf/nihms795100.pdf>
20. Koyama SI, Yamaguchi Y, Gibo K, Nakayama I, Ueda S. Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2019 [cited 2019 May 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6504075/pdf/pone.0216560.pdf>
21. Bauer K. Maternal adaptations to pregnancy: Hematologic changes [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Jun 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-hematologic-changes/print?sectionName=PLASMA_VOLUME&search=cambios fisiologicos en el embarazo&topicRef=443&anchor=H1549271045&source=see_link
22. Foley M. Maternal adaptations to pregnancy: Cardiovascular and hemodynamic changes [Internet]. UpToDate. 2017 [cited 2019 Jun 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-cardiovascular-and-hemodynamic-changes/print?search=cambios fisiologicos en el embarazo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
23. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la sepsis materna. Guía de referencia rápida: Guía de Práctica Clínica. [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 19]. Available from: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-272-18/RR.pdf>
24. Morgan J, Roberts S. Maternal Sepsis. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 May 12];40(1):69–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466138>
25. Albright CM, Mehta ND, Rouse DJ, Hughes BL. Sepsis in Pregnancy: Identification and Management. *J Perinat Neonatal Nurs* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 12];30(2):95–105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825620>
26. Kall A. Septic Shock Treatment & Management: Approach Considerations, General Treatment Guidelines in Septic Shock, Goals of Hemodynamic Support [Internet]. Medscape. 2019 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-treatment#showall>
27. Clardy P, Reardon C. Critical illness during pregnancy and the peripartum period [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Mar 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/critical-illness-during-pregnancy-and-the-peripartum-period/print?search=sepsis&topicRef=1613&source=see_link
28. Schmidt GA, Mandel J. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults [Internet]. UpToDate. 2018. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-suspected-sepsis-and-septic-shock-in-adults/print?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
29. Cordioli R, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031877/pdf/rbti-25-04-0334.pdf>
30. Spera AM, Bianco V, Simeone D, Viceconte G, Tosone G, Orlando R. Sepsis in Pregnant and Puerperal Women Living in High Income Countries: an Update for Clinicians. *J Gynecol Obstet* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 12]; Available from: <http://www.scientificajournals.org/pdf/jgo.1023.pdf>
31. Tita A. Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I) [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Jun 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/intra-amniotic-infection-clinical-chorioamnionitis-or-triple-i/print?sectionName=Antibiotic therapy&search=gentamicina&topicRef=475&anchor=H15&source=see_link

32. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. JAMA [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2019 Mar 3];317(8):847–8. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.0131>
33. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 5];43:304–77. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00134-017-4683-6.pdf>
34. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 16];1(1):CD010959. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353122/pdf/CD010959.pdf>
35. Kaufman D, Mancebo J. Glucocorticoid therapy in septic shock [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Mar 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-therapy-in-septic-shock/print?search=sepsis&topicRef=1613&source=see_link
36. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. ACOG COMMITTEE OPINION. Committee on Obstetric Practice. Am Coll Obstet Gynecol [Internet]. 2017;102–9. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co713.pdf?dmc=1&ts=20190508T1821598204>

Utilidad de la inmunofluorescencia en el diagnóstico de las glomerulopatías (Utility of immunofluorescence in the diagnosis of glomerulopathies)

Autores: Rolando Teruel Ginés (1), Iliana Ojeda Armas (2), María de los Ángeles Leyva Montero (3)

(1) Departamento de Medicina Interna II. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 1 ½. Chimborazo. Ecuador. EC060155

(2) Departamento de Histología Humana II. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 1 ½. Chimborazo. Ecuador. EC060155

(3) Departamento de Histología Humana I y Patología Humana. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 1 ½. Chimborazo. Ecuador. EC060155

Colaboradores:

Fidel Enrique Infante Romero (1), Liliana Teruel Leyva (1)

(1) Estudiantes de la Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 1 ½. Chimborazo. Ecuador. EC060155

Correspondencia: R. Teruel Ginés. Departamento de Anatomía Humana II. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 1 ½. Chimborazo. Ecuador. EC060155. Telf. 0998781178. E-mail teruelcuba@gmail.com

RESUMEN

Introducción: las glomerulopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de difícil diagnóstico y la inmunofluorescencia es considerada en la actualidad una técnica de inestimable valor para establecer un diagnóstico adecuado y un correcto enfoque terapéutico. Objetivo: contribuir a la actualización de la comunidad científica en relación al diagnóstico de esta patología con el uso de la inmunofluorescencia. Métodos: se realizó una revisión bibliográfica no sistemática en las bases de datos disponibles de internet como: Scielo, Elsevier, Biblioteca Cochrane, Pubmed, Intramed. Esta búsqueda se realizó tanto en español como en inglés. Resultados: se encontraron 55 fuentes bibliográficas, de las cuales se utilizaron 30 artículos científicos de relevancia y se excluyeron 25 debido a que no llegaron a cumplir con los criterios de selección. Discusión: las glomerulopatías comprenden un grupo de enfermedades que afectan la función renal, pueden ser primarias o secundarias y tener un curso agudo o crónico y progresivo, con una alta morbimortalidad a nivel mundial, ya que pueden llevar a los pacientes a la insuficiencia renal, por lo que el uso de los medios diagnósticos como la inmunofluorescencia es de gran utilidad para definir el tipo específico dentro de este grupo heterogéneo de dolencias, lo que redundará en una mayor calidad de la asistencia médica para cada paciente. Conclusiones: la inmunofluorescencia es una técnica de valor inestimable en el diagnóstico de las glomerulopatías que facilita un enfoque terapéutico adecuado para los pacientes. Y permite establecer el tipo específico entre las diferentes variantes de este grupo de enfermedades.

Palabras clave: glomerulopatías, inmunofluorescencia, insuficiencia renal, filtrado glomerular, depósitos de inmunocomplejos.

ABSTRACT

Introduction: glomerulopathies constitute a heterogeneous group of diseases that are difficult to diagnose and immunofluorescence is currently considered an invaluable technique to establish an adequate diagnosis and a correct therapeutic approach. Objective: to contribute to the updating of the scientific community in relation to the diagnosis of this pathology with the use of immunofluorescence. Methodology: a non-systematic bibliographic review was carried out in the databases available on the Internet such as: Scielo, Elsevier, Cochrane Library, Pubmed, Intramed. This search was conducted in both Spanish and English. Results: 55 bibliographic sources were found, of which 30 relevant scientific articles were used and 25 were excluded because they did not meet the selection criteria. Discussion: Glomerulopathies comprise a group of diseases that affect renal function, they can be primary or secondary and have an acute or chronic and progressive course, with high morbidity and mortality worldwide, since they can lead patients to renal failure, Therefore, the use of diagnostic means such as immunofluorescence is an invaluable tool to achieve a specific diagnosis, which will result in an appropriate therapeutic approach for each patient. Conclusions: immunofluorescence is an invaluable technique in the diagnosis of glomerulopathies that facilitates an adequate therapeutic approach for patients. And it allows to establish the specific type between the different variants of this group of diseases.

Keywords: glomerulopathies, immunofluorescence, renal failure, glomerular filtration, immune complex deposits.

1. Introducción

Las glomerulopatías comprenden un grupo de enfermedades que se caracterizan por una reducción del filtrado glomerular que puede progresar hacia la insuficiencia renal crónica; estas dolencias suponen algunos de los problemas más importantes y de difícil diagnóstico para la Nefrología ya que no siempre el paciente aqueja los síntomas del daño renal, puede sospecharse la enfermedad cuando un individuo presenta un uroanálisis de rutina con resultado anormal. (1-4)

Los glomérulos pueden resultar afectados en diversas situaciones patológicas, en las cuales pueden estar imbricados numerosos factores, entre ellos se destacan los trastornos inmunitarios, los cuales son la base de la mayoría de las glomerulopatías primarias, y están presentes en muchas secundarias; estas patologías pueden tener un curso agudo o crónico, y en el caso de estas últimas el diagnóstico puede ser tardío, en una etapa donde ya el paciente puede ser portador de una insuficiencia renal. (1,3,5-8)

El diagnóstico de este heterogéneo grupo de dolencias ha tenido un significativo avance debido al vertiginoso desarrollo de los medios diagnósticos en la medicina moderna, ya que, en la actualidad, con el uso de los estudios de imágenes y los métodos de la Anatomía Patológica, cada vez se diagnostica un mayor número de enfermos en una etapa donde existen mejores opciones de tratamiento que le aseguren una calidad de vida adecuada a estos pacientes. (9-12)

Entre los estudios que se realizan para obtener un diagnóstico definitivo cada vez tiene mayor protagonismo el uso de la biopsia renal, la misma consiste en la toma de una muestra a través de una punción con aguja gruesa que atraviesa la piel a nivel de la región lumbar y penetra hasta el riñón para obtener un pequeño cilindro de tejido del parénquima renal, el cual luego de un procesamiento técnico es examinado por el patólogo con microscopía óptica, electrónica y de inmunofluorescencia. (1,13-15)

El examen minucioso de dicha muestra con cada uno de estos microscopios aportará elementos morfológicos importantes para establecer el diagnóstico de la glomerulopatía en cuestión, pero es la inmunofluorescencia, procedimiento que permite demostrar la fijación del anticuerpo al antígeno específico con marcado previo del anticuerpo con una sustancia fluorescente, lo que permite observar de manera específica los depósitos de inmunocomplejos con los diferentes patrones, los cuales son específicos para las diferentes variantes de glomerulopatías. (1,16,17)

Teniendo en cuenta estos aspectos en el diagnóstico de estas enfermedades nos hemos motivado a realizar este trabajo de revisión para contribuir a la actualización de la comunidad científica en relación al diagnóstico de esta patología con el uso de la inmunofluorescencia.

2. Metodología

2.1. Método de búsqueda bibliográfica

Se realizó una investigación no sistemática de carácter descriptivo, tomando en cuenta las definiciones y la situación actual del tema a tratar.

2.2. Bases de datos consultadas

Las diferentes fuentes bibliográficas utilizadas para realizar este trabajo han sido buscadas y encontradas en internet, utilizando bases de datos como PubMed, Medline, publicaciones periódicas y Scielo; se verificó el año de publicación y datos de autor con el fin de seleccionar las más confiables. Además, para la selección de palabras clave utilizamos los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), a través de la utilización de las palabras clave: glomerulopatías, inmunofluorescencia, insuficiencia renal, filtrado glomerular, depósitos de inmunocomplejos.

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para nuestra revisión, seleccionamos publicaciones de no más de 5 años de antigüedad, tomando prioritariamente artículos de información actualizada y novedosa, con el fin de obtener información real de la situación actual. Excluyendo aquellos artículos que tenían falta de datos del autor, al igual que en aquellos que no se tuvo acceso al

artículo original completo.

2.4. Idioma y fecha de búsqueda

La bibliografía seleccionada fue buscada en idioma español e inglés, y publicada durante los últimos 5 años

Resultados

Se revisaron 50 artículos científicos, de los cuales fueron seleccionados 30 de acuerdo con los autores y fecha de publicación, descartando 20, de los cuales 16 fue por falta de datos del autor y 4 porque no se pudo tener acceso al artículo original completo

3. Discusión

La inmunofluorescencia no es más que una técnica de inmunomarcación, que al hacer uso de anticuerpos marcados químicamente con una sustancia fluorescente y que al mismo tiempo dicho anticuerpo tiene una afinidad específica para reaccionar con una determinada molécula presente en las secciones de tejido que están siendo estudiadas, que en este caso sería el antígeno, al formarse la unión antígeno-anticuerpo puede ser observado este fenómeno por la presencia de la sustancia fluorescente con el uso de un microscopio de inmunofluorescencia, lo que nos permite la detección de los inmunocomplejos en las glomerulopatías. Estos inmunocomplejos están formados por proteínas específicas como las inmunoglobulinas(Ig), fragmentos del sistema del complemento y fibrina, las cuales están presentes en los mismos, teniendo un mayor significado para el diagnóstico en el caso de las enfermedades glomerulares primarias debido a que en estos casos, por lo general, no existe en el paciente una historia de enfermedad previa como ocurre en el caso de las secundarias, en las que los enfermos ya tienen antecedentes patológicos personales de alguna afección sistémica como por ejemplo: Lupus Eritematoso Sistémico(LES), Diabetes Mellitus(DM), Hipertensión Arterial(HTA), etc.(18-20)

Esta técnica ha sido usada hace más de 60 años por los investigadores, pero con el desarrollo de la Nefrología y los avances en el descubrimiento de la base inmunológica de la mayoría de estas afecciones, ha tomado auge en la práctica médica la utilización de la misma para conformar un diagnóstico más específico en cada tipo de glomerulopatía que puede presentar un paciente determinado.(14,18-20)

La interpretación por parte del patólogo del patrón de disposición de estos inmunocomplejos, su localización en las diferentes estructuras histológicas del corpúsculo renal y el tipo de anticuerpo que se utilice para el inmunomarcaje tendrá como resultado el diagnóstico definitivo. Los criterios inmunopatológicos que permiten establecer el tipo de enfermedad glomerular específica se basan en la demostración del tipo de inmunoglobulina que presentan estos depósitos y la forma en que se disponen, la presencia de fragmentos del complemento y en algunos casos otras proteínas como por ejemplo el amiloide, lo que evidencia la base inmunitaria del daño que se produce a nivel del glomérulo renal. (5,21-25)

Para lograr la observación de estos hallazgos morfológicos es necesario la utilización del microscopio de inmunofluorescencia, cuyo principio de funcionamiento se basa en la utilización de una fuente de luz de mercurio a alta presión que ilumina los cortes histológicos. Adicionalmente este equipo posee filtros especiales que permiten seleccionar la longitud de onda de los rayos luminosos que llegan a la muestra y también los que emite ésta, de manera tal que las sustancias fluorescentes que se usan para marcar los anticuerpos que se emplean en una muestra determinada se observan brillantes y con color, lo cual permite la localización en los tejidos de los inmunocomplejos, de esta forma podemos diagnosticar la posible causa de esta variedad de patologías.(3,21,26-29)

En el diagnóstico de las lesiones glomerulares relacionadas con el síndrome de nefritis aguda, los hallazgos que evidencia el estudio de la biopsia renal con el uso de la inmunofluorescencia contribuyen a establecer la etiología del síndrome, por ejemplo cuando observamos depósitos inmunitarios granulares de IgG, IgM y el fragmento C3 del complemento en el mesangio y a lo largo de las membranas basales glomerulares que pueden ser focales y escasos debe plantearse una glomerulonefritis aguda proliferativa y la etiología de esta debe ser post estreptocócica, mientras que si los depósitos son lineales puede tratarse del síndrome de Goodpasture; en los casos idiopáticos los depósitos pueden ser apenas visibles.(21,26)

Otro ejemplo de la utilidad de esta técnica para hacer el diagnóstico certero en estas patologías es cuando se estudia un síndrome nefrótico, el cual puede deberse a múltiples causas, y en cada una de ellas la inmunofluorescencia mostrará un patrón diferente de los depósitos inmunitarios. Dentro de las causas más frecuente de dicho síndrome en la infancia está la enfermedad por mínimos cambios, patología de curso relativamente benigno, en la cual aproximadamente el 10% de los pacientes puede presentar recidivas y en estos casos puede estar indicada la biopsia renal, este espécimen es ampliamente estudiado y en este caso la inmunofluorescencia revela la ausencia de inmunocomplejos y de fragmentos del complemento, lo cual descarta la posibilidad de errores diagnósticos; en estos casos los pacientes suelen responder a la terapia con el uso de los esteroides a largo plazo y curan al llegar a la pubertad. (12,15,18,30)

La glomerulonefritis membranoproliferativa, representa un grupo de enfermedades que se caracterizan desde el punto de vista histopatológico por alteraciones en la membrana basal y proliferación de células glomerulares, la cual es predominantemente mesangial; este grupo de patologías representa del 5 al 10% de todos los casos de síndrome nefrótico en niños y adultos, la mayoría de los casos son debidos a afectaciones idiopáticas del glomérulo, por lo que en los mismos se trata de una enfermedad primaria, aunque también se presentan casos por causas secundarias asociados a enfermedades sistémicas. Las primarias se clasifican, teniendo en cuenta las alteraciones ultraestructurales y de inmunofluorescencia, en dos tipos principales: tipo I y tipo II, y en estos casos los hallazgos de inmunofluorescencia revelan la presencia inmunocomplejos en forma de depósitos granulares constituidos por IgG y fragmentos del complemento como C3, C1q y C4 en las lesiones de tipo I, mientras que en las lesiones de tipo II sólo se observa la presencia del fragmento C3 del complemento que se dispone de forma granular o lineal. (8,25,26,30)

También la inmunofluorescencia puede aportar datos de interés en el diagnóstico de glomerulopatías secundarias, las cuales se presentan en el curso de enfermedades sistémicas, debidas a alteraciones inmunitarias, metabólicas o hereditarias, en las cuales puede demostrarse en el estudio histopatológico la presencia de inmunocomplejos constituidos por IgG e IgM como es el caso de LES, o de IgA, como sucede en la púrpura de Henoch Schönlein. (1,19,20)

4. Conclusiones

La inmunofluorescencia es una técnica de valor inestimable en el diagnóstico de las glomerulopatías que facilita un enfoque terapéutico adecuado para los pacientes y permite establecer el tipo específico entre las diferentes variantes de este grupo de enfermedades.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Facultad de Salud Pública por dar la oportunidad de participar en este importante evento científico que constituirá un nuevo logro para nuestra institución.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Limitación de responsabilidad

Los puntos de vista tratados en la presente revisión bibliográfica se encuentran netamente bajo la responsabilidad de los autores.

Fuentes de apoyo

El desarrollo del presente trabajo fue producto de autofinanciación.

Referencias bibliográficas

1. Annamalai I, Chandramohan G, Srinivasa Prasad ND, Fernando E, Sujith S. Rapidly progressive glomerulonephritis due to anti-glomerular basement membrane disease accompanied by IgA nephropathy: An unusual association. Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab. diciembre de 2017;28(6):1404-7.

2. Deshpande NS, Tewari R, Badwal S, Mendonca S, Bharadwaj R. Evaluation of cases of membranoproliferative glomerulonephritis according to newer classification: A retrospective record-based study. *Med J Armed Forces India*. julio de 2018;74(3):264-7.
3. Guo H, Wang B, Li H, Ling L, Niu J, Gu Y. Glucagon-like peptide-1 analog prevents obesity-related glomerulopathy by inhibiting excessive autophagy in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*. 01 de 2018;314(2):F181-9.
4. Park JM, Lee H, Song S, Seong EY, Kwak IS, Park SW, et al. Primary Glomerulonephritis with Unique C4d Deposition and Concurrent Non-infectious Intermediate Uveitis: a Case Report and Literature Review. *J Korean Med Sci*. 30 de abril de 2018;33(18):e136.
5. de Kort H, Willicombe M, Brookes P, Moran LB, Santos-Nunez E, Galliford JW, et al. Peritubular Capillary Basement Membrane Multilayering in Renal Allograft Biopsies of Patients With De Novo Donor-Specific Antibodies. *Transplantation*. abril de 2016;100(4):889-97.
6. Sethi S, Vrana JA, Fervenza FC, Theis JD, Sethi A, Kurtin PJ, et al. Characterization of C3 in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc- Eur Ren Assoc*. 01 de 2017;32(3):459-65.
7. Malvar A, Davila P, Ferrari M, Delgado P, Iscoff P, Lococo B, et al. Podocyte infolding glomerulopathy; report of the first case in Latin America and review of the literature. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 14 de enero de 2020;
8. Pirozzi N, Stoppacciaro A, Menè P. Dominant C3 glomerulopathy: new roles for an old actor in renal pathology. *J Nephrol*. 2018;31(4):503-10.
9. García-Curdi F, Lois-Ortega Y, Gonzales-Sejas AG, Alfonso-Collado JI, Fumanal-Senz L, Vallés-Varela H. Enfermedad relacionada con IgG4 con afectación exclusiva nasosinusal: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol*. abril de 2019;52(2):125-9.
10. Arapović A, Vukojević K, Filipović N, Durđov MG, Ljubanović-Galešić D, Saraga-Babić M, et al. Epidemiology of 10-year paediatric renal biopsies in the region of southern Croatia. *BMC Nephrol*. diciembre de 2020;21(1):1-12.
11. Hashmi AA, Hussain Z, Edhi MM, Mumtaz S, Faridi N, Khan M. Insight to changing morphologic patterns of glomerulopathy in adult Pakistani patients: an institutional perspective. *BMC Res Notes*. 8 de febrero de 2016;9:73.
12. Fukunaga M, Nagahama K, Aoki M, Shimizu A, Hara S, Matsunaga A, et al. Membranous Nephropathy-Like Apolipoprotein E Deposition Disease with Apolipoprotein E Toyonaka (Ser197Cys) and a Homozygous Apolipoprotein E2/2. *Case Rep Nephrol Dial*. abril de 2018;8(1):45-55.
13. Pizzo HP, Haas M, Puliyaanda D. Collagen type III glomerulopathy. *Kidney Int*. junio de 2018;93(6):1490.
14. Dong J, Wei H, Han M, Guan Y, Wu Y, Li H. Collagen type III glomerulopathy: A case report and review of 20 cases. *Exp Ther Med*. octubre de 2015;10(4):1445-9.
15. Stump M, Messingham KN, Fairley JA. Concurrent mucous membrane pemphigoid and membranous glomerulonephritis in a patient with autoantibodies targeting the 1080 region of collagen XVII. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):835-6.
16. Roy S, Nalwa A, Keith J, Weck K, Singh H, Nickeleit V. Pseudolinear C4d deposits in a hereditary glomerulopathy caused by a rare NC1 collagen-4-alpha-5 missense mutation: a «new disease entity»? *Ultrastruct Pathol*. 2019;43(4-5):209-15.
17. Herrera GA. The value of ultrastructural evaluation in medical renal diseases. *Ultrastruct Pathol*. 2 de noviembre de 2019;43(6):225-8.
18. Hirashima H, Komiya T, Toriu N, Hara S, Matsunaga A, Saito T, et al. A case of nephrotic syndrome showing contemporary presence of apolipoprotein E2 homozygote glomerulopathy and membranous nephropathy-like findings modified by apolipoprotein E Toyonaka. *Clin Nephrol Case Stud*. 2018;6:45-51.
19. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Stokes MB, D'Agati VD, Markowitz GS. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 de noviembre de 2019;14(11):1605-15.

20. Larsen CP, Sharma SG, Caza TN, Kenan DJ, Storey AJ, Edmondson RD, et al. Serum amyloid P deposition is a sensitive and specific feature of membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int.* marzo de 2020;97(3):602-8.
21. Wong A, Cianciolo RE. Comparison of immunohistochemistry and immunofluorescence techniques using anti-lambda light chain antibodies for identification of immune complex deposits in canine renal biopsies. *J Vet Diagn Investig Off Publ Am Assoc Vet Lab Diagn Inc.* septiembre de 2018;30(5):721-7.
22. Bouatou Y, Kers J, Chevalier-Florquin MSN, Claessen N, Nguyen TQ, Damman J, et al. Diagnostic accuracy of immunofluorescence versus immunoperoxidase staining to distinguish immune complex-mediated glomerulonephritis and C3 dominant glomerulopathy. *Histopathology.* marzo de 2018;72(4):601-8.
23. Nasr SH, Fidler ME, Said SM. Paraffin Immunofluorescence: A Valuable Ancillary Technique in Renal Pathology. *Kidney Int Rep.* noviembre de 2018;3(6):1260-6.
24. Vessieres F, Cianciolo RE, Gkoka ZG, Kisielewicz C, Bazelle J, Seth M, et al. Occurrence, management and outcome of immune-complex glomerulonephritis in dogs with suspected glomerulopathy in the UK. *J Small Anim Pract.* noviembre de 2019;60(11):683-90.
25. Gong J, Zhan H, Li Y, Zhang W, Jin J, He Q. Krüppel-like factor 4 ameliorates diabetic kidney disease by activating autophagy via the mTOR pathway. *Mol Med Rep.* octubre de 2019;20(4):3240-8.
26. Abd El hafez A, Hassan El-Esawy B, Mamdouh Abdelaziz A, Alaa Saleh M. Factors affecting the distribution of glomerulonephropathies among adult Saudi patients: A single-center, biopsy-based clinico-pathological study. *IP Arch Cytol Histopathol Res.* 28 de octubre de 2019;4(3):179-86.
27. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 de marzo de 2017;12(3):502-17.
28. Filippone EJ, McCue PA, Farber JL. Transplant glomerulopathy. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2018;31(2):235-52.
29. Varshavsky VA, Grishina AN, Chebotareva NV, Gudkova EI. [The clinical and morphological characteristics of C1q glomerulopathy]. *Arkh Patol.* 2018;80(1):46-51.
30. Dinh A, Cuker A, Song W-C, Hogan JJ. Monoclonal immunoglobulin-associated C3 glomerulopathy and thrombotic microangiopathy: A real association? *J Onco-Nephrol.* 1 de febrero de 2019;3(1):3-10.

Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina a propósito de un caso

(DRESS syndrome associated with carbamazepine about a case)

Jessica Magali Herrera Abarca*(1), Angel Javier Peñafiel Chávez (1), Anthony Alfonso Naranjo Coronel (2), Mauricio Tomás Rivas Contreras (3).

Departamento de Medicina Facultad de Salud Pública Escuela superior Politécnica de Chimborazo, código postal 060150 Riobamba – Ecuador.

Departamento Médico, Hospital del Día Colpomed, código postal 060150 Riobamba – Ecuador.

Departamento Médico, Clínica Dermatológica del Norte, código postal 1840000, Ovalle- Chile

*Correspondencia: Jessica Magali Herrera Abarca, Carrera de Medicina. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 1 ½, código postal 060150, Riobamba-Ecuador, correo electrónico: magali.herrera@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

El Síndrome de DRESS una toxicodermia grave. Considerada como una reacción rara, grave y compromete a varios órganos, asociada frecuentemente a medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina). El objetivo de este artículo es describir las características clínicas, exámenes complementarios, su diagnóstico, evolución y tratamiento. Presentamos una paciente de 31 años que es ingresada al Servicio de Clínica del Hospital SOLCA de Riobamba con antecedentes de crisis convulsivas esporádicas sin causa aparente tratada con carbamazepina y lamotrigina. El síndrome de DRESS presenta una triada clínica de fiebre, exantema y alteración multiorgánica). El síndrome de DRESS inicia tardíamente, de evolución lenta y clínicamente similar a procesos infecciosos, por lo que frecuentemente es mal diagnosticado. Su incidencia es muy baja en individuos expuestos a diversos medicamentos. El diagnóstico acertado es difícil sobre todo en profesionales no entrenados en la especialidad de piel. Un mal diagnóstico o dilación del mismo aumenta la mortalidad de hasta un 30%. La base fundamental en el tratamiento del síndrome DRESS es retirar inmediatamente el medicamento desencadenante y usar pulsos de corticoide sistémico, salvara la vida del paciente sin duda. Se concluye que el Síndrome de DRESS puede ser mortal, por lo que es importante un diagnóstico temprano. A través de su triada clínica clásica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica, existe dificultad en su diagnóstico sobre todo cuando no hay la valoración de un especialista en piel. Sin embargo, una vez diagnosticada correctamente, tiene una evolución satisfactoria.

Palabras clave: síndrome de DRESS, carbamazepina, lamotrigina, exantema, afectación multiorgánica

ABSTRACT

DRESS Syndrome is a severe toxicity. Considered a rare, serious and multi-organ reaction, frequently associated with antiepileptic drugs (phenytoin, carbamazepine, lamotrigine). The objective of this article is to describe the clinical characteristics, complementary tests, their diagnosis, evolution and treatment. We present a 31-year-old patient who is admitted to the Clinic Service of the SOLCA Hospital in Riobamba with a history of sporadic seizures with no apparent cause treated with carbamazepine and lamotrigine. DRESS syndrome presents a clinical triad of fever, rash, and multi-organ disorder). DRESS syndrome begins late, slowly evolves and clinically similar to infectious processes, which is why it is frequently misdiagnosed. Its incidence is very low in individuals exposed to various medications. The correct diagnosis is difficult especially in professionals not trained in the skin specialty. A misdiagnosis or delay in it increases mortality by up to 30%. The fundamental basis in the treatment of DRESS syndrome is to immediately withdraw the triggering drug and use systemic corticosteroid pulses, which will undoubtedly save the patient's life. It is concluded that DRESS Syndrome can be fatal, so an early diagnosis is important. Due to its classic clinical triad of fever, rash and multi-organ involvement, there is difficulty in its diagnosis, especially when there is no evaluation by a skin specialist. However, once correctly diagnosed, it has a satisfactory evolution.

Keywords: DRESS syndrome, carbamazepine, lamotrigine, rash, multiorgan involvement

1. Introducción

El síndrome DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una toxicodermia muy grave. Esta reacción poco frecuente y que además de presentar lesiones en la piel compromete varios órganos sistémicos, asociada sobre todo a medicamentos antiepilépticos y otros. (1,2)

La Organización Mundial de la Salud se refiere a esta patología como la presencia de complicaciones con el uso de ciertos medicamentos, no intencionadas pero que son nocivas o incluso mortales. (3)

El síndrome de DRESS se identifica por su típica triada de fiebre, exantema y afectación de varios órganos sistémicos. (4) La patogenia es poco conocida, ya que existen varias teorías. (5) Se enfatiza en un fenómeno inmunológico originalmente en la que hay liberación de citocinas por los linfocitos T y la activación de macrófagos. (6) Otras teorías sugieren defectos de desintoxicación con formación de metabolitos reactivos y reacciones inmunológicas consecuentes, otra posible causa es la reactivación de herpes humano, incluyendo los tipos 6 y 7 (HHV-6 y HHV-7), y el virus de Epstein-Barr. (7) El síndrome de DRESS inicia tardíamente, con una lenta evolución y clínicamente simula procesos infecciosos, por lo ello no es diagnóstica o peor aún mal diagnosticado. (8) Su incidencia es baja en pacientes que consumen medicamentos desencadenantes. (5) Su diagnóstico es difícil debido a la variedad de anomalías clínicas y de laboratorio por ello es necesario la valoración de un Especialista en Dermatología. El diagnóstico incorrecto o su retraso puede aumentar su mortalidad hasta un 30%. (2, 7) El fundamental pilar de tratamiento es la suspensión inmediata de medicamento desencadenante y posterior usar pulsos de corticoide. (9)

Se presenta el caso de una paciente con dificultad en su diagnóstico inicialmente debido a la falta de médico especialista en piel. Sin embargo, una vez diagnosticada correctamente, tuvo una evolución satisfactoria.

2. Línea cronológica

Paciente de sexo femenino de 31 años, quien hace un mes previo a su cuadro de infección de vías urinarias presentó por 2 ocasiones convulsiones esporádicas sin causa aparente fue tratada por especialista (Neurólogo) quien envió exámenes de imagen TAC (Tomografía Axial Computarizada) simple y con contraste sin encontrar ninguna alteración ni causa aparente para las convulsiones, por lo que fue tratada con carbamazepina y lamotrigina. Al mes la paciente presentó disuria, polaquiuria y malestar general acudió al médico general quien le recetó nitrofurantoína, trimetropin sulfá por 7 días sin mejoría y comenzando así un cuadro de rash dérmico, evolucionando pronto a urticaria generalizada y posteriormente a placas infiltradas pigmentadas generalizadas +90% superficie corporal total, acudió varias veces al Hospital General de Riobamba en donde solo le colocaban hidrocortisona intravenosa sin mejoría, al contrario la paciente empieza con síntomas generales de alza térmica, escalofríos, agitación, ardor y dolor de toda la piel, nuevamente es valorada en emergencias y finalmente referida al Hospital de SOLCA de Riobamba con Diagnóstico de Eritema Multiforme, para valoración y tratamiento integral por Especialista en Dermatología. En donde se realizó todos los exámenes complementarios evidenciándose alteraciones en la biometría Hemática (Eosinofilia), alteraciones hepáticas (aumento ostensible de las transaminasas) y en la gasometría evidencia de lactato bajo. Por lo que se trasladó la paciente a UCI para tratamiento con pulsos de metilprednisolona, antibioticoterapia, la paciente evolucionó favorablemente.

3. Información del paciente

La paciente de 31 años, casada, nacida y residente en Riobamba, instrucción (secundaria). Sin antecedentes patológicos personales ni familiares. La paciente fue ingresada en el hospital de Solca Riobamba por presentar un cuadro generalizado de eritema en piel de más del 90% de superficie corporal total acompañado de dolor y ardor de la piel, junto con síntomas asociados como malestar general, escalofríos y alza térmica. Hace un mes previo a su cuadro debutado en la piel refiere que presentó convulsiones esporádicas sin causa aparente tratada por especialista (Neurólogo) con carbamazepina y lamotrigina, posterior a esto inicio con molestias al orinar por lo que acudió a médico general quien coloca antibioticoterapia (nitrofurantoína y Trimetropin sulfá) por 7 días sin mejoría y empezando el cuadro de rash dérmico, y urticaria generalizada. Acude varias veces al Hospital del IESS Riobamba a emergencias en donde solo le colocaban hidrocortisona intravenosa, al no ceder el cuadro y empeorar es transferida al Hospital en SOLCA en donde es hospitalizada y tratada por el servicio de Dermatología, fue hospitalizada en UCI por 48 horas con evolución favorable se transfiere a sala en donde cumple 10 días de tratamiento antibiótico intravenosa

y posteriormente es dada de alta con la remisión total de las lesiones.

4. Examen físico

Tensión arterial: 100/50 mmHg – Frecuencia cardiaca: 108 por minuto – Frecuencia respiratoria: 25 por minuto – PESO: 71 Kg- Talla: 1,55 cm.- IMC: 29.5

La paciente lúcida, consciente, orientada, febril, deshidratada, con mucosas secas, piel: caliente, +90% superficie corporal total presenta eritema + placas infiltradas, cara: presencia de ligero edema.

Ganglios axilares: positivos (pequeños)

Corazón: R1- R2 normal, no se ausculta soplos,

pulmones: murmullo vesicular conservado; abdomen: suave depresible, no doloroso a la palpación superficial, ni profunda, ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades: edema de miembros inferiores +/-



Gráfico 1-4 presencia de rash dérmico y edema

5. Evaluación diagnóstica: exámenes complementarios:

Biometría hemática: linfocitos: 7%, Eosinófilos: 18%

Glucosa: 143 mg/dl Creatinina: 0.6 mg/dl Ac. Úrico: 3.20 mg/dl

Perfil función hepática: TGO: 47U/L, TGP: 92 U/L, FA: 192U/L, DL: 260U/L,

GGT: 693U/L

Hormonas Tiroideas: Normales

Sangre sodio: 130

Sangre potasio: 4

Calcio iónico: 1.08 mmd/l

ANA: negativo

Rx de Tórax: normal

Ecografía abdominal: infiltración grasa hepática moderada GII

EKG: normal sin patología

Cultivo de orina: Eschericha Coli

Cultivo faríngeo: cándida

Secreción vaginal: candidiasis

6. Intervención terapéutica

Hospitalizar en UCI

Manejo en conjunto con UCI, medicina interna y dermatología

SUSPENDER todos los medicamentos (anticonvulsivos)

Pulsos de metilprednisolona: 1 gr por 3 días, luego hidrocortisona 100 mg c/8h, y posterior de clivaje por vía oral.

Antibioticoterapia: Piperacilina Tazobactan 4.5G: intravenoso cada 6 horas infusión prolongada para 3 horas.

Clindamicina + ketoconazol óvulos: intravaginal por 7 noches.

Ranitidina 50 mg: intravenoso cada 12 horas

Enoxaparina 40 mg subcutáneo cada día

Cetirizina 10 mg vía oral cada 8 horas

Tratamiento tópico: usa de syndet Leti AT4 para el baño diario, Letixer Q crema para la hidratación, Loción de Kalmura en todas las lesiones 4 veces al día.

7. Seguimiento y respuesta terapéutica

La paciente con el primer pulso de metilprednisolona reaccionó favorablemente, sin nuevas lesiones y con remisión de estas al 50%. Se administro antibioticoterapia intravenosa por 10 días, el cuadro mejoró ostensiblemente, se observó descamación fina en todo el cuerpo y posterior la desaparición de todas las lesiones, se decidió el alta médica con prednisona vía oral para el destete progresivo en 8 semanas, se envió a neurología para tratamiento alternativo para convulsiones, y seguimiento por dermatología. La paciente acudió a los 2 meses a control, en donde refirió que no ha presentado ningún problema. Se decidió alta médica por dermatología.

8. Discusión

Las reacciones adversas cutáneas afectan del 2-3% de pacientes en hospitales por algún medicamento oral o parenteral. (10) Los antiepilépticos, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos son frecuentemente asociados a esta patología. (10, 11) Los niños presentan mayor riesgo de desarrollar esta afección debido a la mayor incidencia de convulsiones en los 10 primeros años de vida.

Las reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina son reacciones que no se pueden anunciar, no muestran relación con la dosis y afecta a pocos pacientes. (12)

El síndrome de DRESS o reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos es una reacción grave coligada con el uso de anticonvulsivos, antibióticos, antiinflamatorios etc.

Los antecedentes familiares del síndrome de DRESS, la presencia de inmunodeficiencias primarias o adquiridas y las neoplasias constituyen los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar este tipo de patología. (16)

El cuadro clínico del síndrome DRESS aparece entre la segunda y octava semana de la exposición al fármaco, o dentro de las primeras horas, si existe sensibilización previa. (10, 19) A menudo la fiebre es el primer síntoma. Las lesiones cutáneas (presentes en el 85% de los casos) aparecen 24-48 h después. Consisten en erupciones maculares eritematosas de tipo morbiliforme localizadas en la cara, tronco y extremidades que evolucionan a erupciones eritematosas papulares, confluentes, simétricas y pruriginosas, con infiltración edematosa y especialmente perifolicular.

También pueden presentar ganglios inflamados simétricos mayores de 2 cm de diámetro y también hepatoesplenomegalia. (10)

La afectación pulmonar es menos frecuente. Se caracteriza por disnea, tos seca, broncoespasmo, hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales. (10)

La afección cardíaca, puede mostrarse como carditis o pericarditis.

Los siguientes criterios diagnósticos pueden ser útiles y son basados en manifestaciones cutáneas alteraciones hematológicas y alteraciones sistémicas, son los siguientes:

Sospecha de reacción medicamentosa

Anormalidades hematológicas (eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/l$ y/o linfocitos atípicos en sangre periférica)

Compromiso sistémico: adenopatías > 2 cm de diámetro, hepatitis (transaminasas mayores al doble del valor normal) y nefritis intersticial. Es necesaria la presencia de los tres. (6, 10)

Esta enfermedad presenta una prevalencia baja pero su diagnóstico tardío o equivocado puede llevar a la muerte al paciente.

El tratamiento del síndrome de DRESS debe ser precoz. Reconociendo pronto la enfermedad y retirando el medicamento desencadenante.

Cuando se presenta eritrodermia, la terapia es igual a la del gran quemado y debe ser en una Unidad de Terapia Intensiva.

En general se recomienda la administración temprana de esteroides sistémicos para todos los casos de síndrome de DRESS. Los corticosteroides tópicos pueden aplicarse en las lesiones de la piel para el alivio sintomático. El tratamiento con esteroides sistémicos debe comenzar con una dosis mínima de 1 mg/kg/d de prednisona o su equivalente. Para evitar una recaída, se recomienda la reducción gradual del fármaco de 3 a 6 meses después de la estabilización clínica y de laboratorio. (9)

9. Perspectiva de la paciente

La paciente vivió una experiencia de mucha preocupación y ansiedad ya que era la primera vez que presentaba este problema de salud, cuando fue ingresada a terapia intensiva se preocupó por su vida, pero confió en todos los profesionales que hicimos todo lo posible para mejorar su salud. Cuando fue dada de alta se sentía muy agradecida con todos.

10. Consentimiento informado

Contamos con el consentimiento informado de la paciente para publicar su caso clínico.

11. Conclusión

El síndrome de DRESS es una toxicodermia rara y grave, incluso puede ser mortal, por lo que es importante un diagnóstico temprano. A través de su triada clínica clásica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica. Su diagnóstico es netamente clínico, con ayuda de pruebas de laboratorio, debe sospecharse en pacientes que tomen anticonvulsivantes u otro fármaco asociado, tomando en cuenta las manifestaciones clínicas descritas. El tratamiento fundamental es la suspensión inmediata del fármaco causante y el uso de corticosteroides sistémicos en altas dosis, y así disminuiríamos su morbimortalidad.

Agradecimiento

Nuestro profundo agradecimiento a la organización del evento SISANH 2020 por permitirnos presentar nuestros artículos magistrales que incluyen la modalidad de Caso Clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Limitación de responsabilidad

Nosotros los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en este trabajo son de nuestra entera responsabilidad.

Fuentes de apoyo

Este trabajo fue realizado con la autofinanciación de los autores.

Referencias bibliográficas

1. E. Funck-Brentano, T.A. Duong, S. Bouvresse, M. Bagot, P. Wolkenstein, J. Roujeau, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases *J Am Acad Dermatol.*, 72 (2015), pp. 246-252
2. R.G. Schlienger, N.H. Shear Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome *Epilepsia*, 39 (Suppl 7) (1998), pp. S3-S7
3. Organización Mundial de la Salud. Medicamentos esenciales y productos de salud.
4. 5.4. La seguridad de los medicamentos. OMS; 2015. Disponible en:
5. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html>.(consulta en internet).
6. K.M. Flores-Uscanga, M.D. Álvarez-Hernández, I.P. Orosa-Fernández, M.
7. Manríquez-Reyes Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol *Med Int Mex.*, 29 (2013), pp. 628-633
8. P. Cacoub, P. Musette, V. Descamps, O. Meyer, C. Speirs, L. Finzi, et al. The DRESS syndrome: a literature review *Am J Med*, 124 (2011), pp. 588-597
9. P. Felgueiras, E. Guerreiro, E. Pereira, R. López Síndrome de DRESS *Galicía Clin.*, 72 (2011), pp. 185-187
10. J. Magliano, M. Álvarez, M. Salmentón Síndrome DRESS por carbamazepina *Arch Pediatr Urug*, 80 (2009), pp. 291-295
11. R. Castro, R. Ballona, M.E. Gallosa, S. Febres, D. Silva, J. Catacora Manifestaciones cutáneas de las reacciones adversas a medicamentos: revisión de 41 pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Instituto Especializado de Salud del Niño durante 1995-2003 *Dermatol Pediatr Lat.*, 2 (2004), pp. 11-20
12. Z. Husain, B.Y. Reddy, R.A. Schwartz DRESS syndrome Part II. Management and therapeutics *J Am Acad Dermatol.*, 68 (2013), pp. 709.e1-709.e9
13. L. Ramos Síndrome de Dress. Presentación de un caso y actualización *Rev Argent Dermatol.*, 94 (2013), p. 3
14. L.D. Bañuelos-Díaz, M. Ramírez-Padilla Síndrome de DRESS como una reacción de hipersensibilidad inducida por sulfasalazina: reporte de caso *Rev Med MD.*, 6 (2014), pp. 76-78
15. M. Pirmohamed, B.K. Park Adverse drug reactions: back to the future *Br J Clin Pharmacol.*, 55 (2003), pp. 486-492
16. J. Muciño-Bermejo, M. Díaz de León-Ponce, C.G. Briones-Vega, A. GuerreroHernández, O.I. Sandoval-Ayala, A.G. Sáenz-Coronado, et al. Síndrome de DRESS.
17. Reporte de un caso clínico *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 51 (2013), pp. 330-335
18. H. Bocquet, M. Bagot, J.C. Roujeau Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS) *Semin Cutan Med Surg.*, 15 (1996), pp. 250-257
19. S.J. Um, S.K. Lee, Y.H. Kim, K.H. Kim, C.H. Son, M.S. Roh, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 20 (2010), pp. 556-562
20. M.A. Nogales, P.C. Samela, M.M. Buján, A.B. Cervini, M. Bocian, A. Lanoël, et al.
21. Síndrome de DRESS. Experiencia en un hospital pediátrico *Arch Argent Dermatol.*, 60 (2010), pp. 47-51
22. C.C. Agu, H. Basheer DRESS syndrome associated with allopurinol *Int J Case Reports Images.*, 5 (2014), pp. 145-149

23. M. McCormack, A. Alfirevic, S. Bourgeois, J.J. Farrell, D. Kasperavičiūtė, M. Carrington, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans *N Engl J Med.*, 364 (2011), pp. 1134-1143
24. J.P. Castagnino, R.M. Musella, D. Palmero Síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosis *Rev Am Med Resp*, 3 (2011), pp. 141-146
25. X. Sánchez, C. Merlano, C.M. Cruz Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) *Rev Asoc Col Dermatol.*, 16 (2008), pp. 208-210
26. S.H. Kardaun, A. Sidoroff, L. Valeyrie-Allanore, S. Halevy, B.B. Davidovici, M. Mockenhaupt, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.*, 156 (2007), pp. 609-611
27. J.J. Atuesta Negret Semiología del sistema tegumentario en el paciente crítico *Acta Colombiana Cuidado Intensivo.*, 10 (2009), pp. 101-110
28. C. Zayat, M. Ferrari, S. Meik, M. Arias Exantema maculopapuloso generalizado
29. *Arch Argent Dermatol.*, 61 (2011), pp. 258-261

Síndrome de kounis a propósito de un caso clínico

(Kounis syndrome on a clinical case)

Ángel Javier Peñafiel Chávez* (1), Alpha Baba Dioubate (2), Jessica Magali Herrera Abarca (1),

Mauricio Tomas Rivas Contreras (3)

(1) Departamento de Medicina Facultad de Salud Pública Escuela superior Politécnica de Chimborazo, código postal 060150 Riobamba – Ecuador.

(2) Departamento Médico, Centro de Especialidades Médicas CARDIOPIEL código postal 060150 Riobamba – Ecuador.

(3) Departamento Médico, Clínica Dermatológica del Norte, código postal 1840000, Ovalle- Chile

*Correspondencia: Ángel Javier Peñafiel Chávez, Carrera de Medicina. Facultad de Salud Pública. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Panamericana Sur Km 1 ½, código postal 060150, Riobamba-Ecuador, correo electrónico: angel.penafiel@esepoch.edu.ec

RESUMEN

El síndrome de Kounis es la agrupación de una arteriopatía coronaria aguda asociado a una alergia anafiláctica, en la que hay una reacción antígeno-anticuerpo causado por la liberación de mediadores inflamatorios los mastocitos y estos actúan provocando degranulación, y ante esta situación hay presencia de células de la inflamación, provocando una reacción anafiláctica. Existen varios gatillantes que pueden desencadenar una reacción alérgica y por ende el síndrome de Kounis, son más susceptibles los pacientes con atopia, se le ha relacionado mucho con picaduras de insectos, medicamentos y algunos alimentos, contaminación ambiental y algunas condiciones médicas Se puede presentar a cualquier edad porque se ha descrito incluso en niños. No hay muchos estudios clínicos, ni una muestra más grande de pacientes para realizar un consenso de esta patología. Presentamos una paciente de 46 años de edad que es ingresada al servicio de Emergencia del instituto nacional de cardiología y cirugía cardiovascular de la Habana. Cuba; con antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica (HTA) que es aumento de la presión arterial por encima de los límites superiores de normalidad. Obesidad grado II que es el índice de masa corporal ≥ 35 . además de dislipidemia referida. En los resultados según los criterios diagnóstico del síndrome de Kounis se encontró: signos y síntomas de isquémica miocárdica, urticaria, prurito, disnea, taquicardia sinusal tras picadura de una abeja. Electrocardiograma (ECG): con elevación del segmento ST en 2 o más derivaciones continuas. Ecocardiografía: trastornos de motilidad segmentaria transitorio. cavidades cardiacas de tamaño y función conservada. Los biomarcadores miocárdicos sérico dentro de los parámetros normales, incremento de los valores de Histamina, Triptasa, leucotrienos. El objetivo es describir las características clínicas, exámenes complementarios, su diagnóstico, evolución y tratamiento. Se concluyó que el diagnóstico del síndrome de Kounis es eminentemente clínico. en sí todo lo que conlleve a la activación de mastocitos puede producir el síndrome. El pronóstico depende del tipo de Kounis, de los factores de riesgos cardiovasculares y coronariopatía preexistente.

Palabras claves: Isquemia, Respuesta inflamatoria, Angina, Vasoespasmo, Ateroesclerosis, Histamina.

ABSTRACT

Kounis syndrome is the grouping of an acute coronary artery disease associated with an anaphylactic allergy, in which there is an antigen-antibody reaction caused by the release of inflammatory mediators and mast cells act by causing degranulation, and in this situation there is the presence of cells of inflammation, causing an anaphylactic reaction. There are several triggers that can trigger an allergic reaction and therefore Kounis syndrome, patients with atopy are more susceptible, it has been associated with insect bites, medications and some foods, environmental contamination and some medical conditions. any age because it has been described even in children. There are not many clinical studies, nor a larger sample of patients to reach a consensus on this pathology. We present a 46-year-old patient who is admitted to the Emergency service of the national institute of cardiology and cardiovascular surgery in Havana. Cuba; with a history of Systemic Arterial Hypertension (HT), which is an increase in blood pressure above the upper limits of normality. Grade II obesity, which is a body mass index ≥ 35 . in addition to referred dyslipidemia. In the results according to the diagnostic criteria of Kounis syndrome, the following were found: signs and symptoms of myocardial ischemia, urticaria, pruritus, dyspnea, sinus tachycardia after bee sting. Electrocardiogram (ECG): with ST segment elevation in 2 or more continuous leads. Echocardiography: transient segmental motility disorders. cardiac chambers of preserved size and function. Serum myocardial biomarkers within normal parameters, increased Histamine, Tryptase, leukotriene values. The objective is to describe the clinical characteristics, complementary examinations, their diagnosis, evolution and treatment. It was concluded that the diagnosis of Kounis syndrome is eminently clinical. in itself everything that leads to the activation of mast cells can produce the syndrome. The prognosis depends on the type of Kounis, cardiovascular risk factors and pre-existing coronary artery disease.

Keywords: Ischemia, Inflammatory response, Angina, Vasospasm, Atherosclerosis, Histamine.

1. Introducción

El síndrome de Kounis es una arteriopatía coronaria aguda asociado a una alergia anafiláctica, el cual es causado por la liberación de mediadores inflamatorios los mastocitos actúan provocando degranulación, ante esta situación hay presencia de células de la inflamación, provocando una reacción anafiláctica. (1,2) los mediadores que participan son: Triptasa, productos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas y varias citoquinas y quimiocinas que se liberan en este proceso. (1,2,5) La presencia de reacciones alérgicas a nivel general es alrededor de 1,6% o incluso mayor. Existen varios gatillantes que pueden desencadenar una reacción alérgica y por ende el síndrome de Kounis, son más susceptibles los pacientes con atopia. (3,4,7) El síndrome de Kounis (SK) definido en 1991 por Kounis y Zavras, abarca conceptos como una angina alérgica e infarto alérgico y se le ha relacionado mucho con picaduras de insectos, medicamentos y algunos alimentos, contaminación ambiental y algunas condiciones médicas. No se conoce su verdadera incidencia ya que, no hay muchos casos reportados. (6,8,11)

1.1 Conceptos fisiopatológicos:

Las células principales células en responder son los mastocitos; son lo más importante para desencadenar reacciones alérgicas. Se derivan de células madre que expresan el marcador CD 34 en la médula ósea, posteriormente por el factor de crecimiento de mastocitos se convierten en células maduras para producir reacciones alérgicas inmediatas, mediadas por inmunoglobulina E; pero no es esta única molécula la que puede activar los mastocitos, también las anafilatoxinas (C3a-C5a) conducen a la liberación y degranulación de los mastocitos con la consiguiente salida de mediadores inflamatorios y vasoactivos tanto locales como sistémicos, los cuales al interactuar con otras células como macrófagos y linfocitos T producen el síndrome. (9,10,12)

Se sabe que para que se produzca degranulación debe haber por lo menos 2.000 anticuerpos ligados a receptores en la superficie del mastocito que pueden ser de diferentes especificidades. (13,14) Cabe tener en cuenta que la activación mediada por IgE, es la que activa estas células. Los macrófagos activan a más macrófagos y pueden intensificar la respuesta para la activación de linfocitos T; la proteína 1^a que es inducible en los macrófagos, puede activar más mastocitos, mientras CD 169 de los macrófagos activa linfocitos CD 8; estas células T median la activación y proliferación de mastocitos y a su vez regulan la actividad de los macrófagos. (15,17)

La interacción de estos dos receptores media la disminución de la presión diastólica, hecho que aumenta la presión de pulso. (16) Igualmente, induce la expresión de factor tisular y taquicardia mediada por barorreceptores al disminuir la presión aórtica media. (16,17) Otra célula relacionada con reacciones de hipersensibilidad e inflamación es el eosinófilo a través de su proteína catiónica eosinofílica. (17,18,19) Se ha demostrado que la activación de estas células al igual que la de las plaquetas, induce trombosis del stent. (20,21,22)

El factor activador de plaquetas disminuye el flujo coronario, retrasa la conducción atrioventricular y produce efectos depresores en el miocardio. (21,24)

La betatriptasa, que es la enzima activa, es una proteasa que se encuentra en los gránulos de los mastocitos y se libera cuando estas células se degranulan, activan el complemento y las vías de coagulación. (25,26)

En un estudio en Japón se evidenció que los pacientes con angina inestable e infarto de miocardio tenían mayores niveles de triptasa que aquellos con placas de menos del 50%, y que este marcador asociado a las quinasas son predictores de vulnerabilidad de la placa.(24) El sistema kinina-kallicreína, que produce hipotensión y coagulación intravascular diseminada en casos severos de anafilaxia, ejerce una acción dual en la cascada de coagulación dado que tiene propiedades tanto fibrinolíticas como trombóticas. (22,27,28)

La quinasa y catepsina D actúan como enzimas para convertir la angiotensina I en angiotensina II como principal sustancia vasoconstrictora. (25)

El corazón puede ser el sitio primario de la reacción anafiláctica, dado que cuando esta ocurre hay vasoconstricción coronaria, fenómeno que conlleva isquemia del miocardio y finalmente disfunción ventricular, reducción del retorno venoso, salida de plasma al espacio intersticial y pérdida de volumen por permeabilidad capilar por lo cual cae el gasto cardiaco y se produce hipoperfusión coronaria y daño miocárdico consecuente. (27,28,29) Se ha demostrado que en el corazón de los mamíferos hay gran cantidad de mastocitos en los vasos coronarios, en la capa íntima y en las

placas de ateroma. Cada vez hay mayor evidencia a favor que los mastocitos intervienen en la iniciación y progresión de la placa a través de sus mediadores como la histamina. Igualmente desempeñan un papel preponderante en la vulnerabilidad de la placa. (8,11,30)

1.2 Etiología:

Con relación a la etiología de la entidad, se ha visto que puede ser multifactorial, e incluir reacciones alérgicas a medicamentos, condiciones médicas, exposiciones ambientales etc.

1.3 Abordaje diagnóstico:

El diagnóstico del síndrome de Kounis es eminentemente clínico los enfoques diagnósticos no invasivos son cada vez más fiables y eficientes. (2,5)

Los principales síntomas son dolor torácico (el cual puede ser atípico en comparación con el que ocurre en el síndrome coronario de causa no alérgica), disnea, palpitaciones y síntomas disautonómicos. (28,30,34)

Se pueden evidenciar diferentes patrones en el electrocardiograma. En la mayoría de los casos reportados se evidencia supradesnivel del ST en la cara anterior e inferior; igualmente puede ser normal o presentar cambios inespecíficos del segmento ST-T (31,32,33) siendo por consiguiente la descendente anterior y la coronaria derecha las arterias más comprometidas. Otras anomalías incluyen cualquier grado de bloqueo y arritmias cardíacas, principalmente fibrilación auricular, ritmo nodal y ectopias ventriculares. (31-35)

1.4 Variantes del síndrome de Kounis:

Tipo I: arterias coronarias normales, sin factores de riesgo cardiovascular.

Tipo II: enfermedad aterosclerótica preexistente.

Tipo III: trombosis del stent coronario. (1,36)

Pueden agregarse estudios para confirmar una reacción alérgica: niveles séricos de triptasa (vida media menor a 90 minutos), histamina (vida media menor a 10 minutos), inmunoglobulina E, proteínas del complemento y conteo de eosinófilos. (20-36)

Línea cronológica:

Paciente de sexo femenina de 46 años con antecedente de HTA de 3 años de evolución por lo cual toma enalapril 20mg diario. Obesidad grado II, dislipidemia referida Acude por su propio medio a emergencia del instituto nacional de cardiología y cirugía cardiovascular de la Habana. Cuba con dolor precordial de moderada intensidad opresivo con irradiación en la espalda, disnea, sudoración fría y copiosa tras picadura de una abeja, el cual se realizó estudios pertinentes donde se diagnostica el síndrome de Kounis. Ingresa en unidad de cuidados coronario-intensivos donde permanece hospitalizado por 2 días con oxígeno 3 litros, clopidogrel 75mg. vía oral, Nitroglicerina 50mg diluidos en 50ml de solución salina 0.9% intravenoso (INFUSION), Diltiazem 90mg vía oral cada 12 horas. Hidrocortisona 500mg diluidos en 250 ml de solución salina 0.9% intravenoso a durar 1 hora seguidos de 100mg cada 8 horas intravenoso difenhidramina 20mg 1 ampolla intravenoso seguido de 1 ampolla cada 8 horas intravenoso, Ranitidina 50mg 1 ampolla intravenosa seguido de 50mg cada 12 horas intravenoso Fluido de terapia 1000ml/24horas epinefrina 0,3mg intramuscular dosis única; posterior a eso se ingresa en sala de cuidados coronarios intermedios donde permaneció por 3 días con evolución clínica satisfactoria.

2. Información del paciente:

Paciente femenina de 46 años, casada, nacida y residente en ciudad de la Habana, instrucción universitaria(abogada). Con antecedentes de HTA desde hace 3 años en tratamiento con enalapril 20 mg vía oral diario, Obesidad tipo II, dislipidemia referida, acude por su propio medio a emergencia del Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Habana Cuba con dolor precordial de moderada intensidad opresivo con irradiación en la

espalda, disnea, sudoración fría y copiosa tras picadura de una abeja.

3. Examen físico.

Tensión arterial: 130/80 mmHg- Frecuencia Cardíaca: 108 por minuto-Frecuencia Respiratoria: 30 por minuto.

Peso: 75kg. – Talla: 165 cm. – IMC: 35 kg/cm.

El paciente lúcido, consciente, orientado en tiempo, espacio y en persona. hidratado afebril.

Mucosa: húmedas y normocoloreadas; tejido celular subcutáneo no infiltrado por edema; respiratorio murmullo vesicular normal, no estertores, uso de músculos accesorios respiratorios; corazón: latido de la punta visible en el 5to espacio intercostal, no Thrill, ruidos cardíacos audibles de buen tono, rítmicos, no soplo sistólico. P2 acentuado. pulsos periférico presente; Abdomen: Ruidos hidroaéreos presentes, blando globuloso, no doloroso a la palpación tanto superficial como profundo. no Tumoración palpable.

4. Evaluación diagnóstica: complementarios

Hemograma Hb..... 16.9 g/L

WBC..... 10.6 x 10⁹ /L

PLT 201 x 10⁹ /L

Troponinas <40 ng (parámetro normal)

ELECTROCARDIOGRAMA: DURANTE LA CRISIS VASOESPASTICA.

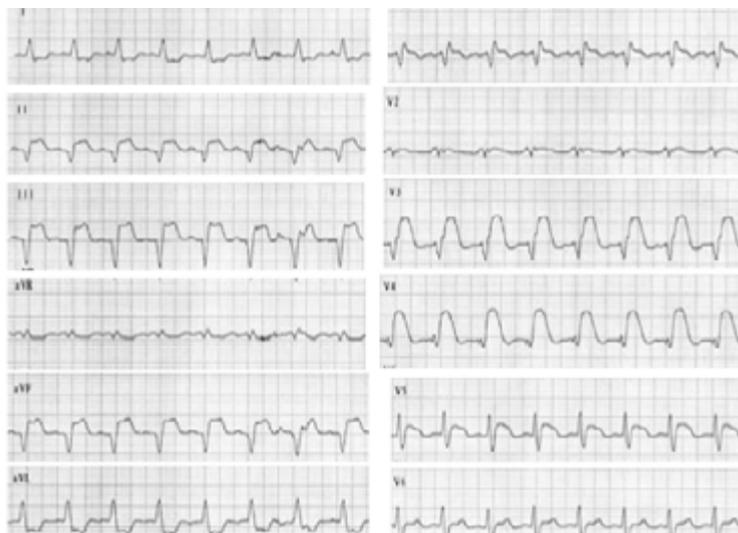


Gráfico 1. electrocardiograma: durante la crisis vasoespástica.

“Se traslada a salón de hemodinámica” (CORONARIOS NORMALES).

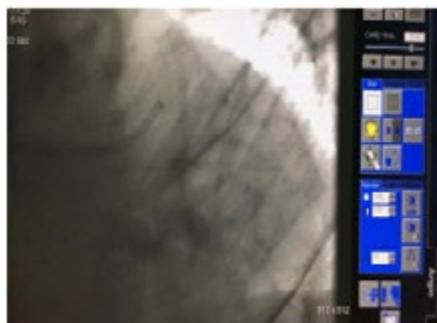


Gráfico 2



Gráfico 3

Gráfico 2,3: Coronariografía normal de ambas arterias coronarias.

5. Conducta terapéutica:

Ingresar en unidad de cuidados coronario-intensivos donde permanece hospitalizado por 2 días con oxígeno 3 litros, clopidogrel 75mg vía oral, Nitroglicerina 50mg diluidos en 50 ml de solución salina 0,9% intravenosa (INFUSIÓN), Diltiazem 90mg vía oral cada 12 horas. Hidrocortisona 500mg diluidos en 250 ml de solución salina 0.9% intravenosa a durar 1 hora seguidos de 100 mg cada 8 horas intravenosa, difenhidramina 20mg 1 ampolla intravenosa seguido de 1 ampolla cada 8 horas intravenosa, Ranitidina 50mg 1 ampolla intravenosa seguido de 50mg cada 12 horas intravenosa. Fluido de terapia 1000ml/24 horas Epinefrina 0,3mg intramuscular dosis única; posterior a eso se ingresar en sala de cuidados coronarios intermedios donde permaneció por 3 días con evolución clínica satisfactoria.

EKG: EVOLUTIVO (NORMAL).

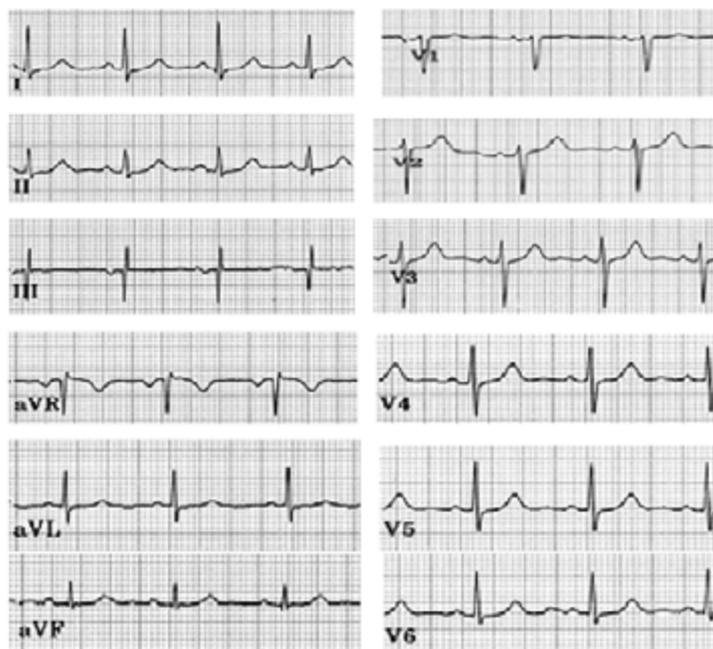


Gráfico 4: Electrocardiograma normal

Ecocardiografía Transtorácico: (ETT EVOLUTIVO).

- Buena función sistólica biventricular en reposo
- Contractilidad global y segmentaria conservada del VI y VD en reposo

- Aparatos valvulares competentes-No masas, no trombos, no derrames.
- No Hipertensión Pulmonar.

6. Seguimiento y respuesta terapéutica.

Es valorado por distintas especialidades (Alergólogos, medicina interna, cardiología) quienes confirma el diagnóstico y recomiendan continuar con tratamiento correspondiente. La paciente con buena perspectiva sobre su enfermedad.

7. Discusión.

El paciente de 46 años de edad con antecedentes de HTA, obesidad, dislipidemia referida con el diagnóstico de síndrome de Kounis cuyo diagnóstico es eminentemente clínico en el cual los criterios diagnósticos mencionados anteriormente coinciden con bibliografías internacionales por lo que concluimos que los criterios clínicos, electrocardiograma más los medios diagnósticos de laboratorios constituyen las bases fundamentales para el diagnóstico, y la fluidoterapia, corticoesteroides, anticálcicos, vasodilatadores, antihistamínicos, epinefrina además de fármacos para el tratamiento del síndrome coronario aguda en dependencia de si existe o no lesión coronaria significativa, representan los principales pilares del tratamiento del síndrome de Kounis. (1-36)

8. Perspectiva del paciente.

La paciente describe a su problema de salud como una situación de mucho estrés incluso pensó en que iba a morir, pero se sentía con confianza ya que se encontraba en un Instituto de Cardiología y día a día ella puso empeño en tener buen ánimo para ir mejorando.

9. Consentimiento informado.

Se cuenta con el consentimiento informado y firmado por la paciente.

10. Conclusión

Se considera que se deben realizar más estudios para conocer la epidemiología, diagnóstico y tratamiento óptimo de un síndrome que pasados 20 años de su descripción inicial continúa siendo un gran desconocido.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento informado, y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Limitación de responsabilidad

Nosotros los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en este trabajo son de nuestra entera responsabilidad.

Fuentes de apoyo

Este trabajo fue realizado con la autofinanciación de los autores.

Referencias bibliográficas.

1. S. Arora, R. Patel, M. Fadila, K. Wool. The atopic heart: a curious case of coronary hypersensitivity. *Neth J Med.*, 74 (2016), pp. 130-132
2. P. Fourie. Kounis syndrome: a narrative review. *South Afr J Anaesth Analg.*, 22 (2016), pp. 72-80

3. López-Abad R, Rodríguez F, García-Abujeta JL, Martín-Gil D, Jerez J. Myocardial ischemia due to severe amoxicillin allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):162-4. (PubMed)
4. M. Alevizos, A. Karagkouni, S. Panagiotidou, M. Vasiadi, T.C. Theoharides. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 112 (2014), pp. 309-316
5. G.D. Soufras, D. Lianas, N. Patsouras, G. Tsigkas, N.G. Kounis. Kounis syndrome: Aspects on pathophysiology and management. *Eur J Intern Med.*, 32 (2016), pp. e30-e31
6. D.M.P. Kumara-Ralapanawa, S.A.M. Kularatne. Kounis syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid administration: a case report and review of literature. *BMC Res Notes.*, 8 (2015), pp. 97
7. Ridella M, Bagdure S, Nugent K, Cevik C. Kounis Syndrome Following Beta-Lactam Antibiotic Use: Review of Literature. *Inflammation & Allergy- Drug Targets*, 8, 11-16. (PubMed)
8. N.G. Kounis, G.D. Soufras, P. Davlouros, G. Tsigkas, G. Hahalis. Combined etiology of anaphylactic cardiogenic shock: Amiodarone, epinephrine, cardioverter defibrillator, left ventricular assist devices and the Kounis syndrome. *Ann Cardiac Anaesthesia.*, 8 (2015), pp. 261-264
9. N.G. Kounis, G.D. Soufras, G. Tsigkas, G. Hahalis. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost.*, 21 (2015), pp. 139-143
10. J.P. Chen, D. Hou, L. Pendyala, J.A. Goudevenos, N.G. Kounis. Drug-eluting stent thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC Cardiovasc Interv*, 2 (2009), pp. 583-593
11. Y. Yanagawa, K. Nishi, N. Tomiharu, T. Kawaguchi. A case of Tako-tsubo cardiomyopathy associated with Kounis syndrome. *Int J Cardiol*, 132 (2009), pp. e65-e67.
12. Dippenaar JM, Naidoo S. Allergic reactions and anaphylaxis during anaesthesia.
13. *Current allergy & clinical immunology.* March 2015. Vol 28, no 1. (PDF) 13) N.G.
14. Kounis, G. Soufras, G. Hahalis. Anaphylactic Shock: Kounis Hypersensitivity Associated Syndrome Seems to be the Primary Cause. *N Am J Med Sci.*, 5 (2013), pp. 3136
15. Nicholas G. Kounis, S. Giannopoulos, G.D. Soufras, G.N. Kounis, J. Goudevenos. Foods, drugs and environmental factors: novel Kounis syndrome offenders. *Intern Med.*, 54 (2015), pp. 1577-1582
16. F. Renda, G. Landoni, F. Trotta, D. Piras, G. Finco, P. Felicetti. Kounis syndrome: an analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Inter J Cardiol.*, 21 (2016), pp. 7-20
17. G. Almpanis, S. Siahos, N.C. Karogiannis, A. Mazarakis, C. Niarchos, G.N. Kounis, et al. Kounis syndrome: two extraordinary cases. *Int J Cardiol*, 147 (2011), pp. e35-e38.
18. Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clinical & Experimental Allergy.* 45 (8) 1365-2222. (PubMed)
19. S. Patanè, F. Marte, G. Di Bella, S. Chiofalo, A. Currò, S. Coglitore. Acute myocardial infarction and Kounis syndrome. *Int J Cardiol*, 134 (2009), pp. e45-e46
20. J.P. Chen, D. Hou, L. Pendyala, J.A. Goudevenos, N.G. Kounis. Drug-eluting stent thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC Cardiovasc Interv*, 2 (2009), pp. 583-593
21. N.G. Kounis, G. Hahalis, S.A. Kounis, G.N. Kounis. Kounis syndrome and simultaneous multivessel acute coronary syndromes after successful drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol*, 127 (2008), pp. 146-148.
22. E. Venturini, L. Magni, N.G. Kounis. Drug eluting stent-induced Kounis syndrome. *Int J Cardiol*, 146 (2011), pp. e16-e18.
23. S. Patanè, F. Marte, A. Currò, C. Cimino. Recurrent acute myocardial infarction and Kounis syndrome. *Int J Cardiol*, 142 (2010), pp. e20-e22.
24. D. Vivas, J.C. Rubira, A.F. Ortiz, C. Macaya. Coronary spasm and hypersensitivity to amoxicillin: Kounis or not Kounis syndrome?. *Int J Cardiol*, 128 (2008), pp. 279-281

25. G.N. Kounis, S.A. Kounis, G. Hahalis, N.G. Kounis. Coronary artery spasm associated with eosinophilia: another manifestation of Kounis syndrome?. *Heart lung Circ*, 18 (2009), pp. 163-164.
26. S.C. Yong, K. Hyun, H.B. Min, H.K. Oh, I.K. Hyung, C. Kyoung Chul, et al. Evaluation of myocardial injury through serum troponin I and echocardiography in anaphylaxis. *A J Emerg Med.*, 34 (2016), pp. 140-144
27. Dippenaar JM, Naidoo S. Allergic reactions and anaphylaxis during anaesthesia. *Current allergy & clinical immunology*. March 2015. Vol 28, no 1. (PDF)
28. syndrome. *Int J Cardiol*, 134 (2009), pp. e129-e131 Volkan Doğan, Gurbet Özge Mert,
29. F.S. Biteker, K.U. Mert, M. Biteker. Treatment of Kounis syndrome. *I J Cardiol.*, 181 (2015), pp. 133-134
30. N. Baldomà, C.R. Cosmen, S.F. Galinski, L.M. García, L.R. Gracia, F.E. Villén. Serum tryptase levels in acute coronary syndromes with ST elevation. *Int J Cardiol*, 131 (2009), pp. 403-404
31. C.W. Wong, S. Luis, I. Zeng, R.A. Stewart. Eosinophilia and coronary artery vasospasm. *Heart Lung Circ*, 17 (2008), pp. 488-496
32. C. Cevik, K. Nugent, G.P. Shome, N.G. Kounis. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol*, 143 (2010), pp. 223-226
33. Pampín F, Rial Prado MJ, Vázquez Vigo R, González Guzmán LA. Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad: Síndrome de Kounis. *Galicia Clin*, 75(1), 31-32. (PDF)
34. López-Abad R, Rodríguez F, García-Abujeta JL, Martín-Gil D, Jerez J. Myocardial ischemia due to severe amoxicillin allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(2):162-4. (PubMed)
35. R.Y. Lin, A. Curry, G.R. Pesola, R.J. Knight, H.S. Lee, L. Bakalchuk, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonist. *Ann Emerg Med*, 36 (2000), pp. 462-468
36. A.J. Domínguez Franco, J.J. Gómez Doblas, J.M. Hernández García, M. Jiménez Navarro, J.H. Alonso Briaies, et al. Treatment of refractory vasoospastic angina with corticosteroids. A case report. *Int J Cardiol*, 118 (2007), pp. e51-e53
37. S. Takagi, Y. Goto, E. Hirose, M. Terashima, S. Sakuragi, S. Suzuki, et al. Successful treatment of refractory vasoospastic angina with corticosteroids: coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation. *Circ J*, 68 (2004), pp. 17-22
38. Rico Cepeda P, Palencia Herrejón E, Rodríguez Aguirregabiria MM. Síndrome de Kounis. (Elsevier, Ed.) *Med Intensiva*, 36(5), 358-364. (PubMed) (HTML) 37) M.
39. Biteker. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*, 6 (2010), pp. 777-788.

Utilización de la plataforma google drive en estudiantes universitarios.

(Use of the google drive platform in university students)

Edgar Rolando Morales Caluña, Fernando Xavier Altamirano Capelo

a Facultad de Contabilidad y Auditoria, Universidad Técnica de Ambato, er.morales@uta.edu.ec

b Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, f.altamirano@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

Este trabajo presenta el nivel de pos-utilización de la plataforma Google Drive en actividades académicas y personales en estudiantes universitarios. Se desarrolló una investigación de tipo descriptivo en estudiantes que cursaron las cátedras TICs entre los semestres Marzo – Agosto 2013 y Abril – Agosto 2016 en la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, mediante la aplicación de un cuestionario en línea. Con 87 respuestas válidas, el 62,1% utiliza la plataforma en actividades personales, el 88,5% utiliza para compartir archivos y carpetas, la herramienta más utilizada es el formulario con el 62,1%, mientras que el 65,5% tiene sincronizado su celular inteligente con Google Drive. Los estudiantes que participaron en el estudio continúan utilizando Google Drive en sus actividades académicas y personales.

Palabras claves: Trabajo Colaborativo, Computación en la Nube, Dispositivos Móviles, Google Drive.

ABSTRACT

This paper presents the level of post-use of the Google Drive platform in academic and personal activities in university students. A descriptive research was carried out on students who attended the TICs between the semesters March - August 2013 and April - August 2016 at the School of Public Health of the Politecnica Superior School of Chimborazo, through the application of an online questionnaire.

With 87 valid responses, 62.1% use the platform in personal activities, 88.5% use files and folders, the most used tool is 62.1%, while 65.5% Synchronized your smart phone with Google Drive. Students who participated in the study continue to use Google Drive in their academic and personal activities.

Keyword: Collaborative work, Cloud Computing, Mobile Devices, Google Drive.

1. Introducción

Las cátedras del área básica, relacionadas a las Tecnologías de la Información y Comunicación (TICs) de la Facultad de Salud Pública contribuye al desarrollo de capacidades y destrezas para una correcta utilización de herramientas informáticas, tomando en cuenta que en la actualidad las TICs son la base fundamental para formación académica y profesional de las personas en todas las áreas y profesiones(1).

Los programas analíticos de las cátedras TICs, están basados en contenidos relacionados al procesamiento de la información bajo el paradigma de la Computación en la Nube(2) y en la utilización de software específico para cada carrera.

Uno de los tópicos que se estudian, está relacionado a la gestión de la información en línea como almacenamiento, trabajo colaborativo, ofimática en línea entre otros, con la finalidad que el estudiante disponga de los conocimientos y habilidades necesarias para gestionar la información generada en otras cátedras y de esta manera mejorar el proceso de aprendizaje(3).

Con el advenimiento del internet, las fuentes tradicionales de información como libros, revistas, entre otros, en formato físico han sido desplazados por los repositorios digitales(4), motores de búsqueda(5), también debe ser considerado como una justificación relevante para que la formación académica de los estudiantes se base en una sólida formación en el manejo de herramientas informáticas.

El objetivo del presente artículo es conocer el nivel de pos-utilización de la plataforma Google Drive por los estudiantes de la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, entre los periodos Marzo – Julio 2013 y Abril – Agosto 2016.

1.1 Pensum De Estudios

Se entenderá por pensum de estudios todas aquellas materias que conforman los cursos dentro de una organización, el pensum de estudios podrá incrementarse dependiendo de las necesidades de la entidad(6).

Los pensum de estudios(7) están diseñados en forma matricial, donde las columnas contienen los semestres o niveles de la carrera, mientras en las filas se presentan los diferentes campos de formación del futuro profesional, entre los cuales están: Fundamento Teórico, Praxis Profesional(8), Epistemología y Metodología de Investigación, Comunicación y Lenguaje, Integración de Saberes, Contextos y Cultura. Generalmente en carreras relacionadas a la salud, las cátedras TICs se ubicaban dentro del Área Básica(9) y actualmente en el campo Comunicación y Lenguaje.

Los principales temas que contienen los Programas de Estudios de Asignatura (PEA)(10), constan manejos de procesadores de textos, gestores bibliográficos, hojas de cálculo, manejos de formularios para la generación de encuestas, trabajo colaborativo, sincronización de la información, mediante la utilización de la plataforma Google Drive(11).

1.2 Computación En La Nube

La computación en la nube(12) o “Cloud Computing” es un nuevo mecanismo de procesamiento de la información en el Internet, esta revolucionaria forma de gestión de la información ofrece a los usuarios servicios y ventajas como almacenamiento en línea, ofimática en línea, transparencia en la utilización de equipos hardware, integración con servicios de terceros entre otras(13).

Las plataformas “Cloud Computing”, comercialmente se desarrollan en dos frentes, la primera alternativa bajo una política de libre utilización, limitada especialmente por la capacidad de almacenamiento, como Google Drive y OneDrive(14), mientras que la segunda alternativa está orientada a la venta de servicios bajo demanda, como Windows Azure, Google App Engine entre otros(15).

Las plataformas de libre acceso disponen de servicios que pueden adaptar a los procesos educativos para mejorar la educación en todos los niveles. La literatura existente relacionada a la utilización de estas plataformas en el proceso de enseñanza – aprendizaje destaca estudios como: Trabajo en equipo con Google Drive en la universidad online(16), donde destaca la facilidad de manejo, la capacidad de trabajo en tiempo real a distancia, así como también la utilidad

pedagógica en la educación, mientras que en el estudio Una experiencia personal: Google Drive para el portafolio virtual docente-estudiante en la docencia universitaria(17), se concluye que Google Drive es una buena alternativa para la gestión del portafolio virtual para estudiantes y docentes(18).

También refleja la utilización de este tipo de plataformas para el diseño y dictado de cátedras, en el estudio Enseñanza de Photoshop mediante Youtube y Google Drive(19), se concluye que la utilización de este tipo de plataformas genera un mejor acceso a la información, participación del alumnado y seguimiento de actividades.

1.3 Características de la computación en la nube.

Entre las principales características que brinda la computación en la nube a los usuarios destacan:

- Flexibilidad para compartir información.
- Interfaces amigables.
- Capacidad para generar espacios de trabajo colaborativo.
- Independencia del sistema operativo de computador.
- Requerimientos mínimos en hardware y software del computador.
- Capacidad de acceso a la información desde distintos puntos y medios.
- Integración con servicios de terceros, y otras.

Generalmente estas plataformas disponen de varios servicios que los usuarios pueden utilizar y configurar de acuerdo con las necesidades.

1.4 Google Drive

La utilización de la plataforma Google Drive, en el ejercicio de la docencia universitaria ha permitido generar diferentes artículos científicos(17,20), relacionados a incorporación de esta plataforma como herramienta complementaria, además de la producción del libro titulado “ Computación en la Nube con Google Drive”(21), donde se menciona las principales funcionalidades de esta plataforma.

La capacidad de gestionar la información generada por los estudiantes directamente en internet, simulando un disco duro virtual, donde los estudiantes pueden almacenar la información a base de directorios, la posibilidad de compartir con otros usuarios espacios virtuales para la generación de trabajo colaborativo(22) hacen de Google Drive una alternativa válida para la utilización en los distintos procesos de aprendizaje.

En la actualidad el término “Trabajo Colaborativo”(23), ha tomado fuerza dentro de los procesos de aprendizaje en la educación universitaria, con la finalidad de generar nuevas alternativas para que los estudiantes realicen las actividades asignadas por los docentes de una forma no presencial, los servicios de Google Drive permiten implementar espacios de trabajo colaborativo mediante la utilización de directorios y agregando a los usuarios mediante cuentas de correo electrónico de Gmail. La herramienta permite generar espacios de “chat”, notas por cada uno de los elementos generados en el espacio de trabajo colaborativo(24).

Otra de las características de Google Drive, es la facilidad de uso (16), Google Drive, está diseñado a base de interfaces amigables e intuitivas que no representan un problema al momento de utilizar la herramienta, al contrario estudios afirman que existe un desconocimiento de la existencia de esta plataforma(25), partiendo de esta evidencia, es necesario generar políticas que permitan socializar a las comunidades universitarias los beneficios de la utilización de Google Drive en el proceso educativo y en las actividades profesionales de los estudiantes.

2. Materiales y Métodos

Se desarrolló una investigación de tipo descriptivo(26) a partir de la aplicación de una encuesta a los estudiantes de las carreras de Medicina y Nutrición y Dietética en los semestres comprendidos entre Marzo – Julio 2013 y Abril – Agosto 2016, en la Facultad de Salud Pública de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. La encuesta se

difundió mediante correos electrónicos y redes sociales, se obtuvieron un total de 87 respuestas válidas, no se aplicó ninguna técnica de muestreo.

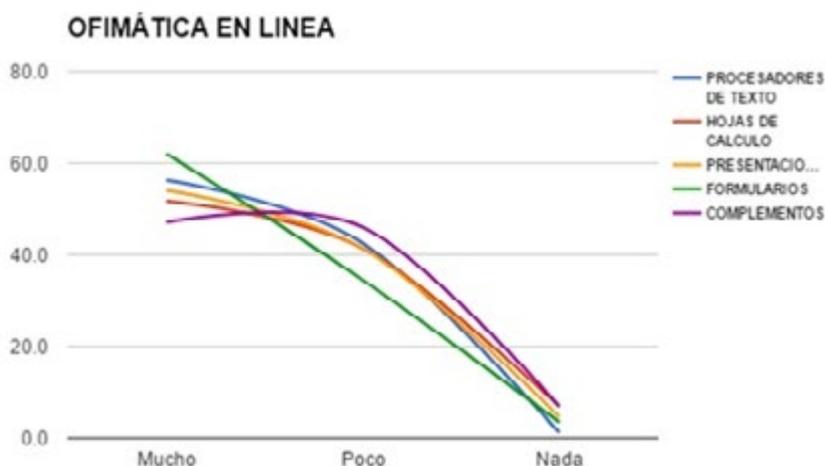
El instrumento de la toma de datos se desarrolló expresamente para esta investigación, datos sociodemográficos(27) ocho ítems, mientras que los ítems relacionados al uso de la plataforma Google Drive ocho ítems, formado por preguntas(28) abiertas, cerradas de selección múltiple, opción múltiple y escala Likert. El cuestionario se construyó en la Herramienta Formularios de Google Drive(29).

Los datos se procesaron utilizando las Hojas de Cálculos de Google Drive y el reporte de datos estadísticos generados por la herramienta donde se construyó el instrumento, las preguntas abiertas se procesaron mediante el análisis estadístico de datos textuales AEDT(30), en la página Web 2.0 Textalyser, disponible en : <http://textalyser.net/> , dos profesionales del área validaron el cuestionario antes de su aplicación.

3. Resultados

La ofimática en línea es uno de los principales servicios que ofrece la plataforma Google Drive, en el presente estudio, el nivel de utilización mediante la alternativa “Mucho”, la herramienta formularios con un 62,1% lidera el nivel de utilización de los encuestados, seguido de la herramienta procesador de textos con un 56,3%, presentaciones interactivas 54,0%, hojas de cálculo 51,7% y complementos el 47,1%. La herramienta formularios permite generar cuestionarios de forma fácil y eficiente por tal motivo los estudiantes utilizan en el desarrollo de las actividades académicas.

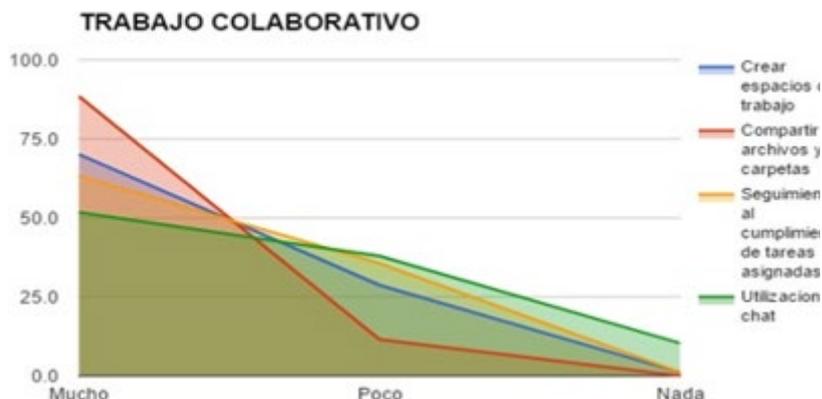
Figura 1: Nivel de utilización de ofimática en línea en la plataforma Google Drive



El 88,5% de los encuestados, utiliza la alternativa de trabajo colaborativo, para compartir archivos y carpetas en las actividades académicas, gestionar la información bajo este paradigma, permite a los estudiantes organizar de una manera adecuada sus recursos como tiempo y dinero, el 70,1% utiliza para la creación de espacios de trabajo.

El 63,2% utiliza la alternativa para el seguimiento de las tareas asignadas dentro de los grupos de trabajo, el 51,7% utiliza “chat” en la realización de las actividades relacionadas al trabajo colaborativo. La media de la opción “Mucho” en este apartado es de 68,4%.

Figura 2: Nivel de utilización de las opciones de trabajo colaborativo en Google Drive



El principal objetivo del presente estudio es conocer la pos-utilización que hacen los estudiantes a la plataforma en otras cátedras, en actividades personales, laborales y el interés por profundizar los conocimientos acerca de la herramienta. En la Tabla 1 se detallan los valores de pos-utilización de la herramienta.

Tabla 1: Pos-utilización de la plataforma Google Drive

Actividades	Utilización (Mucho)
Actividades laborales	52,90%
Actividades personales	62,10%
Interés por profundizar en el tema	47,10%
Utilización en otras cátedras	59,80%

Fuente: Encuesta Aplicada

Otra de las potencialidades de Google Drive es la sincronización de la información en otros dispositivos como computador de escritorio, portátiles, celulares inteligentes, en la presente encuesta el 65,5% ha sincronizado Google Drive con el celular, equipos portátiles el 54% y únicamente el 4,6 de los encuestados no a sincronizado con algún dispositivo móvil.

Finalmente, en la pregunta acerca de las debilidades y fortalezas de Google Drive, con un corpus creado con una base de 5 caracteres, se obtuvo un total de 543 palabras, 270 palabras distintas que corresponden al 49,7% de densidad léxica. Se obtuvieron las 10 primeras palabras, la Tabla 2 detalla el orden de las palabras.

Tabla 2: Diez palabras del análisis estadístico de datos textuales

Orden	Palabra	Ocurrencias	Frecuencia	Rango
1	documentos	14	3.20%	1
2	permite	13	3%	2
3	información	11	2.50%	3
4	archivos	11	2.50%	3
5	almacenamiento		2.30%	4
6	debilidad	9	2.10%	5
7	almacenar	9	2.10%	5
8	internet	8	1.80%	6
9	cualquier	8	1.80%	6
10	compartir	8	1.80%	6

Fuente: Textalyser

Las palabras están relacionadas a las actividades que los usuarios realizan en la plataforma Google Drive, esto permite afirmar que los encuestados están involucrados con la utilización de la plataforma. En base las palabras con mayor frecuencia de repetición, la Tabla 3 contiene las frases relevantes acerca de las fortalezas y debilidades de Google Drive.

Tabla 3: Fortalezas y debilidades de Google Drive indicadas por los encuestados

Fortalezas	Debilidades
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Trabaja en tiempo real ➤ Realizar las tareas de forma rápida ➤ Permite mantener sincronizado nuestro trabajo y siempre disponible para su uso ➤ Interacción en tiempo real ➤ Realizar trabajos grupales se puede ver quien realiza actividad alguna en documentos compartidos ➤ Ahorra tiempo en los trabajos colaborativos ➤ Permite compartir y editar información en línea 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Limitado espacio de trabajo ➤ Falta actualizar sus elementos ➤ Requiere de un ancho de banda o fluidez de internet.

Fuente: Base de datos encuestas aplicadas

4. Conclusiones

Los estudiantes demuestran la pos-utilización de Google Drive en sus actividades académicas y personales, en general las opiniones son aceptables en los diferentes aspectos consultados, estos resultados demuestran la importancia de la inclusión de cátedras relacionadas a las TICs en la malla curricular de las diferentes carreras para la formación profesional de los estudiantes.

Fomentar la utilización de Google Drive en el proceso educativo, permite a los estudiantes contar con nuevas alternativas para realizar sus trabajos académicos y gestionar adecuadamente la información.

Los servicios de ofimática en línea y trabajo colaborativo son alternativas innovadoras de utilización en docentes y estudiantes con el fin de ahorrar recursos como económicos y materiales en el desarrollo de las actividades académicas.

La sincronización de la información en diferentes dispositivos permite a los usuarios interactuar desde cualquier momento y lugar con la información almacenada en Google Drive.

Es necesario desarrollar políticas de seguimiento para conocer el nivel de pos-utilización de los conocimientos impartidos en las diferentes cátedras.

Bibliografía

1. Huatuco RM, Velásquez WL. El uso de las TIC en la enseñanza profesional. *Ind Data*. 2009;12(2):61–67.
2. Martín RL. Educación y entorno territorial de la Universitat de València: Conferencias impartidas en el Programa «Universitat i Territori». Universitat de València; 2014. 280 p.
3. Díaz JT, Gómez JIA. Desarrollo profesional docente ante los nuevos retos de las tecnologías de la información y la comunicación en los centros educativos. *Píxel-Bit Rev Medios Educ*. 2009;(34):31–47.
4. Martínez AC, Conde ER. Participación y visibilidad web de los repositorios digitales universitarios en el contexto europeo. *Comunicar*. 2013;20(40):193–201.
5. Saura JR, Palos-Sánchez P, Navalpotro FD. El problema de la Reputación Online y Motores de Búsqueda: Derecho al Olvido. *Cad Dereito Actual*. 2018;(8):221–229.
6. Principio de Administración. ITM; 2008. 143 p.
7. Antoniene JIG, Durán GIN, Pinto MA. La educación universitaria: Una mirada desde la complejidad. *Secr Educ JALISCO*. 2017;46.
8. Piedrahita Sandoval LE, Rosero Prado AL. Relación entre teoría y praxis en la formación de profesionales de enfermería: revisión integradora de literatura. *Enferm Glob*. 2017;16(47):679–706.
9. ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO, FACULTAD DE SALUD PUBLICA NUTRICION Y DIETETICA. MAPA CURRICULAR ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA [Internet]. Disponible en: https://www.esPOCH.edu.ec/images/facultades/salud_publica/archivos/PENSUM_END.pdf
10. González Rodríguez R, Cardentey García J. Material didáctico para la asignatura Medicina General Integral. *Rev Cuba Med Gen Integral*. 2017;33(2):209–217.
11. Ramos J. Productividad en la nube. *XinXii*; 2017. 40 p.
12. Arias Á. Computación en la Nube: 2a Edición. IT Campus Academy; 2015. 86 p.
13. Silvia P. Para saber más. Penguin Random House Grupo Editorial Colombia; 2011. 361 p.
14. Smolinski G. Cloud Watching: Un Repaso de los Mejores Programas de Almacenamiento en La Nube. Babelcube Inc.; 2016. 23 p.
15. Martín A, Chávez SB, Rodríguez NR, Valenzuela A, Murazzo MA. Bases de datos NoSQL en cloud computing. En: XV Workshop de Investigadores en Ciencias de la Computación [Internet]. 2013 [citado 16 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/27121>
16. Castellanos Sánchez A, Martínez De la Muela A. Trabajo en equipo con Google Drive en la universidad online. *Innov Educ México DF*. diciembre de 2013;13(63):75-94.
17. Caluña ERM. Una experiencia personal: Google Drive para el portafolio virtual docente-estudiante en la docencia universitaria. *Rev Tecnológica - ESPOL* [Internet]. 15 de septiembre de 2015 [citado 4 de mayo de 2017];28(2). Disponible en: <http://rte.espol.edu.ec/index.php/tecnologica/article/view/315>
18. Perea LEV. Desarrollo de Habilidades en el uso de las Tecnologías de la Información y la Comunicación: DHTIC. Luis

- Enrique Velazquez Perea; 2016. 103 p.
19. Zamora JO. Enseñanza de Photoshop mediante Youtube y Google Drive. [citado 4 de mayo de 2017]; Disponible en: <https://web.ua.es/es/ice/jornadas-redes-2014/documentos/comunicaciones-posters/tema-1/393251.pdf>
 20. Caluña ERM. Portafolio docente con google drive. Rev Telem Tica. 2016;15(2):91–96.
 21. Morales, Edgar, Altamirano, Xavier. Computación en la Nube con Google Drive [Internet]. RIOBAMBA: La Caracola Editores; 2016. 124 p. Disponible en: <http://cimogsys.esPOCH.edu.ec/direccion-publicaciones/public/pdf/27/computaci%C3%B3n%20en%20la%20nube.pdf>
 22. UNID ED, TELMEX A. Antología de Competencias Digitales. Editorial Digital UNID; 2015. 610 p.
 23. Frutos AE. Interculturalidad, mediación y trabajo colaborativo. Narcea Ediciones; 2016. 195 p.
 24. BENITO VD, VILLAVERDE VA, FRANCO MR, MUÑOZ RC. «Google Docs: una experiencia de trabajo colaborativo desde las aulas universitarias»: EN Metodologías de aprendizaje colaborativo a través de las tecnologías. Ediciones Universidad de Salamanca; 2014. 25 p.
 25. Baiges EB, Surroca NV. Valoración del uso de las herramientas colaborativas wikispaces y google drive, en la educación superior. Edutec Rev Electrónica Tecnol Educ [Internet]. 2015 [citado 23 de mayo de 2017];(49). Disponible en: <http://edutec.es/revista/index.php/edutec-e/article/viewFile/39/15>
 26. Tamayo MT y. El proceso de la investigación científica. Editorial Limusa; 2004. 440 p.
 27. Moreira MA, Salvat BG, García-Quismondo MÁM. Alfabetizaciones y tecnologías de la información y la comunicación. Síntesis; 2008.
 28. Abascal E, Esteban IG. Análisis de encuestas [Internet]. Esic Editorial; 2005 [citado 28 de abril de 2017]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/>

Nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva de universitarios posterior a la aplicación de una estrategia de educación sexual

(Level achieved in the development of skills for the sexual and reproductive life of university students after the application of a sexual education strategy)

Rosa Del Carmen Saeteros Hernández (1) *, Eida Ortiz Zayas (2), Angélica María Saeteros Hernández (2),

(1) Carrera de Promoción de la Salud, Facultad Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, EC060155.

(2) Carrera de Medicina, Facultad Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, EC060155.

(2) Municipio de Riobamba

*Correspondencia: Carrera de Promoción. ESPOCH. Panamericana Sur Km 1 ½. EC060155. Riobamba. Ecuador. E-mail: rsaeteros@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

Introducción: la educación sexual debe desarrollar habilidades para la vida **Metodología:** Se evaluó el nivel de habilidades para la vida mediante un diseño cuasi experimental de antes después con grupo control, se seleccionaron muestras aleatorias de 40 estudiantes en el grupo de estudio y control respectivamente, se implementó la estrategia de educación sexual en el grupo de estudio y se aplicó una pre y post prueba; antes y después de la estrategia. Se utilizaron técnicas estadísticas para muestras dependientes e independientes, con un nivel de significación $p=0,05$. **Resultados:** Las comparaciones de los grupos de estudio y control antes, grupo control antes y después y la medición posterior a la implementación de la estrategia de las necesidades satisfechas de habilidades para la vida en el grupo de estudio, estuvieron dentro de lo esperado, la mayoría de variables estudiadas respecto a la necesidad de desarrollar habilidades para la vida son homogéneas en el grupo de estudio y control antes de implementar la estrategia; y no se encontraron diferencias significativas en la comparación del grupo control antes y después. La medición posterior respecto a necesidades satisfechas o nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva en el grupo de estudio fue elevado, incluso para algunas de ellas, el 100 % de estudiantes apreció que lo había logrado. **Conclusiones:** La estrategia de educación sexual fue efectiva para desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva debido al nivel elevado conseguido por los estudiantes que participaron en la estrategia.

Palabras clave: educación sexual, habilidades para la vida, salud sexual y reproductiva

ABSTRACT

Introduction: sexuality education must develop life skills **Methodology:** The level of life skills was evaluated using a quasi-experimental design from before after with a control group, random samples of 40 students were selected in the study and control group, respectively. The sex education strategy was implemented in the study group and a pre and post test was applied; before and after the strategy. Statistical techniques were used for dependent and independent samples, with a significance level of $p = 0.05$. **Results:** The comparisons of the study and control groups before, the control group before and after, and the measurement after the implementation of the strategy of the satisfied needs of life skills in the study group, were within expectations, the most of the variables studied regarding the need to develop life skills are homogeneous in the study and control group before implementing the strategy; and no significant differences were found in the comparison of the control group before and after. Subsequent measurement regarding needs met or level achieved in the development of skills for sexual and reproductive life in the study group was high, even for some of them, 100% of students appreciated that they had achieved it. **Conclusions:** The sex education strategy was effective in developing skills for sexual and reproductive life due to the high level achieved by the students who participated in the strategy.

Keywords: education, sex, life skills, sexual and reproductive health.

1. Introducción:

Los jóvenes representan el estrato de población más expuesto a los problemas de Salud Sexual y Reproductiva (SSR), así las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) incluido el VIH y Sida, los embarazos no planificados a temprana edad, los abortos en condiciones de riesgo, ocurren en el contexto del inicio temprano de las relaciones sexuales, donde son comunes las múltiples parejas sexuales, la infidelidad y otras condiciones como el consumo de alcohol y sustancias estupefacientes que agravan y aumentan el riesgo en su SSR.

Varios estudios en universitarios dan cuenta de los limitados e insuficientes conocimientos, aunque algunos estudios indican que tienen cierta información previa sobre salud sexual; se observa actitudes negativas, comportamientos inadecuados, fruto de la deficiencias en la educación sexual, valores impuestos, mitos, estereotipos, creencias falsas y la escasa o nula participación en eventos formativos (1–4)

La Constitución de la República del Ecuador 2008, (5) en el artículo 66, reconoce y garantiza el derecho a tomar decisiones libres, informadas, voluntarias y responsables sobre su sexualidad, su vida y orientación sexual, y declara que el estado promoverá el acceso a los medios necesarios para que estas decisiones se den en condiciones seguras. El artículo 347 numeral 4 de la carta fundamental indica: que será responsabilidad del estado asegurar que todas las entidades educativas impartan una educación en ciudadanía, sexualidad y ambiente, desde el enfoque de derechos.

Existen evidencias científicas del impacto positivo de la educación sexual, según la orientación técnica dada por la Organización de Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura (UNESCO), en base a la revisión de 272 estudios que midieron el impacto de diversos programas en el comportamiento sexual, todos ellos han contribuido a enriquecer el conocimiento sobre diferentes aspectos de la sexualidad. (6)

Los estudiantes universitarios transitan por una etapa crucial de consolidación de la identidad y manifestaciones de aumento de la responsabilidad, por tanto una fase de cambios en el proceso de desarrollo personal y necesidad de educación en cuanto al fomento de habilidades para la vida, definidas por la OMS, (7) como

“aquellas destrezas que permiten que los adolescentes adquieran las aptitudes necesarias para su avance personal y para enfrentar en forma efectiva los retos de la vida diaria”; como: la autoconfianza para tomar decisiones autónomas, la comunicación asertiva para negociar las mejores prácticas, la mejora de la autoestima, la empatía, el respeto por la diferencia y la diversidad, la igualdad de derechos según el género, el manejo de conflictos, la capacidad para cuestionar hábitos poco saludables y el manejo de emociones y sentimientos. De esta manera podrán los jóvenes decidir en libertad y establecer y mantener relaciones interpersonales sanas enriquecedoras y positivas.

En la consulta global de la OMS, por medio de la Encuesta Mundial de Salud a Escolares (GSHS) diseñada en módulos alcohol y otras drogas, hábitos de alimentación, higiene, salud mental, actividad física, factores de protección, comportamientos sexuales que contribuyen al SIDA u otra ITS o embarazo no intencionado, los adolescentes exponen diferentes razones para adoptar estos comportamientos poco saludables: entre ellos disfrutar del comportamiento, haber formado un hábito que ahora es difícil de romper y la presión de los compañeros. (8–10)

Frente a lo anteriormente expuesto, se han generado documentos, iniciativas y discusiones tanto en la conferencia mundial sobre educación para todos, foro mundial sobre la educación, acción Dakar, que concluyen en la necesidad de implementar educación sanitaria basada en la preparación para la vida activa, por tanto, la OMS desde 1993 ha promovido las habilidades para la vida definiéndolas como habilidades para el comportamiento adaptativo y positivo que permiten a las personas hacer frente a los problemas de la vida cotidiana de manera efectiva. (10)

El modelo de habilidades para la vida ha sido implementado a nivel mundial fundamentalmente en proceso de prevención primaria de conductas de riesgos como consumo y abuso de sustancias psicoactivas en adolescentes y adultos jóvenes, se han encontrado algunas experiencias de su aplicación en la prevención de conductas sexuales de riesgo en adolescentes y adultos jóvenes. (11)

El objetivo de esta investigación fue medir el nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva, posterior a la aplicación de una estrategia de educación sexual.

2. Metodología:

Para la evaluación del nivel conseguido de habilidades para la vida sexual y reproductiva posterior a la ejecución de estrategia de educación sexual, se utilizó un diseño cuasi experimental de antes después con grupo control.

Una investigación previa demostró que los grupos de estudio constituido por estudiantes de la Facultad de Salud Pública y del grupo control, pertenecientes a estudiantes del resto de facultades, de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, fueron homogéneos en la mayoría de variables estudiadas, lo que los hace ser comparables, en este sentido de estos grupos originales, para la implementación y evaluación de la estrategia de educación sexual, se seleccionó grupos a pequeña escala, a partir de muestras aleatorias, 40 estudiantes de cada

uno de los mentados grupos, cuando se seleccionaron los 40 estudiantes se compararon las principales características sociodemográficas para las que fueron homogéneos, la estrategia de educación sexual se implementó y evaluó en el grupo de estudio.

El instrumento utilizado para la evaluación de la estrategia de educación sexual fue en la modalidad de pre y post prueba, para la preprueba se incluyó la variable necesidad de desarrollar habilidades para la vida, la post prueba para el grupo de estudio tiene una variación en la pregunta respecto a habilidades para la vida, pues en ella se recoge información sobre las necesidades satisfechas en el desarrollo de habilidades para la vida. A fin de validar el pre y pos prueba, se realizó una prueba piloto de este instrumento con 30 estudiantes de la universidad que no participaron en esta fase de la investigación.

Tanto la necesidad de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva, como las necesidades satisfechas en el desarrollo de habilidades para la vida, fueron investigadas con 11 preguntas, con respuestas en categorías ordinales (mucho, poco y nada).

En el análisis estadístico se consideraron tres combinaciones. Para las comparaciones de los grupos de estudio y control antes de la implementación de la estrategia, se aplicaron técnicas estadísticas para muestras independientes. En el caso de las variables cualitativas se aplicó la prueba de homogeneidad, con el estadígrafo chi cuadrado de Pearson (X^2) para las dicotómicas y chi cuadrado de Bartholomew para las ordinales.

Para la comparación antes y después en el grupo control, se emplearon técnicas para muestras relacionadas. En el caso de las variables cualitativas dicotómicas se aplicó la prueba de Mc Nemar, para las variables ordinales se usó la prueba de Stuart Maxwell

En todas ellas se consideró un nivel de significación $p=0,05$.

Las necesidades satisfechas de habilidades para la vida en el grupo de estudio se midieron con porcentajes.

3. Resultados:

La estrategia de educación sexual, se diseñó en base a las necesidades de educación sexual y reproductiva determinadas en una primera fase de la investigación, fue diseñada e implementada con metodología de pares, es decir por estudiantes de la propia universidad, de la carrera de Promoción de la Salud, quienes cursaban la cátedra de Salud Sexual, y el acompañamiento de expertos. Un elemento para destacar es la propuesta de los estudiantes de incorporar a la estrategia la promoción de las habilidades para la vida, aspecto que fue tomado en cuenta en el diseño y desarrollo de la misma.

En esta investigación se asumió como estrategia de educación sexual, al conjunto de acciones de enseñanza aprendizaje extracurricular, planificadas sistemáticamente, aplicadas en el entorno educativo politécnico, en base a las necesidades educativas determinadas mediante la investigación, para aportar al logro y mantenimiento de la SSR de estudiantes universitarios.

Contiene una serie de temas, que se desarrollan en sesiones y actividades educativas, con la finalidad de la reducción de información incorrecta, la construcción y deconstrucción de conocimientos, desmitificación de creencias y mitos, la consolidación de sentimientos, valores y actitudes positivas; generación de habilidades para la vida sexual y reproductiva y fomento de estilos de vida saludables, que promuevan cambios en las intenciones hacia

comportamientos sexualmente saludables.

Pensar en ello significó movilizar una visión positiva de la SSR, y no solamente planear la transmisión de herramientas típicamente higienistas, de prevención o disminución riesgo; sino que integró el desarrollo y apropiación de habilidades sociales mucho más complejas, que les permita cumplir con los ideales en la sexualidad, en el contexto del amor y la afectividad, del disfrute y goce sexual, de la comunicación libre de prejuicios y temores, del respeto y reconocimiento a los Derechos Sexuales y Reproductivos, de la planificación familiar, de los valores, de la equidad de género y de la comprensión de las diferentes orientaciones sexuales.

La estrategia de educación sexual requirió del diseño de materiales de apoyo, como un libro del facilitador, un libro del estudiante, así como materiales promocionales como una camiseta un bolso y otros.

Cabe mencionar que la estrategia de educación sexual fue validada por expertos, y en relación al desarrollo de habilidades para la vida, consideraron que las mismas estuvieron en correspondencia con las posibilidades de educación sexual planteadas en la estrategia.

Las principales características de la estrategia de educación sexual fueron:

Condiciones de la estrategia de educación sexual:

1. Diseñada y aplicada con metodología de pares
2. Basada en necesidades educativas identificadas en la investigación
3. Apoyada en conocimientos científicos, realistas y sin prejuicios
4. Basada en una pedagogía problematizadora
5. Incluye una perspectiva de género que transversaliza cada tema, sesión y actividad
6. Inspirada en los Derechos Sexuales y Reproductivos
7. Llevada a cabo en actividades extracurriculares
8. Fomenta habilidades para la vida sexual y reproductiva
9. Es participativa y dinamizadora de la esfera afectiva, con el uso de técnicas de enseñanza aprendizaje interactivas
10. Contempla la evaluación participativa del proceso, y de los resultados a corto plazo, es decir posterior a la implementación de la estrategia de educación sexual.

Objetivos de la estrategia de educación sexual

- Reducir información incorrecta, deconstruir conocimientos en salud sexual y reproductiva.
- Desmitificar creencias, mitos y tabúes sobre la base del conocimiento científico en sexualidad.
- Clarificar sentimientos, valores y actitudes positivas relacionadas con la esfera sexual.
- Mejorar las intenciones hacia comportamientos saludables.
- Mejorar la comunicación en temas de sexualidad
- Generar habilidades para la vida sexual y reproductiva
- Fomentar estilos de vida saludables

Resumen de los Módulos y objetivos de la estrategia de educación sexual

Sesión para iniciar

Conociéndonos y creando un ambiente democrático

- Posibilitar un ambiente de confianza e integración entre los participantes
- Socializar el proceso de capacitación, los contenidos y los aspectos logísticos de los eventos de capacitación.
- Entregar los materiales de uso del participante (Bolso, camiseta del proyecto, cuaderno del estudiante)
- Firmar las cartas de consentimiento informado de participar en la investigación.
- Contar con los compromisos del grupo para el desarrollo de las diferentes actividades de capacitación.

Módulo I

Sexualidad valores y derechos sexuales y reproductivos

- Identificar las características biopsicosociales, ético, legales relacionadas con la sexualidad.
- Reconocer las dimensiones, funciones y componentes de la sexualidad.
- Identificar los elementos de la Respuesta Sexual Humana en el varón y la mujer
- Identificar los derechos sexuales y reproductivos
- Evidenciar una actitud positiva ante los valores de la sexualidad
- Respetar la vivencia de la sexualidad de las personas
- Valorar la individualidad sexual y las opciones que de ella se desprenden

Módulo II

Salud reproductiva

- Reconocer los mitos y las realidades del embarazo no planificado y sus riesgos
- Identificar los diferentes tipos de métodos anticonceptivos
- Asumir una actitud positiva frente a los métodos anticonceptivos
- Vencer los temores, resistencias y conflictos naturales acerca del uso de los métodos anticonceptivos
- Decidir con responsabilidad su paternidad y maternidad
- Analizar las ideas y sentimientos asociados a la posibilidad de tener un hijo durante los estudios en la politécnica.
- Decidir con responsabilidad el momento oportuno de tener relaciones sexuales.
- Analizar las ideas y los sentimientos asociados a la posibilidad de tener un hijo.
- Utilizar habilidades para negociar el uso de anticonceptivos.

Módulo III

Infecciones de Transmisión Sexual

- Reconocer los diferentes tipos de infecciones de transmisión sexual
- Identificar las formas de transmisión de las Infecciones de Transmisión sexual
- Reconocer a las estrategias de prevención y las conductas sexuales seguras o protegidas como indispensables para la prevención de las ITS

- Identificar los de signos síntomas comunes en las ITS

Módulo IV

VIH – Sida

- Analizar las creencias negativas y positivas que existen sobre el tema y desmitificar los conceptos sobre el VIH-sida.
- Manifestar conocimientos científicos acerca del VIH- Sida, las formas transmisión y no transmisión.
- Reflexionar sobre los pensamientos, creencias, opiniones y juicios de valor que se pueden generar alrededor del tema de VIH-sida y el trato a las personas que viven con VIH-sida.
- Identificar las medidas de prevención contra el VIH-Sida.
- Mostar cambios en actitudes y conductas para disminuir la propagación de la infección del VIH.

Módulo V

Condón

- Demostrar conocimiento en el uso y manejo adecuado del condón del varón y la mujer en las relaciones sexuales.
- Identificar los mitos sobre el condón.
- Demostrar habilidades en el uso correcto del condón del varón y la mujer
- Mostrar actitudes positivas para el uso del condón.
- Evidenciar habilidades para la negociación del uso del condón en pareja.

Módulo VI

Estilos de vida y sexualidad

Asumiendo compromiso

- Evidenciar conocimiento y percepción del riesgo de los efectos reales del uso de drogas, alcohol y la sexualidad.
- Identificar las conductas de riesgo en la vida sexual y reproductiva e iniciar un compromiso de cambio.

Metodología de trabajo propuesta en el desarrollo de módulos /sesiones y actividades

La metodología es activa-participativa, explicativa y analítica, en la cual se buscó despertar el interés sobre las temáticas y la satisfacción de aprendizaje de los estudiantes politécnicos.

Los estudiantes de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo son los principales autores en este proceso, porque sobre la base de las actividades planeadas en cada sesión se realizó una construcción colectiva de los conocimientos y su actitud permitirá analizar y reflexionar los temas que contribuirán a mejorar la vivencia de su sexualidad. Cada actividad tiene un espacio para el cierre y/o la evaluación de la sesión. Se aplicará mediante la participación de pares (estudiantes politécnicos) capacitados y la guía de la autora de la investigación.

Habilidades para la vida sexual y reproductiva a desarrollar en las sesiones y actividades.

Autoconocimiento:

Incrementar los conocimientos sobre temas de sexualidad. Tener más recursos para con seguridad cumplir el ideal en la salud sexual y reproductiva. Cambiar para bien la forma de pensar sobre temas relacionados con sexualidad.

Empatía:

Ser más tolerante en la interacción con los demás y comprender mejor las vivencias sexuales. Comunicación asertiva: Expresar con claridad lo que piensa, lo que siente o necesita en cuanto a la salud sexual y reproductiva.

Relaciones interpersonales:

Ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener autonomía en las decisiones que se relacionan con la salud sexual y reproductiva.

Toma de decisiones:

Escoger alternativas más seguras para mantener un nivel adecuado en la salud sexual y reproductiva.

Manejo de problemas y conflictos:

Manejar adecuadamente los problemas y conflictos que pueden derivarse de la vivencia de la sexualidad.

Pensamiento creativo:

Abordar la realidad de la salud sexual y reproductiva de forma novedosa y con originalidad.

Pensamiento crítico:

Cambiar si es necesario sus comportamientos para conservar la salud sexual y reproductiva, que le permitan un crecimiento personal.

Resultados de la evaluación de habilidades para la vida.
Necesidades de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva.
Grupo de estudio y control antes de la intervención con necesidades de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva

Tabla 1. Estudiantes de los grupos estudio y control antes de la intervención con necesidades de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva según variables exploradas.

Necesidad de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva	Grupos de investigación				Probabilidad
	Estudio		Control		
	No.	%	No.	%	
Incrementar conocimientos sobre temas de sexualidad	37	92,5	34	85,0	> 0,05 ^b
Cambiar para bien la forma de pensar sobre temas relacionados con sexualidad	33	82,5	30	75,0	,> 0,05 ^b
Tener más recursos para con seguridad cumplir el ideal en la salud sexual y reproductiva	34	85,0	30	75,0	> 0,05 ^b
Ser más tolerante en la interacción con los demás y comprender mejor sus vivencias sexuales	28	70,0	24	60,0	> 0,05 ^b

Expresar con claridad lo que piensa, lo que siente o necesita en cuanto a la salud sexual y reproductiva	36	90,0	24	60,0	< 0,005 ^b
Ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener la autonomía en las decisiones que se relacionan con salud sexual y reproductiva	33	82,5	20	50,0	< 0,005 ^b
Escoger alternativas más seguras para mantener un nivel adecuado en salud sexual y reproductiva	36	90,0	29	72,5	0,086 ^a
Manejar adecuadamente los problemas y conflictos que pueden derivarse de la vivencia de sexualidad	36	90,0	32	80,0	> 0,05 ^b
Cambiar los comportamientos sexuales que le permitan un crecimiento personal	35	87,5	31	77,5	0,377 ^a
Abordar la realidad de la salud sexual y reproductiva de forma novedosa y con originalidad	38	95,0	32	80,0	< 0,05 ^b
Cambiar comportamientos si es necesario, para conservar la salud sexual y reproductiva.	35	87,5	27	67,5	0,061 ^a

^a para X2Pearson Se aplicó el estadígrafo X2Pearson donde solo hubo respuestas en dos categorías (mucho y poco)

^b para X2Bartholomew

Las necesidades para desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva se muestran en la tabla 1, donde se refleja la respuesta mucho en todas las variables. Los grupos estudio y control resultaron homogéneos en la mayoría de variables estudiadas, excepto la necesidad de expresar con claridad lo que piensa, lo que siente o necesita en cuanto a la SSR con un 90,0 % y 60,0 %, ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener la autonomía en las decisiones que se relacionan con salud sexual y reproductiva, 82,5 % y 50,0 % y abordar la realidad de la SSR de forma novedosa y con originalidad, un 95,0 % y 80,0 % respectivamente.

La menor frecuencia de respuesta mucho para el grupo estudio estuvo en la variable ser más tolerante en la interacción con los demás y comprender mejor sus vivencias sexuales con 70,0 % y en el grupo control para ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener la autonomía en las decisiones que se relacionan con salud sexual y reproductiva con 50,0 %.

Grupo control antes y después de la intervención con necesidades de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva

TABLA 2 Estudiantes del grupo control antes y después de la intervención con necesidades de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva según variables exploradas.

Necesidad de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva Respuesta: Mucho	Grupo Control				Probabilidad
	Antes		Después		
	No.	%	No.	%	
Incrementar conocimientos sobre temas de sexualidad	34	85,0	34	85,0	0,160 ^b
Cambiar para bien la forma de pensar sobre temas relacionados con sexualidad	30	75,0	32	80,0	0,600 ^b

Tener más recursos para con seguridad cumplir el ideal en la salud sexual y reproductiva	30	75,0	32	80,0	0,195 ^b
Ser más tolerante en la interacción con los demás y comprender mejor sus vivencias sexuales	24	60,0	28	70,0	0,579 ^b
Expresar con claridad lo que piensa, lo que siente o necesita en cuanto a la salud sexual y reproductiva	24	60,0	32	80,0	0,008 ^a
Ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener la autonomía en las decisiones que se relacionan con salud sexual y reproductiva	20	50,0	28	70,0	0,012 ^b
					0,007 ^c
Escoger alternativas más seguras para mantener un nivel adecuado en salud sexual y reproductiva	29	72,5	33	82,5	0,092 ^a
Manejar adecuadamente los problemas y conflictos que pueden derivarse de la vivencia de sexualidad	32	80,0	29	72,5	0,403 ^b
Cambiar los comportamientos sexuales que le permitan un crecimiento personal	31	77,5	29	72,5	0,424 ^a
Abordar la realidad de la salud sexual y reproductiva de forma novedosa y con originalidad	32	80,0	30	75,0	0,102 ^b
Cambiar comportamientos si es necesario, para conservar la salud sexual y reproductiva.	27	67,5	31	77,5	0,057 ^a

^a para prueba de Mc Nemar

^b para prueba de Stuart Maswell

^c para Mc Nemar a posteriori

Se identificó el nivel de necesidad de desarrollar habilidades para la vida sexual y reproductiva, la tabla 2 muestra las respuestas en la categoría mucho. En general los porcentajes de esta respuesta fueron semejantes entre los momentos, lo que hace que no se encontraran diferencias estadísticamente significativas. Solo se identificaron estas diferencias para expresar con claridad lo que piensa, lo que siente o necesita en cuanto a la salud sexual y reproductiva con 60,0 % antes y 80,0 % después; y ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener la autonomía en las decisiones que se relacionan con salud sexual y reproductiva con 50,0 % y 70,0 %.

Grupo de estudio, según nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva

Tabla 3. Estudiantes del grupo estudio que respondieron mucho al nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva después de la intervención según variables exploradas.

Nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva desarrolladas Respuesta: Mucho	Grupo estudio después	
	No.	%n=40
Incrementar sus conocimientos sobre temas de sexualidad	39	97,5
Cambiar para bien su forma de pensar sobre temas relacionados con sexualidad	39	97,5
Tener más recursos para con seguridad cumplir su ideal en la salud sexual y reproductiva	39	97,5
Ser más tolerante en su interacción con los demás y comprender mejor sus vivencias sexuales	37	92,5
Expresar con claridad lo que piensa, lo que siente o necesita en cuanto a su salud sexual y reproductiva	40	100,0
Ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener su autonomía en las decisiones que se relacionan con su salud sexual y reproductiva	37	92,5

Escoger alternativas más seguras para mantener un nivel adecuado en su salud sexual y reproductiva	40	100,0
Manejar adecuadamente los problemas y conflictos que puedan derivarse de la vivencia de la sexualidad.	39	97,5
Abordar la realidad de la salud sexual y reproductiva de forma novedosa y con originalidad	39	97,5
Es una oportunidad de cambio en los comportamientos sexuales y de crecimiento personal y social	39	97,5
Poner en práctica lo que ha aprendido y cambiar si es necesario sus comportamientos para conservar su salud sexual y reproductiva	39	97,5
Recomendaría a otros estudiantes politécnicos participar en la estrategia "Sexualidad segura en tus manos"	39	97,5

En la tabla 3, se observa el nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva según la percepción de los estudiantes del grupo estudio luego de participar en la estrategia de educación sexual; todas las respuestas estuvieron por encima del 90,0 %; es de destacar que el 100,0 % asumió que ahora es capaz de expresar lo que siente o necesita en cuanto a su salud sexual y reproductiva, así como escoger alternativas sexuales más seguras para mantener un nivel adecuado en su salud sexual y reproductiva.

4. Discusión:

El constructo habilidades para la vida fue propuesto por la OMS, en su proceso de difusión se ha fortalecido y ha sido operacionalizado agrupando las habilidades afines, es de resaltar que el enfoque desde sus inicios ha tenido una perspectiva educativa y el marco de referencia es amplia abordando componentes humanístico, cognitivo y conductual; la base teórica de habilidades para la vida, y sus reinterpretaciones ha permitido el diseño y la implementación de programas de intervención en población adolescente en todo el mundo favoreciendo los retos de las naciones con la salud de su población adolescente y adulta joven. (11)

No obstante, cada país ha desarrollado sus apuestas interculturalizando el enfoque de manera que responda a las necesidades y características de sus adolescentes y jóvenes, pero siempre en miras a potenciar competencias psicosociales, como una estrategia para prevenir la enfermedad y, posteriormente, para promover la salud, la formación ética, la educación sexual principalmente, entendida ella en su sentido amplio de desarrollo vital y no sólo biológico del ser humano (12)

La OMS, reconoce que son muchas las competencias necesarias para la vida, pero selecciona algunas como esenciales para hacer frente a los retos que presenta el mundo contemporáneo al cuidado de la vida, especialmente en el caso que nos ocupa para mantener y mejorar un nivel adecuado en la SSR de universitarios, estas habilidades son: autoconocimiento, para incrementar los conocimientos sobre temas de sexualidad. Tener más recursos para con seguridad cumplir el ideal en la SSR, así como cambiar para bien la forma de pensar sobre temas relacionados con sexualidad. La empatía, para ser más tolerante en la interacción con los demás y comprender mejor las vivencias sexuales, la comunicación asertiva, para expresar con claridad lo que piensa, lo que siente o necesita en cuanto a la SSR, las relaciones interpersonales, para ser capaz de manejar la presión de grupos de pares y mantener autonomía en las decisiones que se relacionan con la SSR, la toma de decisiones, para escoger alternativas más seguras para mantener un nivel adecuado en la SSR, el manejo de problemas y conflictos, a fin de manejar adecuadamente los problemas y conflictos que pueden derivarse de la vivencia de la sexualidad, el pensamiento creativo, para abordar la realidad de la salud sexual y reproductiva de forma novedosa y con originalidad, y el pensamiento crítico para cambiar si es necesario sus comportamientos para conservar la SSR, que le permitan un crecimiento personal. (13)

5. Conclusiones:

Los resultados de la evaluación, obtenidos a través de las comparaciones de los grupos de estudio y control antes, grupo de control antes después y la medición posterior a la implementación de la estrategia educativa de las necesidades satisfechas de habilidades para la vida en el grupo de estudio, estuvieron dentro de lo esperado, ya que se observó que la mayoría de variables estudiadas respecto a la necesidad de desarrollar habilidades para la vida son homogéneas en el grupo de estudio y control antes de implementar la estrategia; además de que no se encontraron diferencias significativas en la comparación del grupo control antes y después.

La medición posterior a la implementación de la estrategia respecto a necesidades satisfechas o nivel conseguido en el desarrollo de habilidades para la vida sexual y reproductiva en el grupo de estudio fue elevado, incluso para algunas de ellas, el 100 % de estudiantes apreció que lo había logrado.

Agradecimientos:

Expresamos un agradecimiento a los estudiantes de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por su colaboración en las distintas etapas de investigación.

Declaración de conflicto de interés

No existen intereses particulares por parte de los autores, de la entidad científica o financiadora que pudiesen afectar directa o indirectamente a los resultados obtenidos.

Limitación de responsabilidad

Declaro que todos los puntos de vista expresados son de entera responsabilidad de los autores.

Fuentes de apoyo

Fondos propios y ayuda económica de la ESPOCH, para estudios de Doctorado.

Referencias:

1. Cunias M, Ramos M, López Y. Nivel de Educación Sexual Universitaria:¿ Utopía o Realidad?. Hacedor-AIAPÆC [Internet]. 2019 [citado 3 Feb 2020]; 3 (2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://revistas.uss.edu.pe/index.php/HACEDOR/article/view/1169/993>.
 2. Gómez D, Ochoa M, et al. Salud sexual y reproductiva en estudiantes universitarios de una institución de educación superior en Colombia. Revista de Salud Pública [Internet]. 2014 [citado 8 Feb 2020]; 16: [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/rsap/2014.v16n5/660-672/es>.
 3. Ordoñez J, Real J, Gallardo J, Alvarado H, Roby A. Conocimientos sobre salud sexual y su relación con el comportamiento sexual en estudiantes universitarios. Anales de la Facultad de medicina. [Internet]. 2017 [citado 9 Feb 2020]; 78(4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000400009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i4.14264>.
 4. Hernández Y, et al. "Creencias, actitudes y prácticas en sexualidad en estudiantes de psicología clínica de la Universidad Católica de Cuenca." Revista Electrónica de Psicología Iztacala [Internet]. 2018 [citado 9 Feb 2020]; 20(3): [aprox. 20 p.]. Disponible en:
 5. https://www.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/vol20num3_monografico/Vol20No3Art17.pdf.
 6. Constitución de la República del Ecuador 2008 No. 449 (Oct-10-2008). Suplemento del Registro Oficial Órgano de Gobierno del Ecuador. Editorial Nacional; 2008.
 7. Justificación de la educación en sexualidad. Volumen I. En: Orientaciones Técnicas Internacionales sobre
-

- Educación en Sexualidad. Un enfoque basado en evidencia orientado a escuelas, docentes y educadores de la salud. Santiago de Chile: UNESCO; 2010. p. 1-27.
10. Organización Mundial de la Salud. Enfoque de habilidades para la vida para un desarrollo saludable de niños y adolescentes. Ginebra: OMS; 2001.
 11. Cantor M, Pérez E, Carrillo S. Revista AiBi. Redes sociales e identidad social. [Internet]. 2018 [citado 9 Feb 2020]; 6 (1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: https://revistas.udes.edu.co/aibi/article/view/477/pdf_1.
 12. Rizo M, Velandia M, Noreña A, Cortés E. La epidemiología como fundamento del diseño curricular de enfermería en salud sexual y reproductiva de los adolescentes y jóvenes. Ciencia e innovación en Salud. [Internet]. 2018 [citado 9 Feb 2020]; [aprox. 13 p.]. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/2ea1/79bd3b9e0bfff5b9c49fe693784d6c37e0ca.pdf?_ga=2.128993540.908
 13. Organización Mundial de la Salud. Serie de información de la OMS sobre salud escolar. In Salud OMDI, editor.
 14. Creación de un entorno para el bienestar emocional y social: Una responsabilidad importante de una escuela que promueva la salud y sea amigable para los niños. 2003. Ginebra: OMS; 2003.
 15. Carrillo S, et al. "Habilidades para la vida como elementos en la promoción y educación para la salud en los adolescentes y jóvenes." Revista vft. [Internet]. 2018 [citado 9 Feb 2020]; 37 (2) [aprox. 6 p.]. Disponible en: https://bonga.unisimon.edu.co/bitstream/handle/20.500.12442/2504/H%C3%A1bilidades_vida_elementos_elementos.pdf?sequence=3.
 16. Martínez V. Habilidades para la Vida: Una propuesta de formación humana. Itinerario Educativo. [Internet]. 2014 [citado 9 Feb 2020]; 28 (63) [aprox. 29 p.]. Disponible en: https://www.google.com.ec/search?source=hp&ei=nipPXvWwCMq9ggfrx5egBg&q=Habilidades+para+la+Vida%3A+Una+propuesta+de+formaci%C3%B3n+humana&oq=Habilidades+para+la+Vida%3A+Una+propuesta+de+formaci%C3%B3n+humana&gs_l=psy-ab.3...238.238..1085...0.0..0.0.0.....0....2j1..gws-wiz.9sf-PZf4_7I&ved=0ahUKEwj1963gt-HnAhXKnuAKHevjBWQQ4dUDCAU&uact=5.
 17. Saeteros R, Pérez J, Sanabria G. Estrategia de educación sexual con metodología de pares para estudiantes universitarios ecuatorianos. Revista Cubana Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 2020 Feb 20]; 44(2): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/816>.
-

Sarcoma de Ewing. A propósito de un caso.

(Ewing's sarcoma. About a case)

Diana Belén Cuenca Mora¹

Tatiana Karolina Miranda Arellano²

María Romyna Delli Villavicencio³

Erick Patricio Orozco Velasco ⁴

Vicente Xavier Muñoz Salinas⁵

1,3,4,5 Médico/a Residente de la Unidad Oncológica SOLCA Esmeraldas y Duchicela, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

2 Médico Rural del Centro de Salud Yaruquíes, 24 de mayo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

*Correspondencia: Diana Belén Cuenca, Chimborazo, Ecuador, email: pauly_mariuxi@hotmail.com (1).

RESUMEN

El Sarcoma de Ewing es un tumor óseo, considerado uno de los más agresivos, por su gran capacidad de metástasis. Tiene mayor incidencia en hombres, se presentan de forma casi exclusiva en las tres primeras décadas de vida, afecta a los huesos largos en la región metafisodiafisaria, en su extremo proximal, los más afectados son el fémur, el iliaco, la tibia, el humero, el peroné y las costillas. Sin embargo, existen localizaciones atípicas como en los pies manos y extraóseas. Se presentación el caso de un paciente adolescente masculino de 13 años, que dos meses antes de la atención médica presenta una masa a nivel de segundo y tercer arco costal derecho que aumenta de tamaño de forma vertiginosa. Posterior a exámenes de gabinete y laboratorio realizados en Hospital de Tercer Nivel de Complejidad, es diagnosticado de Sarcoma de Ewing en donde se realizan 3 sesiones de quimioterapia, sin embargo, pese el tratamiento presenta metástasis cerebrales y óseas, El tumor de Ewing es altamente agresivo y tiene un pronóstico sombrío

Palabras claves: Sarcoma de Ewing, Tomografía, Metástasis Mórbida

ABSTRACT

Ewing's sarcoma is a bone tumor, considered one of the most aggressive, for its great capacity of metastasizing. Higher incidence in men, appears almost exclusively in the first three decades of life. Affects the long bones in the metaphyseal region, at its proximal end; the most affected are the femur, iliac, tibia, humerus, fibula and ribs; however, there are atypical locations such as in the hands, feet and extraosseous. The clinical case of a 13-year-old male adolescent patient, who two months before his medical attention presented a mass at the level of the second and third right costal arches that increased vertiginously. After routine and laboratory examinations performed at a third level complexity hospital, he was diagnosed with Ewing's Sarcoma, where 3 chemotherapy sessions were performed; however, despite the treatment, he presented brain and bone metastases. Ewing's tumor was highly aggressive and has a bleak prognosis.

Keywords: Sarcoma, Ewing, Tomography, Morbid Metastasis

1. Introducción

El Sarcoma de Ewing debe su nombre a su descubridor James Ewing, quien lo estudio en 1918, pero fue hasta 1921 que se conoce su origen histológico. Se presenta aproximadamente en 3 casos por cada millón de habitantes por año. Es un tumor altamente agresivo de origen óseo y de localización en los huesos largos, que se caracteriza por ser una masa heterogénea que por el tejido de origen es sarcoma, que es un tumor de células pequeñas redondas y azules.(1)

El manejo es multidisciplinario, los métodos de imagen son claves en el diagnóstico, el tratamiento es básicamente la quimioterapia sistémica neoadyuvante cuyo objetivo es disminuir el tamaño del tumor y la carga tumoral, y en lo posterior se establecen cirugías que preservan las piezas óseas afectadas y la erradicación de la micro metástasis.(2)

El sarcoma de Ewing del hueso es el segundo tipo más común de cáncer de hueso primario, superado sólo por el osteosarcoma. En ese momento de diagnóstico, el 24% de los pacientes tienen enfermedad metastásica, que afecta más comúnmente a los pulmones, seguido de otros huesos y médula ósea(3)(4)(5). Los tumores de la familia del sarcoma de Ewing incluyen el sarcoma de Ewing, los tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos y los tumores de Askin. Estos tumores son pequeños tumores de células redondas azules indiferenciados que aparecen principalmente en los huesos y con menos frecuencia en los tejidos(6). El sarcoma de Ewing es un tumor óseo maligno (que se presenta predominantemente en la pelvis, el fémur, la tibia y las costillas) o un tumor de tejido blando (que se presenta predominantemente en la pared torácica, el músculo glúteo, las cavidades pleurales y los músculos cervicales) que afecta principalmente a los niños, los adolescentes y los adultos jóvenes (AYA), con ~1,5 casos por millón de niños y AYA a nivel mundial (7)(8)(9). El sarcoma de Ewing en el aspecto pediátrico se caracteriza por la expresión de fusiones quiméricas de factores de transcripción de la familia de EWS y ETS, lo que representa un paradigma para el estudio de los cánceres impulsados por los reordenamientos de los factores de transcripción (8).

La tasa de supervivencia depende de la respuesta de la quimioterapia cuando esta es positiva la supervivencia será de alrededor de 5 años que es casi el doble de las que no respondieron.(10)La recurrencia del sarcoma es consecuencia de la respuesta negativa. Cuando existen metástasis estas serán óseas y pulmonares.(11) Se describe el caso clínico de un paciente a través de su historia clínica para conocer el tratamiento y pronóstico de esta rara patología

2. Información del paciente

Paciente masculino de 13 años, mestizo, estudiante, católico, producto de segunda gesta, madre se realiza 8 controles prenatales, nace en hospital privado con llanto fuerte e inmediato, sin antecedentes patológicos personales y familiares de importancia.

3. Hallazgos clínicos

3.1. Exámen Físico General.

Paciente en decúbito dorsal activo, despierto orientado colaborador no refiere molestias con actividad psicomotriz conservada, peso 43 Kg. talla 161 cm, temperatura 37 grados centígrados, frecuencia cardiaca 78, frecuencia respiratoria 20 por minuto, tensión arterial 95/ 65 mm. Hg., saturación 92 aire ambiente.

3.2. Exámen Físico Regional.

3.2.1. Cabeza

Normo cefálico, cabello negro de implantación normal.

Ojos: Pupilas isocóricas normo reactivas a la luz, escleras ligeramente pálidas

Oídos: Pabellón auricular de implantación normal conducto auditivo externo permeable.

Nariz: Pirámide nasal normal, fosas nasales permeables.

Boca Mucosas orales húmedas, piezas dentales en regular estado general.

3.2.2. Cuello

Simétricos movilidad activa y pasiva conservada, no se palpan adenomegalias.

3.2.3. Tórax

Asimétrica expansibilidad conservada, presencia de masa de cuarta a séptima costilla aproximadamente 10 cm. de diámetro mayor, la misma que es dura, inmóvil, no dolorosa,

Aparato Respiratorio Pulmones murmullo vesicular disminuido en ápice pulmonar derecho, abolido en el tercio medio y en la base ipsilateral.

Aparato Cardiovascular. Ruidos cardíacos rítmicos no soplos no ruidos sobreañadidos

3.2.4. Abdomen.

Suave depresible no doloroso a la palpación no visceromegalias.

3.2.5. Extremidades y sitios de puntura.

Simétricas, fuerza conservada llenado capilar menor a dos segundos. Presencia de adenopatías inguinales bilaterales de 0.5 a 1 cm no dolorosas.

3.2.6. Región Inguino Genital.

Genitales externos masculinos sin patología.

4. Time Line / Línea Cronológica

Paciente de 13 años es referido a un hospital Pediátrico desde un Hospital General, madre del paciente indica que su hijo hace aproximadamente, dos años sufre golpe con objeto contusivo contra una reglilla metálica sobre costilla derecha sin complicación aparente pero hace dos meses, observa la presencia de una masa a nivel de tercer y cuarta costilla pequeña no dolorosa, que aumenta de tamaño paulatinamente, produciendo dolor con la movilización, acude al médico quién solicita ecografía de tórax evidenciando masa de seiscentímetros. de largo por 3 de ancho, daño en patrón muscular con calcificaciones por lo que refieren a Hospital de Solca.

16/09/2019. En Hospital de Solca se realiza. Alfafetoproteína y antígeno 4.8 ng/ml. Valor de referencia: 0-10.9 ng/ml

17/09/2019. Se deriva a hospital de tercer nivel para su manejo integral, con resultados de alfafetoproteína y antígeno, carcinoembrionarios negativos (CEA)

17/10/2019. Se cumple con el ingreso en un hospital de tercer nivel de complejidad. Se realiza tomografía de tórax que reporta derrame pleural en hemitórax derecho con una densidad de 10 UH, en su interior se aprecia imagen redondeada de contornos regulares que envuelve séptimo arco costal, la cual ocasiona erosión decidiendo biopsia de masa más toracoscopia.

18/10/2019. Se realiza toracoscopia con hallazgos de masa torácica derecha de aproximadamente 10 centímetros por 13 centímetros, derrame pleural derecho de aproximadamente 2000 ml, implantes en lóbulo medio. Se coloca tubo torácico con posterior drenaje de líquido serohemático.

19/10/2019. En radiografía de control persistencia de derrame pleural, aunque con disminución de drenaje se decide mantener el mismo.

16/09/2019. Se realiza prueba CEA

18/10/2019. Se realiza microbiología muestra líquido pleural.

22/10/2019. Se realiza estudio histopatológico.

5. Evaluación diagnóstica

5.1 Exámenes de laboratorio

Microbiología muestra líquido pleural. Resultado citológico descripción macroscópica (se recibe 50cc de líquido turbioamarillo rojizo, se procesa todo el material en dos placas (Giemsa y Papanicolaou) y bloque celular (Hematoxilina & Eosina). Descripción microscópica frotis y bloque celular constituidas por células pequeñas a medianas con núcleo hiperromático irregular y escaso citoplasma en fondo hemorrágico. Y se emite un diagnóstico. Citología de líquido tumoral: positivo para malignidad.

Resultado histopatológico, Descripción macroscópica. (Se reciben tres fragmentos irregulares de tejido blando, que miden entre 0.3 y 1.5 cm blanquecidos. Se procesa todo el material en un cassette). Descripción microscópica. Los cortes histológicos muestran proliferación difusa y discohesiva de células pequeñas redondas y azules con citoplasma eosinófilo y núcleo redondeado a oval de bordes irregulares y nucleolos inconspicuos focalmente las células se distribuyen alrededor de vasos sanguíneos, se cuentan hasta 21 mitosis en 20 campos de gran aumento.

5.2 Exámen de imagen

Radiografía Antero Posterior y lateral de tórax (Rx AP y L) En campo pulmonar izquierdo se evidencia incremento de la trama vascular. Silueta cardíaca no valorable, ángulos cardio y costo frénicos izquierdo libres. En campo pulmonar derecho se observa presencia de radiopacidad que ocupa gran parte del lóbulo medio y el lóbulo inferior, con de borramiento de los ángulos cardio y costo frénicos ipsilaterales con presencia de imagen radiolúcida en probable relación a hidroneumotóraxa nivel de partes blandas de hemitórax derecho se evidencia presencia de imagen radiopaca de bordes mal definidos. Costillas de parrilla costal derecha impresionan lesiones osteolíticas. Se sugiere correlacionar con hallazgos en TAC. (Fig.1)

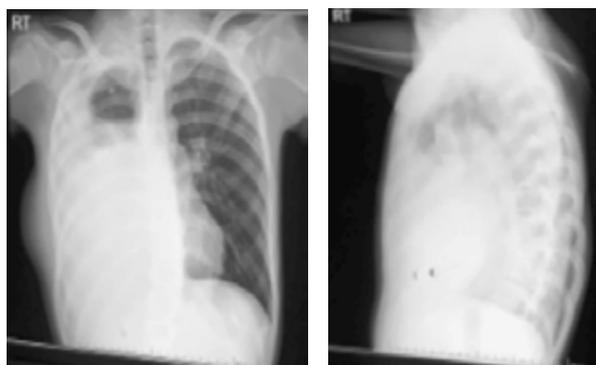


Figura Nro. 1. Rx AP de tórax radiopacidad que ocupa gran parte del lóbulo medio y el lóbulo inferior

Ecografía de Tórax. Se realiza valoración de hemitórax derecho en las regiones anterior, lateral y posterior, evidenciando. A nivel de partes blandas se observa masa sólida de contornos regulares heterogénea con predominio hiperecogénico con escasa vascularidad central que mide 10,7x9.7x 11,2 cm con un volumen aproximado de 618.1 ml y en el espacio pleural derecho se observa presencia de derrame pleural con finos ecos internos, que mide 12.9x 7.7x 13.6 cm con un volumen aproximado de 713,7 cm. TAC simple de cráneo (Fig.2)



Figura Nro. 2. Ecografía de tórax, se observa una masa sólida de contornos regulares heterogénea.

Biopsia por toracoscopia en masa de tórax. Se concluye Tumor de células pequeñas, redondas y azules. Hallazgos histopatológicos compatibles con Sarcoma de Ewing. Resultado de histopatología que indica tumor de células pequeñas redondas y azules. Compatibles con Sarcoma de Ewing, decidiendo traslado al servicio de Quimioterapia. El diagnóstico clínico esta dado por los exámenes de gabinete y de laboratorio, por lo que se concluye que el paciente tiene Sarcoma de Ewing.

Diagnóstico diferencial.

Se realizó diagnóstico diferencial por la localización de los tejidos. En las partes musculoesqueléticas se presentan tumores benignos como el rabdomioma maligno rabdomiosarcoma de diferenciación incierta, benigno como los miomas, maligno como histocitoma fibroso angiomatoide, Sarcoma sinovial, sarcoma epiteloide, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de partes blandas, Sarcoma de Ewing.(22)

Por la edad del paciente

Infancia.-se presentan los rabdomiosarcoma, algunas fibromatosis, Sarcoma de Ewing, Hamartoma mesenquial, entre 15 a 30 años. Sarcomas sinoviales, fibrosarcomas. De 30 años y más sarcoma de partes blandas más frecuente menores de 50 años Liposarcoma. Histocitoma maligno, Fibrosarcoma de partes blandas presenta mejor pronóstico cuando ocurre en la infancia que en la edad adulta.(22)

Pueden presentar tumores posteriores a antecedentes traumáticos

Observarse osificaciones heterotópicas post-traumatismos.Hematomas o pseudoaneurismas después traumatismos penetrantes. Granulomas o infecciones de partes blandas por cuerpos extraños.(22)

Tiempo de evolución y desarrollo de la masa tumoral

Los tumores indolores y profundos experimentan mayor crecimiento (liposarcoma o lipomas profundos). Que los tumores superficiales o periféricos (rabdomiosarcoma en niños o neurinoma).El rabdomiosarcoma y el tumor neuroectodérmico primitivo en niños y adultos jóvenes crecen más rápido. El sarcoma sinovial o el sarcoma epiteloide se puede presentar de forma insidiosa. Un tumor de tamaño pequeño durante mucho tiempo.(23)

Según el sitio de localización.

Sarcomas de partes blandas: más localizan de forma frecuente en extremidades inferiores, especialmente en muslos y zona glútea. Sarcoma epiteloide: mano y antebrazo. Sarcoma sinovial: proximidad de las articulaciones (rodilla o pie). Tumor fibroso solitario.(22)

Por la exploración física y analítica

Dolor: la localización y el volumen de la masa tumoral influyen. Los hemangiomas, el leiomioma, y el sarcoma sinovial ocasionan dolor importante. Posterior al análisis se llega a la conclusión de que los diagnósticos más probables con hamartoma mesenquial que es un tumor benigno que se presenta en la infancia temprana y niñez. No invaden tejidos adyacentes, ni metastatizan. Se presentan como una G masa extra pleural de gran tamaño. En la tomografía computarizada se pueden identificar que es de origen óseo y la matriz (mineralizada o condroide). Tumor fibroso solitario es un tumor muy raro que tiene una incidencia menor al 5% de todos los tumores de la pleura (se han descrito menos de 800). Edad media de aparición 6-7 décadas. Solo se han descrito 2 casos en adolescentes y afecta por igual a ambos sexos. Tienen un crecimiento lento ya que son de naturaleza benigna (80%). Suelen comprimir estructuras, menos frecuentemente las invaden. Con el tiempo pueden malignizar o metastatizar. Gran masa bien delimitada, lobulada, de atenuación/intensidad heterogénea que capta contraste en 75% de los casos. Más de 26% presenta calcificaciones. La mitad dependen de la pleura visceral y son pediculados. Sarcoma de pared torácica que pueden originarse tanto en las partes blandas (músculos, grasa, tejido conectivo). Como de los diversos huesos de la caja torácica. Costillas, esternón, vértebras dorsales, escápulas y clavículas. La edad de presentación es variable,

el sarcoma de Ewing, el tumor primitivo neuroectodérmico (tumor de Askin) y el rabdomiosarcoma se presentan en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Los osteosarcomas y sarcomas sinoviales en adultos jóvenes (2ª-3ª décadas). Los condrosarcomas y fibrohistiocitomas malignos en adultos mayores (4ª a 7ª décadas). En la clínica se presentan como tumoraciones palpables dependientes de la pared torácica. Asociadas a dolor aunque, a veces, pueden ser indoloras, mal estado general, fiebre, disnea. Se presenta en paciente que han tenido antecedentes patológicos previos como, tratamientos previos como radioterapia (RT), principalmente en pacientes con antecedentes de neoplasia de mama o de pulmón.(24)

El fibrohistiocitoma maligno es el sarcoma más frecuente después de RT (con menor frecuencia, el osteosarcoma también se puede originar tras RT). La existencia de alguna enfermedad de base; por ejemplo la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen se asocia a tumores malignos de la vaina nerviosa o neurofibrosarcoma. Exploración radiológica inicial en el estudio indica la presencia de una masa de pared torácica además se manifiesta una opacidad, de características extrapulmonares (con presencia del “signo de la embarazada”, al menos en una de las proyecciones). A veces acompañada de erosión o destrucción ósea de uno o más huesos (costillas, esternón, etc.) o bien la presencia de calcificaciones. Exploración radiológica inicial en el estudio de una masa de pared torácica. Pone de manifiesto una opacidad, de características extrapulmonares (con presencia del “signo de la embarazada”, al menos en una de las proyecciones). A veces acompañada de erosión o destrucción ósea de uno o más huesos (costillas, esternón, etc.) o bien la presencia de calcificaciones.(25)

6. Intervención terapéutica

Al paciente en estudio se le realizó una biopsia de la masa torácica cuyos hallazgos fueron: la presencia de una masa torácica derecha de aproximadamente 10 por 18 centímetros que se extiende hacia la cavidad, de aspecto lobulado con cápsula. Presencia de derrame pleural derecho aproximadamente de 2000 mililitros de características serohemáticas. Presencia de aparentes implantes en lóbulo medio y pleura parietal. Lóbulo pulmonar colapsado por la presencia de una masa torácica. Al paciente se le sometió a 3 sesiones de quimioterapia

7. Seguimiento y Resultados

Pese al tratamiento quimioterápico ejecutado el paciente presenta metástasis.(Fig. 3) En región parietal derecha de localización extraxial se identifican lesión expansiva de bordes hiperdensos que impresionan ser dependientes de hueso el diploide se observa de aspecto permeativo de corticales irregulares, en ventana ósea múltiples imágenes osteolíticas en el diploide a nivel de la convexidad.

8. Discusión

El sarcoma de Ewing es un cáncer pediátrico, la edad media de aparición son los 15 años son más frecuentes en los niños, la incidencia es baja en las dos primeras décadas de vida se presentan alrededor de 3 casos por cada millón de individuos. Entre el 80 y 90 de los casos de presentan en los pacientes entre 5 y 25 años. Siendo así que el 25 % de los casos se presentan en la primera década de la vida y alrededor del 65% alrededor los 10 y 20 años.(12)

El pronóstico es más sombrío en los varones, los sitios frecuentes de localización son los huesos largos, se presentan con mayor frecuencia en las personas de raza blanca que en los de raza negra. Existen varias teorías que sugieren el origen de los Sarcomas de Ewing, se cree que surgen de un tejido embrionario de la cresta neural y se afirma que por características morfológicas parecidas pudieran tener origen similar al del tumor neuro ectodérmico primitivo (PNET). Pues se afirmaba que no únicamente tenían características histológicas parecidas, sino que en el 90 % de los casos se presentaba la tras locación una anomalía genética.(13)(9)

El Sarcoma de Ewing extraóseo se presenta con mayor frecuencia en la pared torácica. Dentro del punto de vista histológico las células neoplásicas del Sarcoma de Ewing se caracterizan por que a la tinción eosina adquieren una coloración azulada, de allí su nombre de células pequeñas redondas y azules. (14)(15) Clínicamente se manifiesta como masa dolorosa que en ocasiones se acompaña de dolor fiebre, pérdida de peso y aumento de la velocidad de sedimentación glomerular. (16)(17) El diagnóstico se realiza por hallazgos radiológicos e histológicos, en la radiografía se observa de una lesión del hueso de patrón apolillado la misma que es mal definida, a esto se suma una reacción

del perioostio que se define en capas de cebolla o se pueden manifestar como rayos de un sol naciente que se acompañan de una masa que involucran partes blandas. (18)(19)(20) En la tomografía computarizada se observa una notable destrucción ósea que puede extenderse hasta la médula y a los tejidos subyacentes(21). Mediante la resonancia magnética nuclear se puede definir afectación intra y extraósea y delimita de forma exacta la extensión. (21)

Dolor: la localización y el volumen de la masa tumoral influyen. Los hemangiomas, el leiomioma, y el sarcoma sinovial ocasionan dolor importante. Posterior al análisis se llega a la conclusión de que los diagnósticos más probables con hamartoma mesenquial que es un tumor benigno que se presenta en la infancia temprana y niñez. No invaden tejidos adyacentes, ni metastatizan. Se presentan como una G masa extra pleural de gran tamaño. En la tomografía computarizada se pueden identificar que es de origen óseo y la matriz (mineralizada o condroide). Tumor fibroso solitario es un tumor muy raro que tiene una incidencia menor al 5% de todos los tumores de la pleura (se han descrito menos de 800). Edad media de aparición 6-7 décadas. Solo se han descrito 2 casos en adolescentes y afecta por igual a ambos sexos. Tienen un crecimiento lento ya que son de naturaleza benigna (80%). Suelen comprimir estructuras, menos frecuentemente las invaden. Con el tiempo pueden malignizar o metastatizar. Gran masa bien delimitada, lobulada, de atenuación/intensidad heterogénea que capta contraste en 75% de los casos. Más de 26% presenta calcificaciones. La mitad dependen de la pleura visceral y son pediculados. Sarcoma de pared torácica que puede originarse tanto en las partes blandas (músculos, grasa, tejido conectivo). Como de los diversos huesos de la caja torácica. Costillas, esternón, vértebras dorsales, escápulas y clavículas. La edad de presentación del sarcoma de Ewing es variable. El tumor primitivo neuroectodérmico (tumor de Askin) y el rhabdomyosarcoma se presentan en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Los osteosarcomas y sarcomas sinoviales en adultos jóvenes (2ª-3ª décadas). Los condrosarcomas y fibrohistiocitomas malignos en adultos mayores (4ª a 7ª décadas). En la clínica se presentan como tumoraciones palpables dependientes de la pared torácica. Asociadas a dolor aunque, a veces, pueden ser indoloras, producen mal estado general, fiebre, disnea. Se presenta en pacientes que han tenido antecedentes patológicos previos, como tratamientos de radioterapia (RT), principalmente en aquellos con antecedentes de neoplasia de mama o de pulmón.(24)

El fibrohistiocitoma maligno es el sarcoma más frecuente después de RT (con menor frecuencia, el osteosarcoma también se puede originar tras RT). La existencia de alguna enfermedad de base; por ejemplo la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen que se asocia a tumores malignos de la vaina nerviosa o neurofibrosarcoma. La exploración radiológica inicial del estudio indica la presencia de una masa de pared torácica, además se manifiesta una opacidad, de características extrapulmonares (con presencia del "signo de la embarazada", al menos en una de las proyecciones). A veces acompañada de erosión o destrucción ósea de uno o más huesos (costillas, esternón, etc.) o bien la presencia de calcificaciones. Exploración radiológica inicial en el estudio de una masa de pared torácica. Pone de manifiesto una opacidad, de características extrapulmonares (con presencia del "signo de la embarazada", al menos en una de las proyecciones). A veces acompañada de erosión o destrucción ósea de uno o más huesos (costillas, esternón, etc.) o bien la presencia de calcificaciones.(25)

Perspectiva del paciente

La supervivencia del paciente por las metástasis que presenta se considera que es de alrededor de 5 años.

Agradecimientos

Al paciente y a su familia permitirnos dar a conocer su historia de vida y ser un ejemplo de fortaleza ante la adversidad. Los investigadores informan no poseer conflicto de intereses

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado a través del representante legal del paciente pues es menor de edad

Referencias bibliográficas

1. Resnick D, Kyriakos M. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions [Internet].

- Philadelphia, Pa: Saunders. 2002. 4060–4065 p. Disponible en: <https://www.appliedradiology.com/articles/bone-tumors-and-tumor-like-conditions-of-bone>
2. Fuentes E, Tornes K, Fuentes J. Sarcoma de ewing nasosinusal en la infancia. *Multimed rRevista Médica Granma* [Internet]. 2020;24(1):190–9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000100190&lng=es
 3. Baruchel S, Pappo A, Krailo M, Baker KS, Wu B, Villaluna D, et al. A phase 2 trial of trabectedin in children with recurrent rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: A report from the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012;48(4):579–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.09.027>
 4. Collier AB, Simpson L, Monteleone P. Cutaneous Ewing sarcoma: Report of 2 cases and literature review of presentation, treatment, and outcome of 76 other reported cases. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2011;33(8):631–4. Disponible en: https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/2011/12000/Cutaneous_Ewing_Sarcoma___Report_of_2_Cases_and.14.aspx
 5. Antelo JS, García CR, Martínez CM, Hernando HV. Sarcoma de Ewing pulmonar/tumor neuroectodérmico primitivo (PNET): aportación de un caso y revisión de la bibliografía. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2010;46(1):44–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129\(10\)70009-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1579-2129(10)70009-4)
 6. Tirode F. Biology of Ewing sarcoma. *Bone Cancer Prim Bone Cancers Bone Metastases Second Ed* [Internet]. 2015;2013:245–55. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/archive/2013/759725.pdf>
 7. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, De Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0003-x/>
 8. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, Alexe G, Kurek KC, Calicchio ML, et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov* [Internet]. 2014;4(11):1326–41. Disponible en: <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/4/11/1326.full-text.pdf>
 9. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;28(20):3284–91. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/8988/e5f7636343f04fa047d206cd990af5b06925.pdf>
 10. Jiménez E, Chinchilla L, Gómez A, Avilés A, Martínez A. Sarcoma de mediastino. *Rev la Fac la UNAM* [Internet]. 2017;60(3):6–17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2017/un173b.pdf>
 11. Dini LI, Mendonça R, Gallo P. Primary Ewing's sarcoma of the spine: Case report. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2006;64(3 A):654–9. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2006000400026&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000400026>.
 12. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. Changes in Incidence and Survival of Ewing Sarcoma Patients Over the Past 3 Decades. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2008;30(6):425–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18525458/>
 13. Hauben E, Van de Broek L, Van Marck E, Hogendoorn P. Adamantinoma-like Ewing ' s sarcoma and Ewing ' s-like. *J Pathol* [Internet]. 2001;195:218–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592101>
 14. Hisaoka M, Matsuyama A, Nagao Y, Luan L, Kuroda T, Akiyama H, et al. Identification of Altered MicroRNA Expression Patterns in Synovial Sarcoma. *Cancer* [Internet]. 2011;396(January):389–96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213367>
 15. Catalan J, Fonte AC da, Lusa JRB, Oliveira AD de, Melo ES de, Gonçalves CM. Sarcoma de Ewing: aspectos clínicos e radiográficos de 226 casos. *Radiol Bras* [Internet]. 2005;38(5):333–6. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/rb/v38n5/a05v38n5.pdf>
 16. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000;18(17):3108–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963639/>

17. Murphey MD, Senchak LT, Mambalam PK, Logie CI, Klassen-Fischer MK, Kransdorf MJ. From the radiologic pathology archives: Ewing sarcoma family of tumors: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* [Internet]. 2013;33(3):803–31. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.333135005>
18. Batsakis JG, El-Naggar AK. Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumors. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 1997;4(4):207–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993191>
19. Souvirón Encabo R, Arenas Brites O, Gil R, Pérez-Luengo E, Scola Yurrita B. Tumor neuroectodérmico primitivo periférico/Sarcoma de Ewing Extraóseo del hueso temporal. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2005;56(1):38–40. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(05\)78568-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(05)78568-X)
20. Riggi N, Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett* [Internet]. 2007;254(1):1–10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383506006811>
21. Kumagai A, Motoi T, Tsuji K, Imamura T, Fukusato T. Detection of SYT and EWS gene rearrangements by dual-color break-apart CISH in liquid-based cytology samples of synovial sarcoma and Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2010;134(2):323–31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660338>
22. Machado I, Cruz J, Lavernia J, Rubio L, Campos J, Barrios M, et al. Superficial EWSR1-negative undifferentiated small round cell sarcoma with CIC/DUX4 gene fusion: A new variant of Ewing-like tumors with locoregional lymph node metastasis. *Virchows Arch* [Internet]. 2013;463(6):837–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24213312>
23. Bendahan V, Tejada J, Gómez C, Muñoz I, Ramos M, Monteagudo A, et al. Localizaciones atípicas del Sarcoma de Ewing : A propósito de dos casos Objetivo docente. *Seram* [Internet]. 2012;1–17. Disponible en: <https://epos.myesr.org/poster/esr/seram2012/S-0052>
24. Millán E, Corona R, Ríos N. Sarcoma de Ewing en paciente masculino Ewing's sarcoma in a male patient. *Rev Cuba Med Gen Integr* [Internet]. 2010;26(3):569–75. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252010000300015&lng=es.
25. Vivas-Flores CI, Pantoja-Garrido M, Frías-Sánchez Z. Extraosseous Ewing's sarcoma of gynaecological origin: Primitive neuroectodermal tumour of infrequent location. Case report and review of the literature. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2017;68(2):135–41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342017000200135&lng=en. <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3023>

Carcinoma Papilar Intraductal de mama. Presentación de un caso.

(Intraductal Papillary carcinoma of the breast. Presentation of a case.)

Luisa Paulina Chafra Romero, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Centro de Salud Yaruquíes, Riobamba – Ecuador, 1

Diana Belén Cuenca Mora. Unidad Oncológica Solca, Riobamba, Chimborazo Ecuador,2

Nidia Narcisca Auqui Calle, Ministerio de Salud Pública, Centro de Salud Santa Rosa, Riobamba, Chimborazo Ecuador,3

María Romyna Delli Villavicencio Unidad Oncológica Solca Chimborazo, Riobamba, Ecuador,4

Felipe Antonio Larrea Lara Unidad Oncológica Solca Chimborazo, Riobamba, Ecuador 5

*Correspondencia: Luisa Paulina Chafra Romero Centro de Salud Yaruquíes Riobamba Chimborazo, Ecuador, email: pauly_mariuxi@hotmail.com (1).

RESUMEN

El carcinoma papilar intraductal, también conocido como carcinoma ductal in situ papilar, forma parte de un grupo heterogéneo de lesiones de la mama, la tasa de incidencia es muy baja y se presenta en 27,7/100.000 en mujeres, aunque el porcentaje de mortalidad es de tan solo el 1%. Se caracteriza porque en el interior de los ductos mamarios y respetando la membrana basal hay proliferación de células neoplasias, y al no encontrarse en contacto con los vasos linfáticos la posibilidad de metástasis es casi nula, más sin embargo el riesgo de progresar a cáncer invasor es multifactorial como su tamaño su histología y el margen de resección. Clínicamente se caracteriza por ser masas únicas o múltiples de tamaño moderado y en la mamografía se observan como lesiones nodulares de bordes irregulares. Se presenta el caso de una paciente adulta mayor que presenta un nódulo mamario de 5 meses de evolución, hasta tornarse en una masa y posterior a la ejecución de exámenes de gabinete y de laboratorio se confirma el diagnóstico de carcinoma papilar intraductal, por la complejidad del cuadro y por la edad de la paciente, se realiza como tratamiento mastectomía radical y fisioterapia del miembro superior derecho. Conclusiones: El carcinoma papilar intraductal representa menos del 1% de todos los carcinomas mamarios, y es de buen pronóstico.

Palabras claves: Carcinoma, Mama, Papilar

ABSTRACT

Intraductal papillary carcinoma, also known as papillary ductal carcinoma in situ, forms part of a heterogeneous group of breast lesions, the reported incidence rates are very low and occurs in 27.7 / 100,000 in women, although the percentage of mortality is only 1%. This carcinoma is characterized because it can affect the inside portion of the mammary ducts, respecting the basement membrane, with proliferation of neoplastic cells, and since it is not in contact with the lymphatic vessels the possibility of metastasis is almost null. However, the risk of progressing to invasive cancer is nevertheless multifactorial as well as its size, histology, and resection margin. Clinically, it can be characterized by the presence of a single or multiple mass of moderate size, and on a mammograph it's seen as nodular lesions with irregular edges. The case of an older adult female patient with a mammary nodule with 5 months of evolution, until it forms into a mass and later the execution of routine and laboratory examinations, allowing the diagnosis of intraductal papillary carcinoma to be confirmed. Due to the complexity of the clinical presentation and the age of the patient, a radical mastectomy and physiotherapy of the right upper limb was performed. Conclusions: intraductal papillary carcinoma represents less than 1% of all mammary carcinomas, and has a good prognosis.

keywords: Carcinoma, Mom, Papillary

1. Introducción

El cáncer de mama, es la primera causa de muerte en las mujeres a nivel mundial, la incidencia se incrementó de manera vertiginosa, en los países en vías de desarrollo como el Ecuador, la tasa de mortalidad es de por cada 13,2 por cada 100 mil féminas, el diagnóstico se realiza en etapas terminales, como consecuencia de los pocos recursos económicos que destinan los estados, para la detección oportuna del cáncer mamario.

Es de vital importancia para el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado, conocer diversos aspectos de la patología mamaria como la clasificación histológica del cáncer de mama (CM) que ha posibilitado determinar dos distintos grupos: el carcinoma in situ y el carcinoma invasor (CI). El CI es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario donde puede llegar hasta los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y causar metástasis a distancia. Entre sus principales tipos histológicos se encuentran el carcinoma ductal, lobulillar, tubular, mucinoso, medular, papilar y el metaplásico.(1)(2)

Las principales manifestaciones del carcinoma es la presencia de secreción clara o sanguino lenta por el pezón y la existencia de una masa que se encuentran en lesiones periféricas en forma de microcalcificaciones.(3) Este tipo de carcinoma se manifiesta de forma frecuente en la edad adulta.(4) El carcinoma papilar sólido de mama, una entidad recientemente definida, es poco reconocido, y su naturaleza y manejo aún se debaten.(5)(6) Este grupo de tumores se localiza y extiende exclusivamente en el sistema ductal mamario, en cualquier sitio desde el pezón hasta la unidad ducto-lobular terminal, y comparten una característica histológica en común: la proliferación del epitelio mamario soportada por un tallo fibrovascular.(7)(8)

El diagnóstico del carcinoma papilar intraductal presentó una notable evolución con la introducción de la mamografía, pues con la utilización de este medio, el diagnóstico es temprano y a gran escala, porque se detecta la neoplasia en etapa no palpable.(9)

Dentro del punto de vista macroscópico no se encuentra una característica específica. Dentro del punto de vista microscópico se observan conductos o unidades de conductos en los que se encuentran tallos fibrosos y vasculares delgados a los que cubren un conjunto de células epiteliales neoplásicas.(10)

El carcinoma papilar intraductal teóricamente tiene una baja mortalidad, pero la finalidad es disminuir la posibilidad de recidiva, las opciones terapéuticas se presentan desde la mastectomía total, hasta la conservación de la mama con la resección del tumor la misma que se realiza de forma conjunta con la administración de radioterapia y terapia hormonal.(11)

El estudio del siguiente caso clínico, tiene como objetivo conocer las manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de un tipo de cáncer mamario de baja incidencia pero de buen pronóstico

2. Información del paciente

Mujer de 91 años de edad, nacida y residente en Quito, instrucción superior completa, estado civil unión libre, católica, jubilada. Grupo sanguíneo: O Rh+ Transfusiones hace 40 años.

Antecedentes patológicos personales: hipertensión arterial + artrosis de cadera

Antecedentes patológicos quirúrgicos: colecistectomía hace 20 años, resección intestinal hace 40 años, histerectomía hace 20 años, resección de lipoma en mama derecha hace 40 años

Antecedentes patológicos familiares: madre de la paciente presenta Diabetes Mellitus tipo 2, e hipertensión arterial

Antecedentes Gineco obstétricos G: 5 P: 5 A: 0 C: 0 Hijos vivos: 4

Métodos anticonceptivos: no refiere uso de métodos hormonales.

Telarquia a los 12 años, menarquia: 14 años, menopausia: 58 años, paptest hace 5 años: el mismo que no se encontró patología.

Medicamentos: Losartán 100 mg cada día, parches de Buprenorfina cada lunes y jueves

Hábitos: - alimenticio: 3 veces al día (balanceada). - miccional: 4 veces al día- defecatorio: 2 diario.

Tabaco: niega- alcohol: niega- drogas: niega.

3. Hallazgos clínicos

3.1 Examen Físico General.

TA: 130/74 FC: 68 x FR: 18 Sat O2: 83 % Peso: 79.3 kg Tallas: 1.44, paciente consciente, orientado, hidratado, afebril en decúbito dorsal activo, colaborador

3.2 Exámen Físico Regional.

3.2.1 Cabeza: normocefálica, cabello entrecano de implantación normal

- Ojos: pupilas normoreactivas a la luz y acomodación, conjuntivas rosadas, escleras anictéricos
- Oídos: conducto auditivo externo permeable.
- Nariz: fosas nasales permeables con buena entrada de aire bilateral.
- Boca: mucosas orales húmedas, orofaringe no congestiva.

3.2.2 Cuello

No adenopatías, tiroides no palpable no visible no masas.

3.2.3 Tórax

Simétricos expansibilidad conservada. Mama derecha se palpa masa multilobulada blanda de aproximadamente 5 cm bordes no definidos, no dolorosa a la palpación, complejo areola pezón conservado bilaterales, no se observan cambios en la piel, no se palpan adenopatías axilares.

- Pulmones: murmullo vesicular presentes.
- Corazón: rítmico, regular, no soplos.

3.2.4 Abdomen

Blando, depresible, no doloroso a la palpación, no se palpan visceromegalia.

3.2.5 Extremidades

Dolor a la movilización en articulación coxofemoral derecha no edemas. Control neurovascular distal normal.

4. Time Line / Línea Cronológica

Paciente de 91 años refiere que hace 5 años acude para realización de mamografía y ecografía por palpación de nódulo en mama derecha con resultados negativos, desde hace 5 meses paciente evidencia crecimiento de masa por lo que se realiza mamografía bilateral

22 de agosto 2019. Se realiza mamografía

25 de septiembre del 2019. Se realiza eco mamario

29 de noviembre del 2019. Se realiza core biopsia

13 de enero del 2020. Se realiza Tomografía axial computarizada de cuello y tórax

27 de enero del 2020. La paciente es sometida a mastectomía radical, con disección ganglionar axilar la misma que se desarrollo sin complicación aún tomando en consideración la edad de la paciente. Se solicita histopatológico de la pieza quirúrgica.

30 de enero 2020 se envía a domicilio con medicamentos para sus enfermedades crónicas degenerativas y se prescribe 4 días más de antibiótico terapia y 5 días para tratamiento analgésico.

7 de febrero se realiza control y retiro de dren la paciente manifiesta intenso dolor en miembro superior derecho por lo que se continua con analgesia.

14 de febrero se recibe histopatológico cuyo informe confirma el diagnóstico antes descrito.

18 de marzo la paciente acude a control manifiesta dolor y paresias en la zona de herida quirúrgica fue enviada a fisioterapia del miembro superior derecho.

5. Evaluación diagnóstica

El diagnóstico fue dado por la ecografía que observa una lesión sospechosa en el cuadrante inferior externo, (Fig. 2) por que se procede a la ejecución de una core biopsia con guía ecográfica (Fig. 3) de la que se obtiene 10 fragmentos los mismos que posterior al estudio anatomopatológico se evidencian papilas frondas de tejido fibroganglionar revestidas de células tumorales, y posterior a la clínica y exámenes de gabinete y laboratorio se llega al diagnóstico de Carcinoma Papilar intraductal.

Mamografía (Fig. 1) Se valora mamograma, no existen estudios previos. Las mamas son asimétricas en tamaño con predominancia izq. Patrón radiológico de tipo fibroglandular disperso.

En mama derecha. CE región mamaria profunda lesión multilobulada compuesta de 5 lesiones nodulares de bordes no circunscritos que fluctúan entre 7 y 24 mm de diámetro densas es necesario ecografía. Calcificaciones de tipo benignas bilaterales. Dilatación venosa bilateral con predominio derecha. Piel y pezones normales. Tejido mamario ectópico y ganglios axilares bilaterales.

6. Conclusión.

BIRADS 0. Valoración incompleta.

Es necesario ecografía mamaria.

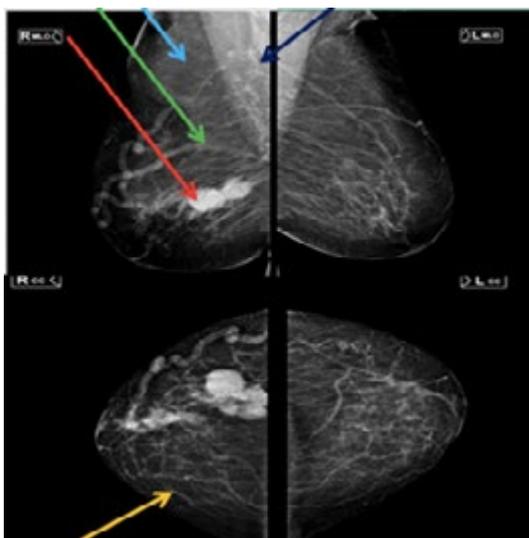


Figura 1. Mamografía, lesión multilobulada compuesta de 5 nódulos de bordes no circunscritos

Ecografía de mama.- (Fig. 2) En mama derecha hacia el CIE quiste complejo con lesión interna irregular sólida la masa quística compleja mide 51 x 23 mm, con lesión sólida interna irregular de 24 x 16 mm, vascularización interna. Dilatación venosa cuadrante superior externa ya diagnosticada mamográficamente que llega hasta 4mm. de grosor. En mama izquierda no se observan lesiones sólidas ni quísticas intraparenquimatosas. No adenopatías axilares. Lesión sospechosa en mama derecha CIE a descartar papilomatosis múltiple. BIRADS IV.

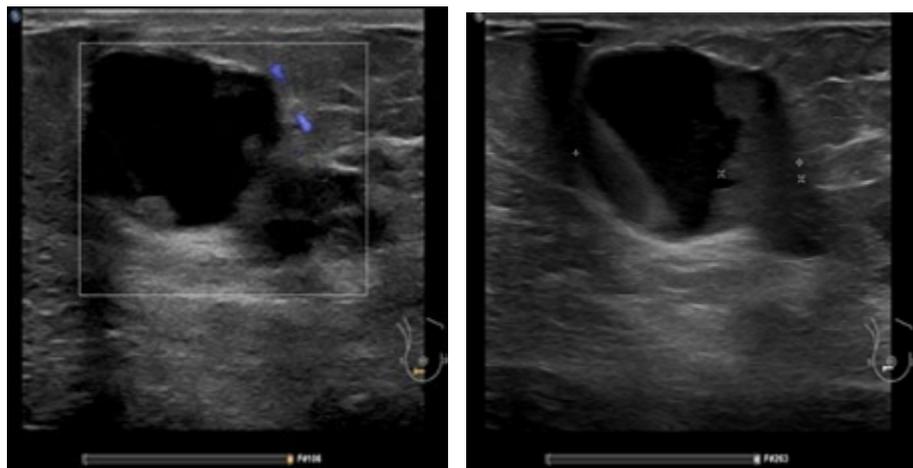


Figura 2. Ecografía de mama.- Masa sólida quística compleja con lesión sólida irregular

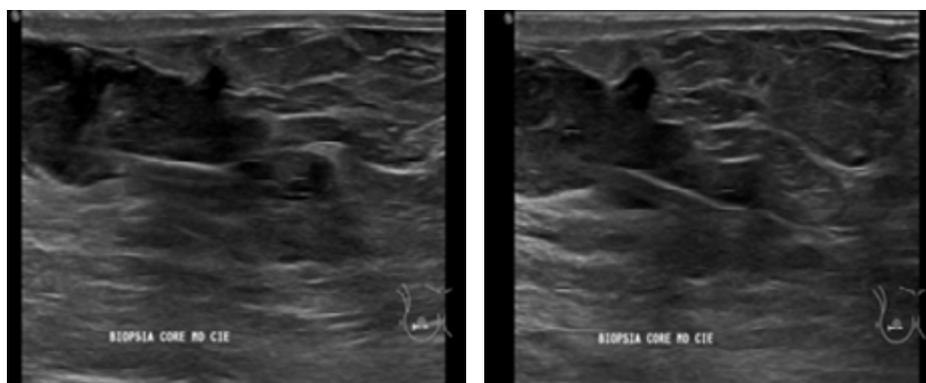


Figura 3. Core biopsia por guía ecográfica, sobre lesión en mama derecha.

Core biopsia 28 de noviembre del 2019. (Fig. 3) Se procede a realizar core biopsia por guía ecográfica sobre lesión en mama derecha cuadrante inferior externo. Se obtienen ocho fragmentos los cuales se envían al departamento de patología. Se drena 10 cc de líquido cero hemático.

Tc simple y contrastada de cuello. Estructuras glandulares del cuello sin alteraciones patológicas. Vía aérea superior central y permeable. Ganglios hipodensos, ovalados cervicales bilaterales con diámetros cortos de 5 mm no significativos oncológicamente. Cambios degenerativos difusos en columna cervical.

Tc de tórax. En la mama derecha y hacia los cuadrantes externos masa tumoral de densidad mixta, sólida quística, mal definida, de contornos bilobulados, de componente sólido capta heterogéneamente el medio de contraste, a través de finos septos interconecta con otras pseudolesiones sólidas definidas, contornos espiculados, captantes de contraste, en número de dos que se proyectan anteriores a la lesión antes mencionada y mide 32.1 x 17.0 y 25.3 x 19.2 mm, en tanto que la lesión de mayor tamaño mide 49.9 x 25.0 mm.

Respeto los planos musculares profundos, asocian engrosamiento y retracción de la piel adyacente, distorsionan al tejido graso aledaño. En la región axilar de este mismo lado dos ganglios redondeados y levemente captantes de contraste con diámetros cortos de hasta 8.5 mm. Estructuras vasculares dilatadas y tortuosas en la región axilar derecha y porción externa de la mama de este mismo lado.

Glándula mamaria izquierda dentro de parámetros normales para la edad.

Ateromas calcificados en el cayado aórtico, aorta descendente y vasos coronarios. Área cardíaca incrementada de tamaño.

Tejidos blandos de la pared torácica sin alteraciones patológicas.

Trama broncovascular bilateral discreta y difusamente engrosada, no se identifican consolidaciones ni derrame pleural. En el pulmón derecho segmento III tenue pseudonódulo periférico, no calcificado, no bien definido de 4 mm.

Moderados cambios degenerativos difusos en columna dorsal

Ca. de mama derecha ya conocida, asocia ganglios metastásicos axilares ipsilaterales

7. Intervención terapéutica

La paciente fue sometida a una mastectomía radical y no se planteó la opción de quimioterapia

8. Seguimiento y Resultados

La paciente posterior a la intervención quirúrgica no presenta complicaciones y hasta la presente fecha no ha presentado deterioro en su estado físico a pesar de su avanzada edad

9. Discusión

El pronóstico es relativamente bueno, la mortalidad por esta patología es mínima, la metástasis en los ganglios es de tan solo el 1%, pues este tipo de tumores tienen un crecimiento muy lento, las recurrencias de este tipo de carcinoma tras la resección local es menos del 5%.

Las lesiones papilares de la mama comparten características clínicas entre sí el diagnóstico diferencial se lo realiza dentro del punto de vista citológico:

El papiloma intraductal es el grupo más frecuente de las lesiones papilares de la mama afectando hasta a un 5,3% de la población. Pueden ser papilomas centrales (retroareolares) o encontrarse en la periferie y se presentan como lesiones arborescentes centradas por un eje fibrovascular y revestidas por una capa de células mioepiteliales sobre las que se encuentra otra proliferación de células epiteliales.(12)

El carcinoma papilar encapsulado. Se caracteriza por poseer ejes fibrovasculares habitualmente finos, revestidos por una población monomorfa de células con escasa o moderada atipia. Se diferencia del carcinoma papilar intraductal porque no posee células mioepiteliales no solo en el seno de las papilas sino también en la periferia de la lesión.

El carcinoma papilar sólido, está compuesto por nidos sólidos, con finos ejes fibrovasculares en su interior que son difíciles de apreciar.(12) No es infrecuente la ausencia de células una fina capa de células epiteliales periféricas

El papiloma atípico es aquella lesión papilar que no posee todas las características histológicas del CDIS.

El carcinoma papilar intraductal, es raro pues se representa el 1 por ciento de los carcinomas mamarios, representa aproximadamente el 0,5-1% de todos los carcinomas de mama.(12) Se presenta en mujeres posmenopáusicas, con una edad promedio entre 64 y 67 años, pueden ser solitarios o múltiples, se localizan en la región retro alveolar o subalveolar como una masa solitaria de bordes bien definidos, aunque en ocasiones las mujeres pueden presentar telorragia en alrededor del 20 al 35 por ciento de los casos.(7) Pueden manifestarse como tumores bien circunscritos sólidos los mismos que se presentan como multilobulados y quísticos que son uni o multiloculares, en el centro del quiste se observa una luz que contiene tejido necrótico rodeado de tejido hemorrágico.(13) El carcinoma papilar intraquístico, usualmente se origina en mujeres de edad avanzada.(14)(15)

El estudio de (16) describe resultados de la escisión quirúrgica versus la vigilancia por imágenes para mujeres con una lesión mamaria sólida en las imágenes y una lesión papilar benigna en el IGCNB. Es importante destacar que este es el primer estudio busco caracterizar los resultados del cáncer por etapa y factores pronósticos, es mismo es el estudio de cohorte más grande publicado en el que se destaca lesiones masivas benignas de mama papilar con resultados favorables. El estudio de (17) relacionado con el carcinoma papilar intracrístico de mama basado en un análisis de la base de datos SEER de implicaciones para la terapia mostró que la mediana de edad fue de 67 años, por lo que este caso esa implicación respecto a la edad es comparable.

Se ha demostrado diversos métodos de imagen para su correcto diagnóstico, la mamografía tiene un porcentaje de sensibilidad del 35 al 40%, en la que se observa una masa redonda u ovalada de márgenes circunscritos. La ecografía tiene una sensibilidad del 80 al 85 por ciento se presentan como lesiones hipo o hiperecogénicas en ocasiones es difícil diferenciar la lesión papilar de secreciones espesas intraductales, se presentan como masas complejas y sólidas.(18)

En la galactografía se observa una obstrucción ductal defectos en el llenado y en la pared del ducto se observa irregularidades focales y difusas. En la resonancia magnética nuclear se observa como una masa redonda u ovalada con márgenes bien definidos, internamente se observa como una composición heterogénea, y la presencia de varias masas nodulares de intensidad intermedia que se proyectan desde la periferia a la luz.(19) Lefkowitz y otros informaron de 20 casos de carcinomas papilares intraductales (CPI) de células cuboidales con abundante citoplasma claro o ligeramente eosinófilo. Estas células estaban localizadas principalmente cerca de la membrana del fondo, individualmente, en pequeños grupos o en láminas anchas.(20)(21) En resumen, las lesiones papilares siguen siendo un campo complicado tanto para el patólogo como para el clínico a la hora de abordar su manejo. La tendencia a realizar procedimientos diagnósticos cada vez menos invasivos aumenta el número de estas lesiones diagnosticadas mediante citología o punción con aguja. En estos casos, ante la falta de criterios histológicos inequívocos que permitan diferenciar claramente cada entidad, el uso de marcadores que identifiquen las células mioepiteliales puede resultar de gran ayuda.(22)(23) Por lo general, es difícil diferenciar entre las lesiones in situ y las invasivas y en la biopsia de núcleo, ya que la invasión suele reconocerse en la periferia de la lesión.(24)(25)

Perspectiva del paciente

La paciente a pesar de su avanzada edad se siente optimista pues se informó que patología que presenta tiene recurrencia sea mínima y que la metástasis sea nula.

Agradecimiento

A la paciente por permitirnos presentar su caso clínico y a los profesionales de salud que nos facilitaron la recopilación de la información.

Referencias bibliográficas

1. Martínez J, Rodríguez M, Martínez V, Fumero L. Carcinoma papilar invasor de la mama . Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2017;15(4):550–6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000400015&lng=es.
2. Esposito E, Di Bonito M, Iodice G, Avino F, Donzelli I, Fucito A, et al. Intracystic papillary breast carcinoma with DCIS in a man: a case report. Transl Cancer Res [Internet]. 2019;8(S5):S445–8. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/336791125>
3. Pérez JA, Soto S. Análisis del período 1998-2002 en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. Cuad Cir [Internet]. 2003;(17):23–9. Disponible en: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2235>
4. Pérez P. JA, Mariángel P. P, Poblete S. MT. Carcinoma mamario papilar intraquístico. Cuad Cirugía [Internet]. 2004;18(1):70–5. Disponible en: <http://revistas.uach.cl/index.php/cuadcir/article/view/2314>
5. Fakhreddine MH, Haque W, Ahmed A, Schwartz MR, Farach AM, Paulino AC, et al. Prognostic Factors, Treatment, and Outcomes in Early Stage, Invasive Papillary Breast Cancer. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials [Internet]. 2018;41(6):532–7. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ajco/2018/00000041/00000006/art00003>
6. Guo S, Wang Y, Rohr J, Fan C, Li Q, Li X, et al. Solid papillary carcinoma of the breast: A special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment. Breast [Internet]. 2016;26:67–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.12.015>
7. Rocha-Rodríguez MG, Álvarez-Alfonso BY, Casián-Castellanos GA, Rodríguez-Blas AI. Carcinoma papilar : reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Hosp Jua Mex [Internet]. 2014;81(2):126–30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52059>

8. Kumar S, Lau S, Kruper L, Nwoye U, Garberoglio C, Gupta R, et al. Papillary carcinoma of the breast: An overview. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2010;122(3):637–45. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-010-0961-5#citeas>
9. Calderón N. JM, Febles G. Actualidad para el diagnóstico del carcinoma ductal in situ: correlación radiopatológica. *Horiz Médico*. 2017;17(1):57–65.
10. Salles MDA, Matias MARF, Perez AA, Gobbi H. Carcinoma ductal in situ da mama: Critérios para diagnóstico e abordagem em hospitais públicos de Belo Horizonte. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2006;28(12):721–7.
11. Martínez A, Aparicio I, Hernández G, Muñoz MDM, De Santiago J. Factores pronósticos del carcinoma ductal in situ de mama. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2008;73(1):35–41.
12. Mok CW, Lee WP, Ng WLV, Tan S-M. Intracystic papillary breast carcinoma in a male patient: a case report and review of literature. *J Surg Case Reports* [Internet]. 2018;2018(11):1–4. Disponible en: <https://academic.oup.com/jscr/article/2018/11/rjy315/5200599>
13. Imtiaz S, Irshad M, Usman R, Saad M. Synchronous bilateral intracystic papillary and invasive ductal breast carcinoma in a young female: a rare entity. *Sri Lanka J Radiol* [Internet]. 2018;3(1):5. Disponible en: <https://sljr.sljol.info/articles/10.4038/sljr.v3i1.35/galley/63/download/>
14. González Ortega J, González Díaz A, Díaz Valdéz M, Fleites Acosta A, Roque Lorenzo J, Dueñas González D. Carcinoma papilar intraquístico de la mama. Reporte de un caso. *Rev Médica Electrónica*. 2016;38(2):270–6.
15. Markopoulos C, Kouskos E, Gogas H, Kakisis J, Kyriakou V, Gogas J, et al. Diagnosis and treatment of intracystic breast carcinomas. *Am Surg* [Internet]. 2002;68(9):783–6. Disponible en: <https://search.proquest.com/docview/212820378/fulltextPDF/E7E2B3C660B546E5PQ/1?accountid=36757>
16. Kuehner G, Darbinian J, Habel L, Axelsson K, Butler S, Chang S, et al. Benign Papillary Breast Mass Lesions: Favorable Outcomes with Surgical Excision or Imaging Surveillance. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019;26(6):1695–703. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07180-7>
17. Mogal H, Brown DR, Isom S, Griffith K, Howard-McNatt M. Intracystic papillary carcinoma of the breast: A SEER database analysis of implications for therapy. *Breast* [Internet]. 2016;27:87–92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960977616000084>
18. Martínez de Vega V, Linares S, Alvarez L, Recio M, Daimiel I. Comportamiento en Resonancia Magnética de mama del variado espectro de lesiones papilares de la mama. *Soc Española Radiol Médica* [Internet]. 2018;1–30. Disponible en: <https://piper.acigos.com/index.php/seram/article/download/1630/828>
19. Sarmiento-Martínez HI, Ramírez-Peña JL, Salas-Longoria JM, Ovalle-Escalera CN, Martínez-García E. Carcinoma papilar intraquístico de mama en hombre. *Rev An Radiol México* [Internet]. 2019;18(1):52–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87206>
20. Ueno N, Kuroda H, Kozuka Y, Harada O, Kato H, Kubota K, et al. Dimorphic variant of ductal carcinoma in situ of the breast. *Hum Pathol Case Reports* [Internet]. 2017;10:92–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2017.07.006>
21. Ueno N, Kuroda H, Kurosumi M, Kozuka Y, Ito J, Kato H, et al. Clinicopathological study of a dimorphic variant of breast carcinoma. *Breast Cancer* [Internet]. 2018;25(2):151–8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12282-017-0804-x#citeas>
22. Peg V. Lesiones papilares de la mama Papillary lesions of the breast. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. 2013;26(2):39–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2013.04.006>
23. Sarica O, Dokdok M. Imaging findings in papillary breast lesions: An analysis of ductal findings on magnetic resonance imaging and ultrasound. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2018;42(4):542–51. Disponible en: https://journals.lww.com/jcat/Abstract/2018/07000/Imaging_Findings_in_Papillary_Breast_Lesions__An.9.aspx
24. Ingle SB, Murdeshwar H, Siddiqui S. Papillary carcinoma of breast: Minireview. *World J Clin Cases* [Internet]. 2016;4(1):20–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714291/>

25. Fernandez LL. Características Clínico Patológicas Del Cáncer De Mama En Mujeres Menores De Cincuenta Años, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2009 – 2010. Rev Medica Carrionica [Internet]. 2016;3(1):2009–10. Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/31/25>

Determinación del poder gelificante de pectina extraída de cáscara de maracuyá en medio ácido y su aplicación en postres.

(Determination of the gelling power of maracuyá shell pectin extracted in a medium acid and its application in desserts)

Leslie Catalina Rea Jara (1), Ana Matilde Moreno * (1), Mayra Alexandra Logroño Veloz (2).

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Salud Pública, Carrera de Gastronomía.

Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Salud Pública, Carrera de Nutrición y Dietética.

Dirección: Panamericana Sur km 1 1/2, Riobamba-Ecuador | Teléfono: 593(03) 2998-200 | Telefax: (03)2317-001 | Código Postal: EC060155.

*Correspondencia E-mail: amoreno@epoch.edu.ec Tel.: 0984859650

RESUMEN

Introducción: Los desechos agroindustriales contaminan a gran escala y no se aprovechan algunos nutrientes de importancia funcional que se encuentran en las cáscaras, especialmente de frutas como el maracuyá (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) **Objetivo:** Se determinó el poder gelificante de pectina extraída con hidrólisis ácida por dos tratamientos a partir de cáscara y pulpa del maracuyá y aplicación en postres. **Metodología:** La extracción se realizó de la cáscara: T1 con ácido clorhídrico y T2 con ácido cítrico. Posteriormente se midió el poder de gelificación comparando con pectina comercial y se aplicó la pectina extraída para elaborar dos postres mousse (0%, 25% y 50%) y mermelada (0%, 0,5 %, 1% de pectina) evaluados con pruebas de aceptabilidad aplicando un test de escala hedónica. **Resultados:** El T2 presenta mayor porcentaje de rendimiento de extracción de pectina $15,14 \pm 1.22$ con un ($p > 0.05$) con respecto a T1; asimismo, T2 muestra mayor poder gelificante con mejor consistencia del gel formado con 21 g de azúcar a 65° Brix comparando con pectina comercial con 38° Brix. La mermelada preparada con 1 % de pectina extraída mostró una puntuación de 7: me gusta moderadamente con textura semiblanda, untable, color tenue sabor y aroma característico de la fruta. El mousse con 50% de pectina extraída obtuvo puntuación de 8: me gusta moderadamente. **Conclusiones:** La pectina es un polisacárido de interés industrial y gastronómico se logró extraer en condiciones controladas de pH, tiempo y temperatura por hidrólisis con ácido cítrico con mejor poder gelificante que la pectina comercial.

Palabras clave: hidrólisis ácida, pectina, gelificante.

ABSTRACT

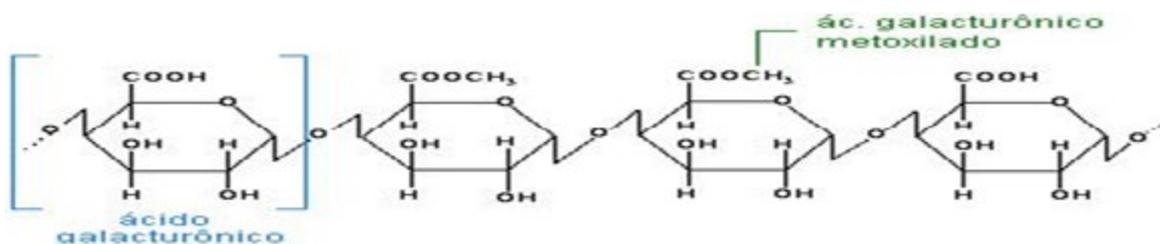
Introduction: Agro-industrial wastes contaminate on a large scale and some nutrients of functional importance found in the shells are not used, especially from fruits such as passion fruit (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) **Objective:** The gelling power of pectin extracted with acid hydrolysis was determined by two treatments from passion fruit peel and pulp and its application in desserts. **Methodology:** The extraction was carried out from the shell: T1 with hydrochloric acid and T2 with citric acid. Subsequently, the gelling power was measured comparing with commercial pectin and the extracted pectin was applied to make two mousse desserts (0%, 25% and 50%) and jam (0%, 0.5%, 1% pectin) evaluated with acceptability tests applying a hedonic scale test. **Results:** T2 presents a higher percentage of pectin extraction yield 15.14 ± 1.22 with a ($p > 0.05$) with respect to T1; likewise, T2 shows greater gelling power with better consistency of the gel formed with 21 g of sugar at 65 ° Brix compared to commercial pectin with 38 ° Brix. The jam prepared with 1% extracted pectin showed a score of 7: I like it moderately with a semi-soft, spreadable texture, a light color, flavor and characteristic aroma of the fruit. The mousse with 50% extracted pectin scored 8: I like it moderately. **Conclusions:** Pectin is a polysaccharide of industrial and gastronomic interest, it was possible to extract it under controlled conditions of pH, time and temperature by hydrolysis with citric acid with better gelling power than commercial pectin.

Keywords: acid hydrolysis, pectin, gelling agent.

1. Introducción

La pectina es un polisacárido tecnológicamente funcional, (1) por sus características reológicas que aportan consistencia y textura apropiada en las preparaciones gastronómicas y procesos industriales como en la elaboración de jaleas (fabricadas con pectina de bajo grado de esterificación) mermeladas, gelatinas (con pectinas de alta esterificación) salsas entre otros. (2)

Químicamente la estructura básica de la pectina está integrada por moléculas de al menos el 65% de ácido D-galacturónico unidas por enlaces glucosídicos $\alpha - D (1,4)$, (3) en el cual algunos de los carboxilos pueden estar esterificados con metilos o en formas de sal (figura 1); además, se puede encontrar asociado a otros carbohidratos especialmente con hemicelulosa, en las paredes de los vegetales responsables de la firmeza de algunos productos y la disolución de los componentes de la pared celular especialmente de la pectina se ha relacionado con el ablandamiento de varios alimentos. (4)



Fuente: Pectina – EcuRed 2020 Enciclopedia Cubana. (5)

Figura 1: Estructura química de la Pectina.

Existen algunas características importantes que definen la calidad de las pectinas y son: 1. grado de metoxilación y 2. poder gelificante; (6) el primero refiere a la esterificación de grupos carboxilos por radicales metilos, de este modo se dividen en pectinas de alto metoxilo (comprende más del 50% con ácido galacturónico) de las cuales constan de rápida y lenta gelificación y las de bajo metoxilo (menos del 50% están esterificadas con metanol) las cuales requieren la presencia de cationes divalentes como el calcio. (4)

Mientras que el poder gelificante es la capacidad que tiene la pectina para formar geles (7) por ejemplo una pectina de grado 150 significa que 1 kg de pectina podrá gelificar 150 kg de azúcar. (8)

Aunque el mecanismo exacto de la formación del gel no está claro, se han hecho progresos significativos en esta dirección. Dependiendo de la pectina, coordinar la unión con Ca^{2+} Los iones o enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas están implicados en la formación del gel. (8)

La trascendental aplicación de la pectina es la elaboración de mermeladas, compotas, gelificante en pudines, estabilizante de emulsiones, agente viscosante en bebidas y estabilizante de helados y postres fríos. (9)

La pectina es una sustancia que se puede encontrar en todas las frutas y vegetales; y puede hallarse de forma simple en pequeñas cantidades y en forma de gel en mayores dosis, la cual tiene una función depurativa considerada como una fibra soluble. Las frutas que presentan mayor concentración de pectina son: Membrillos, cítricos, manzanas y maracuyá. (8) Se puede considerar como aditivo alimentario. (9)

Existen otras interesantes fuentes alternativas para la extracción de pectina a partir de residuos industriales que son provenientes del procesamiento de papaya, mango, melocotón, girasol, café y cacao (10)

Los subproductos generados, la cáscara y la pulpa, cuando se depositan en los suelos se consideran un foco para la propagación de un hongo del género *Phytophthora* spp, el cual es el causante principal de pérdidas económicas de la actividad de industrias de alimentos. (11)

El maracuyá presenta un 50-60% de peso en la cáscara, jugo de 30-40% y las semillas 10-15%, de lo cual sólo se consume el zumo y la cáscara no se aprovecha convirtiéndose en un desecho agroindustrial de importancia.

El objetivo de la presente investigación fue determinar el poder gelificante de la pectina extraída por hidrólisis ácida

por dos tratamientos con ácido clorhídrico y ácido cítrico a partir de la cáscara y su aplicación en la elaboración de postres.

2. Metodología

El tipo de investigación fue experimental y descriptiva, desarrollada en la carrera de Gastronomía de la Facultad de Salud pública de la ESPOCH. El objeto de estudio fue el maracuyá de variedad amarilla (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) con un índice de madurez que exhibió las siguientes características: cáscara color amarillo dura, sólidos solubles 13° Brix mínimo, color de la pulpa amarilla- rojiza y sabor –aromas característicos sin indicios de fermentación.

El proceso de extracción se efectuó a partir de la cáscara con dos tratamientos; T1 extracción con ácido clorhídrico y T2 extracción con ácido cítrico. Posterior se midió el poder de gelificación comparando con pectina comercial y se aplicó la pectina extraída en la elaboración de dos postres mousse (0%, 25% y 50%) y mermelada (0%, 0.5 %, 1% de pectina) evaluados con pruebas de aceptabilidad por un test de escala hedónica aplicados a consumidores potenciales (8)

El tratamiento estadístico se realizó con el software de versión libre 2017 InfoStat.

2.1. Proceso de extracción de la pectina.

Se presenta en forma secuencial el diagrama para la extracción de la pectina por hidrólisis ácida a partir de la cáscara del maracuyá.

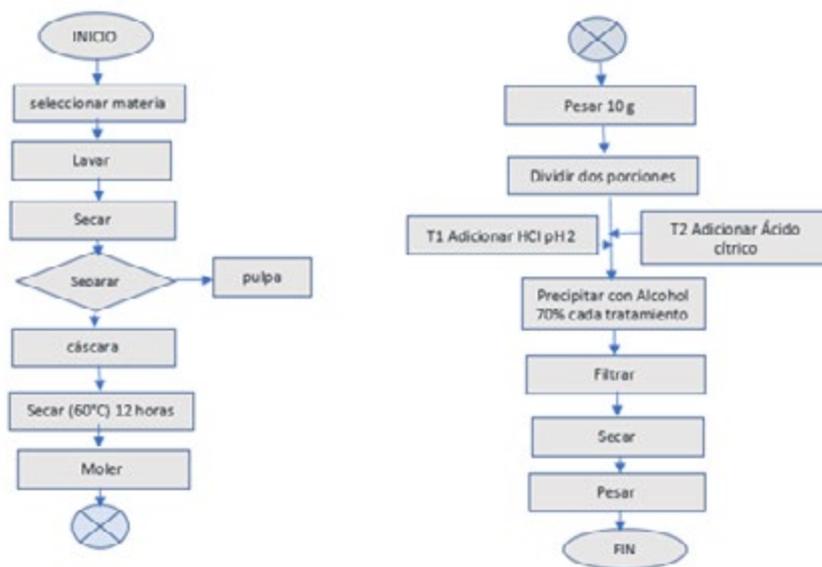


Figura 1: T1: Extracción de pectina por Hidrólisis ácida.

Fuente: Rea Jara LC (2014) (8)

2.2. Proceso para determinar el poder gelificante

Para medir el poder gelificante °S la pectina extraída del maracuyá se gelificó conjuntamente con la sacarosa y ácido cítrico hasta alcanzar un pH de 3.2, y se comparó con la pectina comercial, seguidamente se midió los °Brix. Se aplicó la siguiente fórmula:

$$^{\circ}S = \frac{\text{Masa de sólidos (sacarosa)}}{\text{Masa de pectina}} = 65^{\circ}\text{Brix}$$

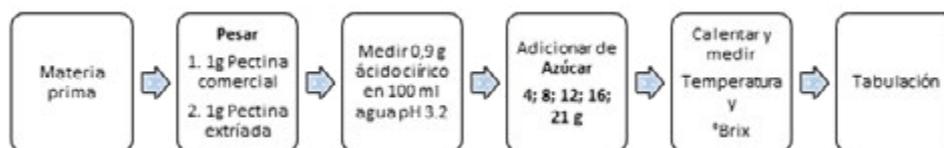


Figura 2: Determinación del Poder gelificante.

Fuente: Rea Jara LC (2014) (8)

2.3. Condiciones de los postres usando la pectina extraída del maracuyá.

2.3.1. Elaboración de mermelada:

Para la cocción de la mermelada se consideró la aplicación de Buenas prácticas de manufactura de acuerdo a las normas ARCSA. (12)

Formulación: 45% pulpa, 55% de azúcar, 0,05% de ácido cítrico; variando: 0%, 0.5 y 1% de pectina

Acidez: pH 3.3 – 3.75

Punto de gelificación: 65 – 68 °Brix

Se midió el tiempo y la temperatura de la cocción variando según la cantidad y el uso de pectina comercial y pectina extraída y aplicó un test de escala hedónica para medir la aceptabilidad. (8)

2.3.2 Elaboración de mousse

En la tabla 1 se indica la formulación para 50 g de mousse con tres tratamientos: 0%, 25%, 50% se aplicó un test de escala hedónica para evaluar la aceptabilidad.

Tratamientos:	Gelificante	Pectina extraída	Pulpa maracuyá.	Leche condensada	Leche evaporada
T1	0%	0%	20%	40%	40%
T2 :	75%	25%	15%	30%	30%
T3	50%	50%	15%	30%	30%

Tabla 1. Formulación de mousse

Fuente: Rea Jara LC (2014) (8)

3. Resultados

3.1. Porcentaje de rendimiento de extracción de la pectina por hidrólisis ácida

Como se indica en la tabla 2, el análisis de varianza muestra que existen diferencias significativas comparando los dos tratamientos, siendo el T2 la extracción con ácido cítrico el que obtuvo mayor porcentaje de rendimiento (figura 5) para el proceso de extracción de la pectina, por ser un ácido grado alimenticio, en cambio el HCl no se puede usar en concentraciones elevadas, lo que implica baja cantidad de pectina de extracción.

Variable	N	R ²	R ² Aj	CV
% RENDIMIENTO DE PECTINA F..	10	0.94	0.87	31.70

Cuadro de Análisis de la Varianza (SC tipo I)

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo	488.83	5	97.77	13.21	0.0135
TRATAMIENTOS	429.94	1	429.94	58.10	0.0016
REPLICAS	58.89	4	14.72	1.99	0.2608
Error	29.60	4	7.40		
Total	518.44	9			

Test: Duncan Alfa=0.05
Error: 7.4005 gl/ 4

TRATAMIENTOS	Medias	n	E.E.	
T1	2.03	5	1.22	A
T2	15.14	5	1.22	B

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

Tabla 2, Analisis de Varianza del porcentaje de rendimiento de extracción de la pectina por dos tratamientos: T1: (HCl) y T2: (ácido cítrico)

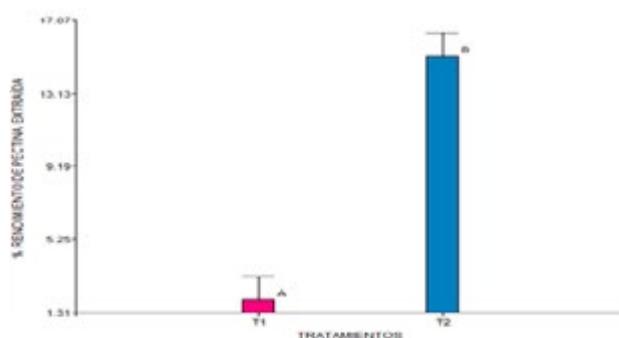


Figura 3: Porcentaje de Rendimiento de extracción de pectina.

3.2. Poder gelificante.

Se observa en la tabla 3 y la figura 5 existe una correlación entre la cantidad de sacarosa y los sólidos solubles sin importar la cantidad de pectina; pero si depende del tipo de pectina, así se aprecia que con la pectina extraída se necesita menor cantidad de sacarosa para la gelificación de 21 g de azúcar alcanza 65 ° Brix pero para la pectina comercial se necesitaron 25 g para llegar a los 65 ° Brix, consistencias de solidos solubles adecuada para una buena textura de gel.

El azúcar tiende a deshidratar las moléculas de pectina en solución y cuanto más cantidad de este soluto, hay menos cantidad de agua disponible para solubilizar la pectina, por lo tanto, se favorece la tendencia a gelificar.(13)

Pectina (g)	Sacarosa (g)	Pectina Comercial ° Brix	Pectina Extraída ° Brix
1	4	5,5	5
1	8	9,5	10
1	12	15	16
1	16	21	23
1	17	26,5	32

1	21	36,8	65,2
1	25	65	68

Tabla 3. Poder gelificante de pectina comercial y pectina extraída pH 3,2

Fuente: Rea Jara LC (2014) (8)

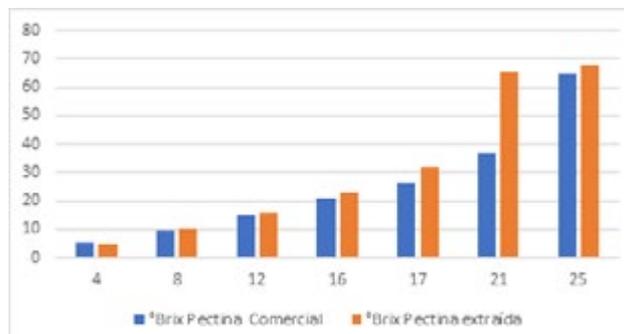


Figura 4: Comparación de °Brix para medir el poder de gelificación

Fuente: Rea Jara LC (2014) (8)

3.3. Aceptabilidad de los postres con el uso de la pectina extraída

La pectina extraída incide en las características organolépticas de la mermelada, es responsable de reaccionar con el azúcar actúa como espesante durante la cocción y al momento de enfriarse se solidifica, lo que incide en cuanto a la apariencia. (14) La muestra T3 con 1 % de pectina exteriorizó una textura semiblanda, unttable agradable al gusto con un color tenue, no incide en el aroma ni en el color porque depende de la fruta base. (Figura 5) En promedio los consumidores prefieren la mermelada en la mayoría de los atributos con una puntuación que se encuentra en me gusta moderadamente con una puntuación promedio de 7.



Figura 5: Aceptabilidad de Mermelada con pectina extraída de la cáscara del maracuyá

Fuente: Rea Jara LC (2014) (8)

Una característica de un mousse es el uso de agares o gelatinas para dar el aspecto gelificado, no es común usar pectina, pero en este caso la adición de la pectina extraída reemplazando en un 50 %, incurre en las características organolépticas; exhibiendo una textura cremosa y esponjosa con apariencia homogénea, color y aroma característico del maracuyá, con un puntaje de aceptabilidad de la textura de 8 puntos me gusta modernamente en una escala hedónica de rango de 1 a 9. (Figura 6)

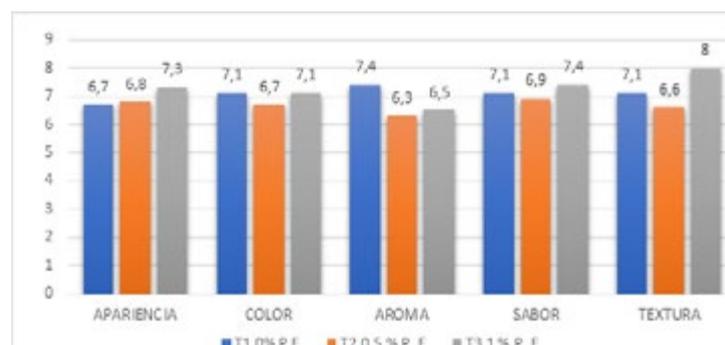


Figura 6: Aceptabilidad de Mousse con pectina extraída de la cáscara del maracuyá

Fuente: Rea Jara LC (2014) (8)

4. Discusión

La demanda por parte de consumidores de productos saludables y la necesidad de minimizar la contaminación al ambiente, incentiva a los investigadores a explorar las formas de usar subproductos que genera la industria agroalimentaria y de esta manera obtener ingredientes funcionales, como es caso de las pectinas que es un polisacárido que tiene propiedades biológicas que lo hace útil no solo en la industria alimentaria sino también en la farmacéutica por las propiedades prebióticas y tecno funcionales debido a su poder gelificante y estabilizante. (15)

El dar valor agregado a los desechos orgánicos que no se aprovecha es una alternativa útil para generar un producto más natural y su aplicación en la gastronomía.

Otro aspecto de importancia es que las pectinas son termorreversibles en presencia de sacarosa a pH bajos, por su óptima capacidad de gelificación es responsable de la textura de los productos vegetales y viscosidad. Además, se usa como sustituto de grasas y azúcares en productos bajos en calorías. (16)

En Honduras existe una empresa que procesa 400000 frutos de maracuyá anualmente lo que genera 21200 kg de cáscara, que en su mayoría se usa como abono orgánico; y para optimizar el uso de la materia prima investigaron con un diseño completamente al azar (DCA) con dos agentes de extracción similares a los realizados en esta investigación (ácido clorhídrico y ácido cítrico), con cuatro tratamientos y 12 unidades experimentales, el rendimiento promedio de extracción con ácido cítrico fue de 21,25 %, comparando con el resultado obtenido en este proceso solo se obtuvo con un promedio de 16 %, ya que se debe tomar en cuenta la temperatura y el tiempo de hidrólisis, lo realizan por 120 min y en este experimento solo se hidrolizó con un tiempo máximo de 30 min. Otro aspecto de comparación es que la pectina extraída sólo presentó propiedad significativa en cuanto a la viscosidad, pero no a su poder de gelificación contrario a la pectina que se extrajo en menor tiempo en este experimento.(17)

La pectina tiene un pH de 3,5 valor considerado como tope, y de debe tomar en cuenta ya que si el pH baja se obtienen geles de pectina de alto metoxilo y por lo tanto un mejor rendimiento de la materia prima. (13)

En otra investigación se extrajo pectina mediante hidrólisis ácida de las moras de castilla dando un poder gelificante medio-alto con un rendimiento de 14 % y es una pectina que contribuye a mejorar el aspecto y la textura de los postres con un porcentaje de puntuación elevado de aceptabilidad por parte de los consumidores.(18)

Racón-Chu et al, en el trabajo de investigación “Gelificación iónica de pectina de bajo grado de esterificación extraída de manzanas inmaduras de raleo”, extrajeron pectina mediante hidrólisis ácida controlada por valores de pH, con rendimientos de 12 % en peso y manifiestan que se puede usar en industria alimentaria.(19) de forma similar en nuestra investigación, al controlar la acidez aumenta el porcentaje de rendimiento.

Barazarte y col, utilizaron cáscaras de cacao para producción de pectina a nivel comercial con diferentes condiciones de pH y temperatura y como medio de precipitación el EDTA; obtuvieron un rendimiento de extracción de 2,64 a 4,7 g / 100g. Rendimiento muy bajo comparado con nuestra investigación, lo que indica que el uso de ácido cítrico mejora condiciones de extracción, además prepararon una mermelada con un nivel de agrado promedio de “me gusta moderadamente”, se recomienda optimizar los parámetros de extracción para aumentar el rendimiento. (20)

Zegada V. efectuó dos métodos de extracción de pectina a partir de cáscaras de naranja, por el método convencional y por hidrólisis ácida asistida por microondas, lo que mejoró en tiempo y se podría aplicar a nivel industrial. Aplicando este método se pretende generar un ahorro de energía y tiempo en el proceso de producción de pectina. (21)

Por otro lado, también se puede extraer la pectina de forma líquida a partir de cáscaras de frutos cítricos proporcionando como resultado una elevada capacidad de gelificación siempre y cuando se controle la temperatura, tiempo de hidrólisis, PH facilitando rendimientos óptimos con características reológicas de interés para la industria y la gastronomía. (22)

5. Conclusiones

La pectina es un polisacárido de interés industrial y gastronómico que se puede extraer en condiciones controladas de PH tiempo y temperatura generalmente por hidrólisis ácida para menorar el PH y la capacidad de gelificación a partir de desechos agroindustriales como las cáscaras del maracuyá.

Referencias:

1. Addosio D R, Ferrer G, Páez M, Marín J, Z M. Obtención y caracterización de pectina a partir de la cáscara de parchita (*Passiflora edulis f. flavicarpa* Degener). Rev Facultad Agronómica. 2005;22(3):241–51.
2. Seixas, F. y otros seis autores. Extraction of pectin from passion fruit peel (*Passiflora edulis f. flavicarpa*) by microwave-induced heating. Food Hydrocoll. 2014;38:186–92.
3. Guidi A, Arandia-Quiroga Magaly. Obtención de pectina a partir de la cáscara de maracuyá por hidrólisis ácida. J Boliv Ciencias Fac Informática y Electrónica-Tecnología-Arquitectura y Tur [Internet]. 2010 [cited 2020 Mar 13];7(21):68–70. Available from: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/jbc/v7n21/a14_v7n21.pdf
4. Badui S, Badui D. Química de los alimentos [Internet]. Cuarta Edición. Pearson Addison Wesley, editor. México; 2006 [cited 2020 Mar 13]. Available from: www.pearsoneducacion.net
5. EcuRed Enciclopedia Cubana. Pectina [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 13]. Available from: https://www.ecured.cu/EcuRed:Enciclopedia_cubana
6. Urango-Anaya KJ, Ortega-Quintana FA, Vélez-Hernández G, Pérez-Sierra ÓA. Extracción Rápida de Pectina a Partir de Cáscara de Maracuyá (*Passiflora edulis flavicarpa*) empleando Microondas. Inf Tecnológica [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 11];29(1):129–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642018000100129>
7. Liu, L. y otros cuatro autores. Extraction of pectins with different degrees of esterification from mulberry branch bark. Bioresour Technol. 2010;100(9):3268–73.
8. Rea Jara LC. Determinación del poder gelificante de la pectina extraída de la cáscara y pulpa del maracuyá (*Passiflora edulis f. flavicarpa* L.) para elaboración de postres [Internet]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2014. Available from: <http://dspace.espace.edu.ec/handle/123456789/9814>
9. Norma Técnica Ecuatoriana NTE INEN-CODEX STAN. Norma General del Codex para los aditivos alimentarios [Internet]. 1995 [cited 2020 Aug 4]. Available from: <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/>
10. Voragen A. Advances in Pectin and Pectinase Research. Springer. 2003.
11. Franco-Castillo M, Ramírez-Hernández M, García-Gómez RS, Bernal-González M, Espinosa-Aquino B. Reaprovechamiento integral de residuos agroindustriales; cáscaras y pulpa de cacao para la producción de pectinas. 2010 [cited 2020 Aug 4];1(2):45–66. Available from: http://cmas.siu.buap.mx/portal_pprd/work/sites/rlac/resources/LocalContent/24/1/REAPROVECHAMIENTO INTEGRAL Franco-Castillo.pdf
12. Ministerio de Salud Pública. Reglamento de Etiquetado de Alimentos Procesados para el Consumo Humano. Acuerdo No 00004522 [Internet]. 2013;0(00004522):8. Available from: <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/08/>
13. Saravia, P. C., Nass, R. D., & Suazo E V. Pectina: química, fuentes, proceso de extracción, gelificación y su uso en la elaboración de mermeladas o jaleas y otras aplicaciones. 2014.

14. Instituto Ecuatoriano de Normalización (INEN) NTE INEN 2825. NORMA PARA LAS CONFITURAS, JALEAS Y MERMELADAS (CODEX STAN 296-2009, MOD). 2009.
15. Muñoz A. Caracterización de pectinas industriales de cítricos y su aplicación como recubrimientos de fresas (Tesis de Master en Química Agrícola Y Nuevos Alimentos). 2016 [cited 2020 Apr 27];1–75. Available from: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/176559/1/LabradorTFMpectinasfresas.pdf>
16. Puigvert, J. Y., & Garza S. Los geles de pectina y su aplicación en la industria alimentaria. *Aliment Rev Tecnol e Hig los Aliment* [Internet]. 2003;232:93–8. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=309886>
17. Charchalac Ochoa, L. R., & Cojulun R. Efecto del agente de extracción y tiempo de hidrólisis ácida en el rendimiento de pectina de cáscaras de maracuyá (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*). *Esc AGRÍCOLA Panam Honduras* [Internet]. 2008; Available from: <http://www.sidalc.net/cgi-bin/wxis.exe/?IscScript=zamocat.xis&method=post&formato=2&cantidad=1&expresion=mfn=024432>
18. Valencia Manjarrés AP. Extracción y aplicación de pectina de mora en la elaboración de recetas reposteras tipo gourmet. 2012. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2013.
19. Toribio ", De Mendoza R, De Amazonj~s ", Maldonado B, Yojani C, Salazar B, et al. Extracción de pectina mediante el método de hidrólisis ácida en frutos de maushan (*vasconcellea weberbaueri* (harms)v.m. Badillo) en dos índices de madurez provenientes del distrito de San Miguel de Soloco, región Amazonas. [Internet]. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas; 2010 [cited 2020 Aug 4]. Available from: <http://repositorio.untrm.edu.pe/handle/UNTRM/959>
20. Barazarte H, Sangronis E, Unai E. La cáscara de cacao (*Theobroma cacao* L.): una posible fuente comercial de pectinas [Internet]. Vol. 58, *Organo Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición*. 2008 [cited 2020 Aug 4]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/09bc/d5c71e4ce841b88dd04dfbfc3e75c08fd8d.pdf>
21. Zegada Franco V. Extracción de pectina de residuos de cáscara de naranja por hidrólisis ácida asistida por microondas (HMO). *Investig Desarro* [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 4];1(15). Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2518-44312015000100007
22. Alexandra M, Ávila R. "Extracción de pectina líquida a partir de cáscaras de Maracuyá (*Passiflora edulis*) y su aplicación en el desarrollo de un producto de humedad intermedia [Internet]. Guayaquil; 2009 [cited 2020 Apr 27]. Available from: [https://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/11411/4/Extraccion de Pectina Liquida a partir de la cascara de Maracuya%28Passiflora edulis%29 y su aplicacac2.pdf](https://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/11411/4/Extraccion%20de%20Pectina%20Liquida%20a%20partir%20de%20la%20cascara%20de%20Maracuya%28Passiflora%20edulis%29%20y%20su%20aplicacac2.pdf)

Metástasis de células escamosas de cáncer de cérvix a mama. A propósito de un caso.

(Squamous cell metastasis of cancer from cervix to breast. About a case)

Luisa Paulina Chafra Romero¹

Karen Alejandra Venegas López²

Erik Vinicio Bolaños Donoso³

Lizbeth Katherine Valverde Franco⁴

Jessica Monserrate Reinoso Mora⁵

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Ministerio de Salud Pública.

³ Médico Residente del Hospital General Docente de Calderón, Ministerio de Salud Pública, Quito, Pichincha, Ecuador

² Médico Rural del Centro de Salud Taracoa, Ministerio de Salud Pública, Francisco de Orellana, Ecuador

⁴ Médica Residente de la Unidad Oncológica Solca Chimborazo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

⁵ Médica, Coordinación Provincial de Prestaciones de Seguro de Salud Pichincha, IESS, Quito, Ecuador

*Correspondencia: Luisa Paulina Chafra Romero¹ Centro de Salud Yaruquíes Chimborazo, Ecuador, email: pauly_mariuxi@hotmail.com (1).

RESUMEN

La metástasis de células escamosas de cáncer de cérvix a mama es una entidad extremadamente rara, se ha documentado a nivel mundial aproximadamente 29 casos desde 1947 y es el segundo caso documentado en el Ecuador, la incidencia es muy baja, representa tan solo el 1,2 de todas las neoplasias malignas de la mama, lo que limita la experticia en el diagnóstico y tratamiento de esta metástasis, siendo el sitio más frecuente de presentación el cuadrante superior externo de las mamas. Se presenta el caso clínico de una paciente de 46 años, casada, con antecedentes de cáncer de cérvix de células escamosas en estadio IVB por lo que recibió tratamiento de quimioterapia, esquema Paclitaxel/Carboplatino por 6 ciclos. No hubo buena respuesta y recibió tratamiento de radioterapia y braquiterapia. Se propone segunda línea de quimioterapia con monodroga Gemcitab, se completa el esquema por 8 ciclos. No existió respuesta favorable por lo que se propone tratamiento de segunda línea de quimioterapia con Ifosfomida. Presenta metástasis en mama la misma que posterior a exámenes de imagen y patología se concluye que la paciente presenta metástasis de células escamosas de Ca (cáncer) de Cérvix a mama, 6 meses posterior al diagnóstico la paciente fallece. La metástasis en la mama de una neoplasia de otros órganos es muy raro cuya incidencia es muy baja y de pronóstico sombrío.

Palabras claves: Metástasis, Células escamosas, Cáncer de cérvix.

ABSTRACT

Squamous cell metastasis from cervical cancer to breast is an extremely rare entity, approximately 29 cases have been documented worldwide since 1947 and it is the second documented case in Ecuador, the incidence is very low, it represents only 1,2 of all malignant neoplasms of the breast, which limits the expertise in the diagnosis and treatment of this metastasis, with the outermost quadrant of the breasts being the most frequent site of presentation. We present the clinical case of a 46-year-old married woman with a history of stage IVB squamous cell cancer of the cervix, who received chemotherapy, a Paclitaxel / Carboplatin regimen for 6 cycles. There was no good response and we had radiotherapy and brachytherapy treatment. The second line of chemotherapy with monodroga Gemcitab is proposed, the scheme is completed for 8 cycles. There is no favorable response, so a second-line chemotherapy treatment with Ifosfomide is proposed. The same metastases are present in the breast as after imaging and pathology examinations, it is concluded that the patient presents cervical Ca squamous cell metastases (cancer) from the cervix, 6 months after the diagnosis of the deceased patient. Metastasis to the breast from a neoplasm of other organs is very rare, the incidence of which is very low and the prognosis is gloomy.

Keywords: Metastasis, Squamous cells, Cancer of the cervix.

1. Introducción

La literatura indica limitada documentación sobre la metástasis de cérvix a mama, el reporte de los casos es finito, en 1948 descubrieron y documentaron el primer caso, en los primeros años de la década de los 90 se reporta en la Revista Ginecología Asia Oceanía, el estudio del primer caso comprobado de metástasis de cérvix a mama con fotografías.(1) El Registro Nacional de Tumores de Ecuador ha recogido, procesado, analizado y difundido regularmente información sobre nuevos casos de cáncer diagnosticados, durante las últimas tres décadas, la tendencia de la incidencia del cáncer y las tasas de mortalidad para el período 1985-2013; se estimaron las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad por el método directo, se estableció un notable incremento en las tasas de cáncer de mama y colorrectal.(2) El único caso documentado en el Ecuador de metástasis de cérvix a mama es el de una paciente de 50 años con diagnóstico de carcinoma escamocelular de cérvix estadio FIGO IIB VS IVA que tres meses posterior a tratamiento presenta una masa en mama izquierda manejada como segundo primario después de core biopsia. Globacan para el año 2018 registra 28058 casos de cáncer de mama. En el Ecuador el cáncer de cérvix ocupa el tercer lugar, cada año se diagnostican 1600 nuevos casos de Ca de cérvix.

Según (3) la metástasis en el seno de una malignidad extramamaria ha sido documentada, sin embargo, la metástasis del cáncer cervical en el seno es muy rara. Treinta y ocho casos de depósito de metástasis en el seno por cáncer cervical fueron reportados en diversos estudios. Es muy difícil distinguir clínicamente una malignidad mamaria primaria de un depósito metastásico. En el estudio de (4) se indica que el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS) se asocia con el carcinoma pulmonar de células pequeñas, mientras que rara vez con el carcinoma ginecológico y de mama.

Es clínicamente complejo diferenciar un cáncer de mama primario de una lesión metastásica.(5) Las metástasis por neoplasias extramamarias son infrecuentes, los sitios primarios más comunes son el melanoma maligno, la leucemia, el linfoma. El origen cervical es excepcional. Se conoce que se reportan sólo tres casos de metástasis esplénica aislada. (6)(7) Las metástasis en los senos por un carcinoma distante son poco frecuentes, y el carcinoma de cuello uterino es raramente la lesión primaria.(8)

El carcinoma de células escamosas es el tipo histológico predominante, representando el 90%, seguido por el melanoma, el carcinoma de células basales. La extensión directa a los tejidos adyacentes también puede ocurrir, mientras que la diseminación hematogena a órganos distantes se presenta tarde en el curso del cáncer vulvar y es rara en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Estudios se documentan como extremadamente raros y sólo se han reportado dos casos de metástasis mamaria unilateral. En el estudio de (9) se reporta el primer caso de carcinoma mamario metastásico bilateral de origen vulvar.

Los ensayos clínicos han investigado el anticuerpo monoclonal humanizado Bevacizumab como posible tratamiento para las tres formas de cáncer; que puede desempeñar un papel como quimioterapia de rescate para el cáncer de ovario y de cuello uterino.(10)

El cáncer de cérvix a nivel mundial es el segundo en incidencia dentro del cáncer ginecológico.(11) Dentro de la estadificación del cáncer de cérvix el IV indica que la neoplasia ha sobrepasado la pelvis o afecta a la mucosa del recto o la vejiga. IVA: Extensión a los órganos adyacentes (mucosa de vejiga o recto). IVB: Metástasis a distancia.

La diseminación se produce por vía linfática o hematogena, se realiza a órganos a distancia como a huesos, pulmones, hígado, intestinos e incluso las glándulas suprarrenales, el bazo de forma muy rara a cerebro, pero a mama es excepcional, la diseminación directa afecta a la vagina, el cuerpo uterino, la vejiga, el recto, los parámetros la cavidad peritoneal. El tratamiento para este estadio IVA se basa en la Quimioradioterapia en Etapa IVB: tratamiento paliativo según la American Cancer Society. Si es una metástasis limitada o solitaria se puede aplicar radioterapia e incluso en casos específicos cirugía.(12)

El estudio del presente caso es trascendental, pues es el segundo documentado a nivel nacional por lo que es necesario la presentación y análisis de la siguiente historia clínica.

2. Información del paciente

Es una paciente femenina de 46 años de edad, nacida y residente en Ambato, casada instrucción secundaria completa, religión cristiana, grupo sanguíneo ORH +, alergias no refiere, transfusiones no refiere.

Antecedentes Patológicos Personales: Cáncer de Cérvix estadio IVB, tratamiento con Ifosfamida IV. Ciclo. Antecedentes Gineco obstétricos.- Menarquia a los 14 años, Inicio de la vida sexual activa a los 15 años. Gestas 3, Partos 3, Hijos Vivos 3, anticoncepción salpingectomía. Antecedentes quirúrgicos: Colectomía laparoscópica hace 5 años. Antecedentes patológicos familiares, padre fallece con Leucemia a los 52 años y madre Ca de vesícula. Hábitos.- alcohol, tabaquismo y drogas negativo.

3. Hallazgos clínicos

3.1. Exámen Físico General.

3.2. Exámen Físico Regional.

3.2.1. Cabeza

TA: 130/70 FC: 76 x' FR: 20 Sat O2: 90 % Peso: 55.5 kg Talla: 1.58, paciente consciente, orientado, hidratado, afebril en decúbito dorsal activo, colaborador.

- Ojos: pupilas isocóricas normo reactivas a la luz y acomodación, conjuntivas ligeramente pálidas.
- Oídos: pabellón auricular de implantación normal, conducto auditivo externo permeable.
- Nariz: fosas nasales permeables.
- Boca: mucosas orales húmedas. orofaringe no congestiva, piezas dentales en regular estado general.

Normo cefálica, cabello negro de implantación normal.

3.2.2. Cuello

Se palpa adenopatía cervical izquierda no dolorosa.

3.2.3. Tórax

Simétricos expansibilidad conservada. Piel eritematosa en mama izquierda en la misma se palpa masa dolorosa de aproximadamente 3 centímetros de diámetro, adenopatías a nivel axilar izquierdo.

- Pulmones: murmullo vesicular ligeramente disminuido en pulmón izquierdo.
- Corazón: rítmico, regular, no soplos.

3.2.4. Abdomen

Blando, depresible, no doloroso a la palpación, no se palpan visceromegalias.

3.2.5. Extremidades y sitios de puntura

Edema de miembro superior izquierdo de ++/4.

4. Time Line / Línea Cronológica

20/05/2019. Paciente refiere que hace aproximadamente 3 meses presenta dolor generalizado a nivel de mama izquierda, acompañado de induración a nivel de cuadrante superior interno por lo que acude, y se solicita.

22/05/19. La paciente se realiza mamografía y se informa Birads IV.

29/05/30. La mamografía no fue concluyente por que fue necesario la realización de un eco de mamas que indica proceso inflamatorio en mama izquierda adenopatías de tipo metastásicas de origen ya conocido axilares bilaterales.

28/11/2019. Se realiza core biopsia.

06/12/2019. se recibe informe histopatológico informa carcinoma de células escamosas grandes no queratinizantes

moderadamente diferenciadas, favorece metástasis a mama de primario cervical.

28/12/2019. La paciente fallece a pesar de que se continuó con la terapia de ifosfamida como monodroga.

5. Evaluación diagnóstica

Mamografía. Las mamas son simétricas en tamaño. Patrón radiológico de tipo fibroglandular heterogéneo denso, existe asimetría y aumento en la densidad en mama izquierda hacia el cuadrante superior interno y hacia los cuadrantes externos, con formaciones pseudonodulares en estos cuadrantes, existe trabeculación y edema generalizado, calcificaciones de tipo benignas bilaterales (Fig 1).

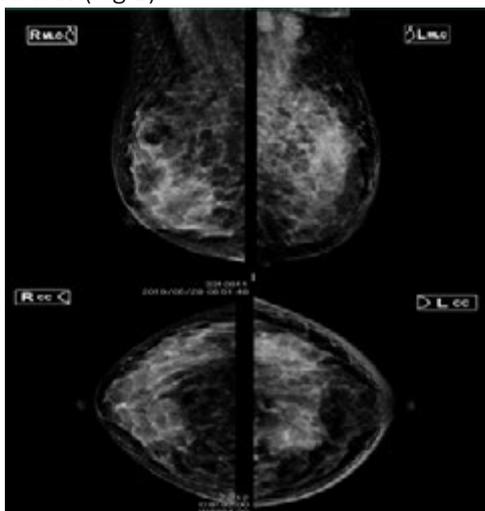


Figura 1. Mamografía aumento de la densidad de mama izquierda en el cuadrante superior interno

Ecografía de mama.- En mama derecha no se observan lesiones sólidas ni quísticas intraparenquimatosas en mama izquierda hacia el cuadrante superior interno, área de desestructuración ecográfica con trabeculación y edema, existe desestructuración ecográfica en un área de 8 x 8 cm. En el cuadrante superior externo y otra área de iguales características en el cuadrante inferior externo de 4 cm, engrosamiento de la piel de manera difusa que llega hasta 8 mm. De grosor. Conclusión: proceso inflamatorio en mama izquierda adenopatías de tipo metastásicas de origen ya conocido axilares bilaterales (Fig. 2).

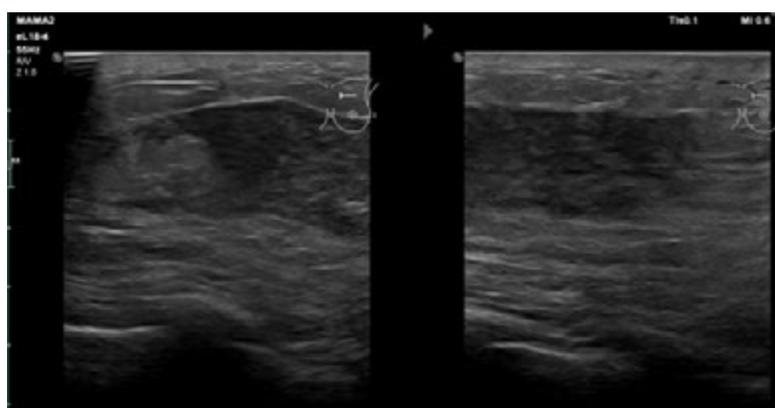


Figura Nro. 2. Presencia de múltiples adenopatías de tipo metastásicas axilares bilaterales

Core biopsia.- Se inició el procedimiento con actualización de los hallazgos ecográficos evidenciando lo siguiente: en la región axilar izquierda se aprecia dos ganglios marcadamente hipoecogénicos, el uno tiene pequeño centro ecogénico, de 1.1 y 1.2 cm. de diámetro. Se aprecia alteración de la eco estructura de piel y tejido celular en esta área, con moderada vascularización. En los cuadrantes superiores de la mama izquierda se aprecia completa alteración de la eco estructura evidenciando engrosamiento cutáneo e incremento de la densidad de este y áreas focalizadas de

hipo ecogenicidad poco definidas, posteriormente previa firma de consentimiento informado con habon subcutáneo y glandular con xilocaina se precede a tomar muestra de nódulo en unión de cuadrantes superiores izquierdo procedimiento sin complicaciones. Se envía material para estudio histopatológico.

Histopatológico.- informa carcinoma de células escamosas grandes no queratinizantes moderadamente diferenciadas, favorece metástasis a mama de primario cervical.

El Diagnóstico fue dado por los antecedentes de la paciente, el examen físico y los estudios de imagen los estudio los mismos que revelan un área de desestructuración ecográfica en un área de 8 x 8 cm y el diagnóstico es Birad IV, porque se procede a la ejecución de una core biopsia con guía ecográfica se toma la muestra en el cuadrante superior izquierdo, el estudio histopatológico informa metástasis escamosa de cáncer de cérvix a mama.

Las pacientes que poseen metástasis de células escamosas tienen muy mal pronóstico y la sobrevida es de menos de 1 año.

6. Intervención terapéutica

A la paciente en estudio posterior al diagnóstico se continuo con la terapia de Ifosfamida como monodroga, días siguientes al diagnóstico la paciente fallece. Presencia de aparentes implantes en lóbulo medio y pleura parietal. Lóbulo pulmonar colapsado por la presencia de una masa torácica. Al paciente se le sometió a 3 sesiones de quimioterapia.

7. Seguimiento y Resultados

Pese haber cumplido con todos los esquemas de tratamiento, estos no dieron resultado y la paciente fallece.

8. Discusión

Las metástasis en glándula mamaria son extremadamente raras, y casi nunca se piensa en ésta cuando se encuentra un proceso inflamatorio de mama, sin embargo, puede presentarse diseminación por dos vías: la hematogena, y linfática que se produce a través de la pared anterior del tórax, en el caso de una metástasis de carcinoma de cérvix se metastiza generalmente por vía linfática. La histopatología del tejido, con la ayuda de un patrón de tinción inmune e histoquímica, proporciona un diagnóstico definitivo.

La presentación de caso del estudio de (3) muestra una mujer de 51 años, que presentó un bulto en el seno e historial de sangrado post-menopáusico. Después de un examen más profundo, la paciente fue diagnosticada con cáncer cervical. La mamografía y el ultrasonido del seno mostraron múltiples bultos dentro del seno. La histopatología de la masa del seno mostró un depósito metastásico en el seno por el cáncer cervical. La paciente fue tratada con radioterapia en el cuello del útero junto con quimioterapia concurrente para el control local del dolor. Después de completar el tratamiento local, comenzó la quimioterapia sistémica, sin embargo, desarrolló una neumonía asociada a la atención sanitaria y un hematoma subdural que provocó el deterioro de su estado de perforación. La paciente optó por el cuidado de hospicio y murió dos meses después. En este informe, además indica la presentación de los 38 casos reportados en la literatura y las imágenes y los hallazgos histopatológicos de los depósitos metastásicos en el seno.

La investigación reportada por (4) explica el caso de LEMS asociado con el cáncer doble sincrónico, que es una combinación de carcinoma de células pequeñas del cuello uterino y carcinoma de mama. El diagnóstico y tratamiento temprano de LEMS es importante para lograr un buen resultado. La posibilidad de acompañar el síndrome neurológico paraneoplásico debe ser suficientemente considerada en los pacientes de ginecología y de cáncer de mama. De lo que se conoce, este es el primer reporte de LEMS asociado con el cáncer doble sincrónico.

En el caso de (6) referente a una mujer norteafricana de 55 años que presentó un nódulo en su seno izquierdo ocho meses después de haber sido tratada por un carcinoma de células escamosas del cuello uterino en fase IIB. La biopsia escisional con estudio histológico demostró un carcinoma de células escamosas poco diferenciado. Una tomografía computarizada reveló una localización secundaria esplénica, concluyendo que se trató del caso de dos sitios metastásicos inusuales de carcinoma cervical uterino, el pecho y el bazo. Es el primer caso de esta asociación sin enfermedad generalizada.

En el estudio de (8) se presenta el primer caso de un carcinoma cervical de células escamosas con metástasis en el seno que imita un cáncer de mama inflamatorio en una mujer de 74 años. Diecisiete meses después del tratamiento de un tumor primario, la paciente desarrolló lesiones en el seno con aspecto de un tumor inflamatorio de mama. Después de un año de retraso debido a la negativa de la paciente, el examen patológico y la inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de metástasis en el seno de un carcinoma de células escamosas poco diferenciado. El volumen de la mama se encontraba incrementado, lo que se está asociado a linfadenopatías axilares y múltiples metástasis pulmonares. A pesar de la quimioterapia con base en el platino, la enfermedad progresó y la paciente murió rápidamente, 3 meses después del primer ciclo de quimioterapia y 15 meses después de los primeros síntomas mamarios. El diagnóstico diferencial de tales lesiones puede ser problemático, pero es esencial para evitar una cirugía mutiladora innecesaria y para instituir la terapia sistémica apropiada. El pronóstico es malo.

En el caso de (5) se describe el primer caso de carcinoma escamocelular cervical con metástasis en la mama que se presenta como una lesión inflamatoria de la mama en Taiwán. Una mujer de 41 años visitó una clínica ambulatoria con edema de la parte inferior de las piernas bilaterales, así como un seno izquierdo rojizo y piel endurecida. Después de un examen sistémico, se le diagnosticó cáncer de cuello uterino con carcinomatosis peritoneal y metástasis en los senos y múltiples nódulos linfáticos, por lo que recibió quimioterapia paliativa. Sin embargo, se desarrolló una metástasis en los huesos, y murió 9 meses después del diagnóstico. Se corrobora mediante la literatura sobre metástasis en los senos de origen extramamario.

En base a la literatura se logra observar elementos comunes y concluyentes sobre las metástasis mamarias de los cánceres ginecológicos y, en particular, del carcinoma de células escamosas del cuello uterino. Se ha evidenciado factores protectores que limitan la aparición de metástasis entre los que se pueden mencionar la gran cantidad de vascularización mamaria, buena oxigenación, óptima protección inmunológica, entre otras. Los factores hormonales juegan un papel fundamental en la aparición de las metástasis los estrógenos causan un aumento de vascularidad en el estroma mamario, que es indispensable para el desarrollo de las metástasis, aunque de forma infrecuente estas metástasis muestran características tanto clínicas como radiológicas de tumores primarias.

Clínicamente se las puede observar cómo nódulos no dolorosos firmes o móviles de rápido crecimiento y pueden adherirse a la piel. De forma frecuente se encuentra adenopatías axilares únicas o múltiples, indoloras, que pueden pasar desapercibidas, y ser bilaterales y se caracterizan por ser de crecimiento rápido. La literatura afirma que las metástasis en mama se diferencian de las neoplasias primarias en el examen macroscópico, ya que las primeras son redondeadas de contornos circunscritos y las metástasis son especuladas; el diagnóstico siempre será histopatológico, que se obtiene mediante la core biopsia procurando que pueda realizarse una biopsia excisional o con aguja gruesa y en menor medida por aspiración con aguja fina. El tiempo para la aparición de la metástasis posterior al primer tratamiento no es definido puede aparecer luego de una década o tan pronto como un mes.

Perspectiva del paciente

Se presentó el caso por ser una patología extremadamente rara de la que se han documentado menos de 200 casos en el mundo, y que la perspectiva de vida de quién la adolece es ínfima.

Un agradecimiento imperecedero a la paciente quién a pesar de su estado de salud nos proporcionó de manera amable y cordial la información necesaria para la presentación de presente caso clínico

Consentimiento informado

Se obtuvo el consentimiento informado de la paciente el mismo que está documentado

Referencias bibliográficas

1. León AR, Calatayud MN, Núñez HR, Rivero A. Carcinoma metaplásico epidermoide primario de la mama. MEDICIEGO. 2013;19(2). Disponible en: medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2013/mdcs132z.pdf
2. Cordero FC, Ayala PC, Maldonado JY, Montenegro WT. Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito-Ecuador. Colomb Med. 2018;49(1):35–41. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/>

v49n1/1657-9534-cm-49-01-00035.pdf

3. Mangla A, Agarwal N, Saei Hamedani F, Liu J, Gupta S, Mullane MR. Metastasis of cervical cancer to breast: A case report and review of literature. *Gynecol Oncol.* 2017;21(May):48–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491753/> doi:10.1016/j.gore.2017.06.009
 4. Fukuda H, Tanaka A, Hirashima Y, Ito I. Lambert-eaton myasthenic syndrome associated with synchronous double cancer: A combination of small cell carcinoma of the cervix and breast carcinoma. *Intern Med.* 2018;57(16):2409–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148177/>
 5. Umukoro CE, Makinde OY. Sorafenib Resistance and Autophagy in Hepatocellular Carcinoma: A Concealed Threat. *J Cancer Res Pract.* 2019;6:107–16. Disponible en: <http://www.ejcrp.org/text.asp?2019/6/3/107/264844>
 6. Aitelhaj M, Khoyaali SL, Boukir A, Elkabous M, Abahssain H, Mrabti H, et al. Breast and splenic metastases of squamous cell carcinoma from the uterine cervix: A case report. *J Med Case Rep.* 2014;8(1):2–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366471>
 7. Shin D, Chang YW, Lee EJ, Cha H, Hong SS, Hwang JY, et al. Imaging findings of breast metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix: A case report. *J Korean Soc Radiol.* 2019;80(1):135–40. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/330787077_Imaging_Findings_of_Breast_Metastasis_from_Squamous_Cell_Carcinoma_of_the_Cervix_A_Case_Report
 8. Sabatier R, Roussin C, Riviere JP, Jalaguier A, Jacquemier J, Bertucci F. Breast metastasis of a squamous cell carcinoma of the uterine cervix mimicking inflammatory breast cancer. *Case Rep Oncol.* 2012;5(2):464–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3457040/>
 9. Papatheodorou DC, Liakou CG, Kalogerakos K, Dimopoulos JCA, Kalinoglou N. Bilateral Breast Metastases from Vulvar Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2017;2017:1–3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405401/>
 10. Carpinì JD, Karam AK, Montgomery L. Vascular endothelial growth factor and its relationship to the prognosis and treatment of breast, ovarian, and cervical cancer. *Angiogenesis.* 2010;13(1):43–58. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10456-010-9163-3>
 11. Pérez M, Conci A, Aguilar A, Sánchez A, Andaluz V. Detección temprana del cáncer de mama. *Maskana, I+D+ingeniería.* 2014;111–23. Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/543>
 12. Wringht J. Management of recurrent or metastatic cervical cancer. *Wolters Kluwer.* 2015;1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.12.008>
 13. Márquez-Acosta Gonzalo. Cáncer de mama. *Perinatol. Reprod. Hum.* [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2020 Jul 25]; 26(2): 81-82. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-53372012000200001&lng=es
 14. Santibáñez Ramírez Meybül, Símbala Delgado Andrea, Valenzuela Núñez Nathalie, Morales Ojeda Ismael, Gelabert Santané Ramón. CONOCIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTUDIANTES DE ENFERMERÍA. *Cienc. enferm.* [Internet]. 2019 [citado 2020 Jul 25]; 25: 6. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532019000100205&lng=es. Epub 30-Sep-2019. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-95532019000100205>
 15. Salas D., Peiró R.. Evidencias sobre la prevención del cáncer. *Rev. esp. sanid. penit.* [Internet]. 2013 [citado 2020 Jul 26]; 15(2): 66-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202013000200005&lng=es
 16. Ramos Águila Yisel de la Caridad, Marimón Torres Eugenia Rita, Crespo González Caridad, Junco Sena Bárbara, Valiente Morejón Wilfredo. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2015 Ago [citado 2020 Jul 25]; 19(4): 619-629. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000400006&lng=es
 17. Bueno-Robles Luz Stella, Soto-Lesmes Virginia Inés. Desarrollo investigativo en salud sexual de mujeres con
-

- cáncer de mamá: una revisión integrativa. *av.enferm.* [Internet]. Enero de 2016 [consultado el 25 de julio de 2020]; 34 (1): 79-87. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-45002016000100009&lng=en. <http://dx.doi.org/10.15446/av.enferm.v34n1.57616>
18. Cardona-Arias JA, López Arcila A, Bedoya AM. Factores de riesgo para el cáncer de mama. *Rev Cuba Obstetr Ginecol* [Internet]. 2019 [citado 25 Jul 2020];45(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revGINECOBSTERICIA.sld.cu/index.php/gin/article/view/370>
 19. Burgos Ruiz MP, Vizuela Díaz JJ. Tesis [Internet]. 2019 [citado el 25 de Julio de 2020]. Recuperado a partir de: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/43659>
 20. Cruz Oña VG Tesis [Internet]. 2015 [citado el 25 de Julio de 2020]. Recuperado a partir de: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/10572>
 21. Mendez Reyes JG Tesis [Internet]. 2016 [citado el 25 de Julio de 2020]. Recuperado a partir de: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/24560>
 22. Corral Cordero Fabián, Cueva Ayala Patricia, Yépez Maldonado José, Tarupi Montenegro Wilmer. Tendencias en la incidencia y mortalidad por cáncer durante tres décadas en Quito - Ecuador. *Colomb. Medicina.* [Internet]. 2018 Mar [consultado el 25 de julio de 2020]; 49 (1): 35-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342018000100035&lng=en. <http://dx.doi.org/10.25100/cm.v49i1.3785>
 23. Salvent Tames Adrián, Romero Viamonte Katherine. Cito-Colpo-Histological Correlation in Premalignant Cervical Lesions. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2017 Sep [citado 2020 Jul 25] ; 43(3): 4-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000300002&lng=es
 24. Milena Bedoya Astrid, López Arcila Alejandra, Cardona-Arias Jaiberth Antonio. Factores de riesgo para el cáncer de mama. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Jun [citado 2020 Jul 25] ; 45(2): e370. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000200002&lng=es.
 25. Carrillo-González Gloria Mabel. Los grupos de síntomas en personas con cáncer: una revisión integrativa. *Aquichan* [Internet]. Julio de 2017 [consultado el 25 de julio de 2020]; 17 (3): 257-269. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-59972017000300257&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5294/aqui.2017.17.3.3>.
-

Relación entre neoplasia de tiroides y tiroiditis de Hashimoto

(Relationship between thyroid cancer and Hashimoto's disease)

Dr. Marcelo Ramiro Montúfar Silva.1. Docente ESPOCH Médico Internista. Código postal EC06155 Correo electrónico: dr_marmontufar@yahoo.com. Teléfono: 0984222466.

Dra. Jessica Paola Cevallos Montalvo.2. Medico Posgradista de Dermatología. Código postal EC06155. Correo electrónico: jessy_0107@hotmail.com. Teléfono: 0984603808.

Dr. Byron Mauricio Sánchez Andino.3. Médico Internista. Código postal EC06155. Correo electrónico: byron.sanchez05@hotmail.com. Teléfono: 0987983824.

Dra. María Johanna Jima Sanchez4. Médico Internista. Código postal EC06155. Correo electrónico: ariesjms4@yahoo.es
Teléfono: 0986607802.

Dra. Cecilia Alejandra García Ríos.5. Docente ESPOCH. Pediatra. Código postal EC06155 Correo electrónico: cecygar20@hotmail.com. Teléfono: 0939941479.

RESUMEN

Introducción: a nivel mundial el Ecuador ocupa el quinto lugar entre los países con mayor incidencia de carcinoma de tiroides en mujeres, por debajo de Corea, Brasil, Italia y Nueva Celedonia. Objetivo: El objetivo de la presente investigación fue mencionar la relación entre cáncer de tiroides y tiroiditis de Hashimoto en el Hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito en los años 2014 a 2017. Metodología: se desarrolló un estudio de tipo transversal los datos se tomaron de los expedientes clínicos en el servicio de estadística, donde se encontró 105 casos de estudios histopatológicos compatibles con neoplasia tiroidea. Resultados: En los resultados de laboratorio se evidenció que 21 pacientes tuvieron anticuerpos anti TPO y/o anti TG positivos. Conclusión: El 20% de pacientes con cáncer de tiroides tuvieron antecedente de enfermedad autoinmune tiroidea.

Palabras clave: cáncer de tiroides, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis autoinmune.

ABSTRACT

Introduction: Globally, Ecuador ranks fifth among the countries with the highest incidence of thyroid carcinoma in women, below Korea, Brazil, Italy and New Celedonia. The aim of this research was to mention the relationship between thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis at Pablo Arturo Suárez Hospital in Quito in the years 2014 to 2017. Methodology: a cross sectional study was conducted. The data were taken from the clinical records in the statistical service, 105 cases of thyroid cancer were found. In the laboratory results 21 patients had anti TPO and/or anti TG positive antibodies. Conclusion: 20% of patients with thyroid cancer had a history of Hashimoto's thyroiditis.

Keywords: thyroid cancer, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune thyroiditis.

1. Introducción:

Dentro de los tumores malignos de la glándula tiroidea encontramos a los adenocarcinomas de tipo diferenciados tanto papilar como folicular, carcinomas no diferenciados, carcinoma medular, y en menos frecuencia linfomas, enfermedad metastásica entre otras. (1)

La tasa de cáncer tiroideo papilar es más alta en pacientes asiáticas (10.96 por 100000 mujeres por año) y más baja en mujeres de raza negra (4 por 100000 mujeres por año), la tasa de cáncer folicular no varía por raza o etnia y el cáncer medular es más alto en mujeres de origen hispano (0.21 por 100000 mujeres /año). (2)

En hombres la tasa de cáncer tiroideo papilar y folicular son altas en raza blanca (3.8 y 5.8 por 100000 hombres/año respectivamente), el cáncer medular es más alto en hispanos (0.18 por 100000 hombres/año) y el cáncer anaplásico es más alto en hombres de procedencia asiática (0.11 por 100000 hombres año). (2)

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune en donde las células son destruidas por un proceso inmune mediado por anticuerpos provocando hipotiroidismo subclínico o manifiesto, es la causa más común de hipotiroidismo en países desarrollados, en países subdesarrollados aún se toma en cuenta como etiología la falta de yodo. Es mayor en el sexo femenino: 3.5 por 1000 mujeres cada año y 0.8 por 1000 hombres cada año. (3)

Hay varios estudios publicados que demuestran la asociación entre tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides sobre todo el tipo papilar. Fulciniti F. (4) menciona que el carcinoma tiroideo folicular en su variante sólida, es visto más frecuentemente en paciente pediátricos asiáticos con o sin historia previa de irradiación en región cervical.

En su investigación Leni, et al. (5) encontraron que la tiroiditis estaba presente en el 33,3% de pacientes con cáncer tiroideo papilar, concluyendo en este estudio que uno de cada tres pacientes con cáncer tiroideo papilar tienen el antecedente de Hashimoto.

En el estudio realizado por Slijepcevic, et al. (6), el 22,7% de los pacientes con microcarcinoma tiroideo papilar tenía tiroiditis de Hashimoto: con un OR 1.54, 95% CI 1.15-2.05, $p < 0.003$. Siendo estadísticamente significativa la asociación de las dos patologías. Akin, et al. (7), demuestra en su estudio retrospectivo que de 141 pacientes con microcarcinoma papilar 26,2% tenían tiroiditis de Hashimoto.

La investigación planteada por Baser, et al. (8) analizaron retrospectivamente 919 pacientes con carcinoma papilar tiroideo y encontraron que 317 de los participantes (34,5%) tuvieron Tiroiditis de Hashimoto. Finalmente, en un estudio retrospectivo realizado en el 2016 por Lai, et al., (9) se demostró que de los pacientes con microcarcinoma papilar tiroideo el 26 % tuvo tiroiditis de Hashimoto.

Con estos antecedentes podemos observar que existe una asociación entre la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer tiroideo. Se ha descrito que la presencia de tiroiditis crónica en pacientes con carcinoma papilar muestra un impacto positivo en el curso de la enfermedad, relacionado principalmente con menos crecimiento del tumor primario, menor invasión y menos metástasis. (10)

Existe evidencia que la tiroiditis de Hashimoto incrementa el riesgo de Cáncer tiroideo diferenciado en pacientes con valores de hormonas tiroideas dentro de parámetros o levemente hipotiroideos, no siendo así en pacientes con tetrayodotironina moderada o severamente alta. (11)

Se ha propuesto que los mecanismos que aclaran el vínculo entre la tiroiditis de Hashimoto y el microcarcinoma papilar son: estimulación con TSH (tirotropina), expresión de ciertos protooncogenes, presencia de quimiocinas y otras moléculas que son producidas por el infiltrado linfocítico. (12-13)

Así pues los cuatro mecanismos patógenos que relacionan la asociación de tiroiditis de Hashimoto y cáncer tiroideo son la autoinmunidad preexistente que conduce a neoplasias malignas debido a la reacción inflamatoria, inmunidad contra células tumorales preexistentes que conducen a enfermedades específicas autoinmunes, tolerancia del sistema inmune que conduce a malignidad a pesar de la autoinmunidad que tiene el paciente y los niveles de especies reactivas de oxígeno pueden aumentar en pacientes con carcinoma tiroideo y tiroiditis. (14, 15, 16-19)

La bibliografía menciona investigaciones desarrolladas en otros países, por lo que es importante realizar estudios en nuestro medio para analizar el comportamiento de la tiroiditis de Hashimoto y neoplasia tiroidea, las mimas que tienen un alto índice de presentación sobre todo en zonas pertenecientes a la sierra central, investigación cuyo

objetivo es mencionar la relación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma de tiroides en el Hospital Pablo Arturo Suárez de Quito en los años 2014 a 2017.

2. Métodos:

Se planteó un estudio descriptivo observacional transversal ya que se examinó la presencia o ausencia de una enfermedad (cáncer de tiroides) u otro resultado de interés, en relación con la existencia o no de una exposición (enfermedad autoinmune tiroidea), ambos hechos ocurriendo en población específica durante un tiempo determinado. (20-22)

Se recolecto los datos de los expedientes clínicos de todos los pacientes que con diagnóstico de cáncer de tiroides por histopatología del Hospital Pablo Arturo Suárez en los años 2014 a 2017, los criterios de inclusión y exclusión se especifican en la tabla 1.

La estadística se hizo en base a mediciones numéricas y recolección de datos, con su respectivo análisis que permitió establecer la relación de las patologías de estudió. La información obtenida durante el estudio se tabulo a través del programa Excel y programa SPSS versión 24.0.

3. Resultados:

Al analizar los datos de 105 historias clínicas (tabla 2), que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión (diagnóstico de cáncer de tiroides y resultado de laboratorio de anticuerpos antiperoxidasa y anti tiroglobulina), de los expedientes clínicos que reposan en el servicio de estadística, se encontró que 21 pacientes (20%), tuvieron el antecedente de tiroiditis de Hashimoto.

TABLA 1

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN: La tabla muestra los resultados de inclusión y exclusión del estudio.

Criterio de inclusión:	Pacientes con diagnóstico de neoplasia de tiroides que acudieron al hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito entre los años 2014 y 2017.
Criterios de exclusión:	Pacientes que no tengan resultado de Anti TPO (peroxidasa) y Anti TG (tiroglobulina), antes del diagnóstico de neoplasia tiroidea.

Elaborado por: Sánchez B. (2019)

TABLA 2

RELACIÓN ENTRE CÁNCER DE TIROIDES Y TIRODITIS DE HASHIMOTO: La tabla muestra los resultados de pacientes con tiroiditis de Hashimoto previo el diagnóstico de cáncer de tiroides.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	21	20,0
NO	84	80,0
Total	105	100,0

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Provincial General Pablo Arturo

Suárez de enero 2014 a diciembre 2017

Elaborado por: Sánchez B. (2019)

4. Discusión:

En la presente investigación se observó que un 20% de pacientes con cáncer de tiroides tuvieron el antecedente clínico de tiroiditis de Hashimoto, estos datos concuerdan con literatura de Colombia, Brasil, Argentina, España, Italia y Estados Unidos. (23-25), donde se menciona que existe relación entre la neoplasia tiroidea y autoinmunidad.

Priscila Carneiro y su grupo de estudio en Brasil encontraron prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto en el 50,7% (39/77) y la de carcinoma tiroideo del 7,8% (6/77) de los casos. (26)

En el departamento de endocrinología de la universidad de Barcelona, en el Hospital Universitario de Bellvitgede España, José Manuel Gómez ha desarrollado varias investigaciones donde relacionan estas dos enfermedades e indica la enfermedad tiroidea autoinmune como posible precursor de neoplasia tiroidea. (27)

Varios estudios realizados en los estados unidos describen la relación existente entre estas dos patologías, Penta L, menciona antecedente de tiroiditis en pacientes con neoplasia tiroidea en un 23%. (28) y Hershman JM en 14% de los 753 pacientes incluidos en su análisis. (29)

Cipolla C, encontró antecedente de tiroiditis en 19 de 71 pacientes con cáncer de tiroides (26,7%) y en 8 pacientes con bocio (8,9%), lo que fue una diferencia significativa ($P < 0,02$). Trece de los pacientes con Hashimoto, en su mayoría con forma nodular, presentaron neoplasia papilar (27,6%). Las dos enfermedades coexistieron en varios aspectos morfológicos, inmunohistoquímicos y biomoleculares, concluyendo que el aumento de la incidencia de carcinoma papilar en pacientes con tiroiditis podría indicar esta enfermedad como precursora de cáncer de tiroides. (30)

Los mecanismos relacionados con la presentación conjunta de estas dos patologías aún no están descritos en un 100% sin embargo existen varias teorías como la autoinmunidad preexistente que conduce a carcinomas por reacción inflamatoria, inmunidad contra células tumorales preexistentes, tolerancia del sistema inmune y alteración en los niveles de especies reactivas de oxígeno, como se mencionó en párrafos anteriores.

5. Conclusiones

- La presente investigación mostró que los datos sobre tiroiditis autoinmune y cáncer de tiroides en la ciudad de Quito son similares a las descritas en diferentes estudios a nivel mundial.
- En los resultados de laboratorio se evidenció que 20% de los pacientes tuvieron anticuerpos anti peroxidasa y/o anti tiroglobulina positivos en relación con tiroiditis de Hashimoto previo el diagnóstico de neoplasia de tiroides.

Limitaciones

- El hospital donde se realizó la investigación es una unidad de segundo nivel por lo que se limitó el tamaño de la muestra.

Recomendaciones y fortalezas

- Son necesarios más estudios para analizar el comportamiento de estas dos variables en nuestro medio.
- Realizar investigaciones de tipo prospectivas sobre los factores relacionados con el cáncer de tiroides como: niveles de hormonas tiroideas, consumo de dieta bociógena y lugar de residencia.

Declaración de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados son de su entera responsabilidad de los autores y no de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Fuentes de apoyo

Servicio de estadística Hospital Pablo Arturo Suárez.

Conflicto de interés

Ninguno.

Bibliografía

1. Gardner D, Shobck D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th. Ed. Mexico: McGraw-Hill Companies; 2011. p. 217-226.
 2. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992–2006. *Thyroid*. 2011;21(2):125–134.
 3. Dana L. Mincer, Ishwarlal Jialal. Hashimoto Thyroiditis. StatPearls [Internet]. 2019 (Consultado 20 junio 2019); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
 4. Fulciniti F, Barizzi J, Trimboli P, Giovanella L. Solid papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis: description of a further case with challenging cytological features. *BMJ Case Rep*. 2019;12(1).
 5. Leni A, Vita R, Magliolo E, Santarpia M, Di Bari F, Benvenga S, et al. One-third of an archival series of papillary thyroid cancer (years 2007–2015) has coexistent chronic lymphocytic thyroiditis, which is associated with a more favorable tumor-node-metastasis staging. *Front Endocrinol*. 2017;8(337):1-7.
 6. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer*. 2015;15(330).
 7. Akin S, Yazgan Aksoy D, Akin S, Kilic M, Yetisir F, Bayraktar M. Prediction of central lymph node metastasis in patients with thyroid papillary microcarcinoma. *Turk J Med Sci*. 2017;47(6):1723–7.
 8. Baser H, Ozdemir D, Cuhaci N, Aydin C, Ersoy R, Kilicarslan A, et al. Hashimoto's thyroiditis does not affect ultrasonographical, cytological, and histopathological features in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol*. 2015;26(4):356–64.
 9. Lai X, Zhang B, Jiang Y, Li J, Zhao R, Yang X, et al. Sonographic and clinical features of papillary thyroid microcarcinoma less than or equal to five millimeters: a retrospective study. *PLoS One*. 2016;11(2).
 10. Myshunina T, Guda B, Bolgov M, Mikhailenko N, Tronko N. Differentiated thyroid carcinomas associated with chronic thyroiditis: biological and clinical properties. *Exp Oncol*. 2018;40(2):128–31.
 11. Papanicolaou R, Imam S, Todorova-Koteva K, Satii A, Jaume J. Hashimoto's Thyroiditis Pathology and Risk for Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2014;24(7):1107-14.
 12. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(3):283-7.
 13. Vita R, Leni A, Tuccari G, Benvenga S. The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):301-9.
 14. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked?. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(12):656-64.
 15. Ib L, Salas VM. Actualización de patología tiroidea 2017. *AePap*; 2017. p. 161–74.
 16. Es QUÉ, Glándula LA, Son C, Del LOSS, Tiroides PDE. Linfoma Primario de la Tiroides Linfoma Primario de la Tiroides. 2018.
 17. Yi JW, Park JY, Sung JY, Kwak SH, Yu J, Chang JH, et al. Genomic evidence of reactive oxygen species elevation in papillary thyroid carcinoma with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J*. 2015;62(10):857-77.
 18. Félix J, Ramos R. Risk factors for thyroid diseases : Ambato Social Security Hospital in Ecuador. *Revista Ciencias médicas Pinar del Rio*. 2016;20(5):628–38.
-

19. Piraino PN, Sepúlveda AN, Cavada GC. Tiroiditis crónica de Hashimoto. serie clínica. Rev Med Chil. 2010;138(7):827–31.
20. Álvarez G, Delgado J. Diseño de Estudios Epidemiológicos. I. El Estudio Transversal: Tomadondo una Fotografía de la Salud y la Enfermedad. Bol Clin Hosp Infant Endo Son. 2015;32(1):26–34.
21. Rodríguez M, Mendivelso F. Diseño de investigación de Corte Transversal. Rev Médica Sanitas. 2018;21(3):141–6.
22. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica Observational Studies. The Most Commonly Used Designs in Clinical Research. Int J Morphol. 2014;32(2):634–45.
23. Gutiérrez-Pérez RB, Salgado ML. Evaluación de la disfunción tiroidea en estudiantes de una institución universitaria Evaluation of thyroid dysfunction in university students of an institution. Rev Salud Pública. 2016;18(6):926–34. doi: 10.15446/rsap.v18n6.50823
24. Abdelmounaim Akdi. SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA AL CÁNCER DE TIROIDES: ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE LAS REGIONES DEL GENOMA 1p12 Y 8q. Bellaterra: Universidad Autónoma de Barcelona; 2011. 23 p.
25. Casos GSDE. BY GAMMAGRAPHY. SERIES OF CASES Introducción. 2010; 18(40):235–40.
26. Lima PCM, Moura Neto A, Tambascia MA, Zantut Wittmann DE. Risk Factors Associated with Benign and Malignant Thyroid Nodules in Autoimmune Thyroid Diseases. ISRN Endocrinol. 2013;2013(673146):1–7.
27. Manuel Gómez Sáez J. Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer. Hum Endocrinol. 2017; 1(1):1–4.
28. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's disease and thyroid cancer in children: Are they associated? Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9(565):1–5.
29. Hershman JM. Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Coexistent Hashimoto's Thyroiditis Have a Better Prognosis than Those without Thyroiditis. Clin Thyroidol. 2013;25(10):225–6.
30. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S, Torcivia A, Vieni S, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. Am Surg. 2005;71(10):874–8.



ISBN: 978-9942-801-16-6



NOVIEMBRE 2020
RIOBAMBA - ECUADOR