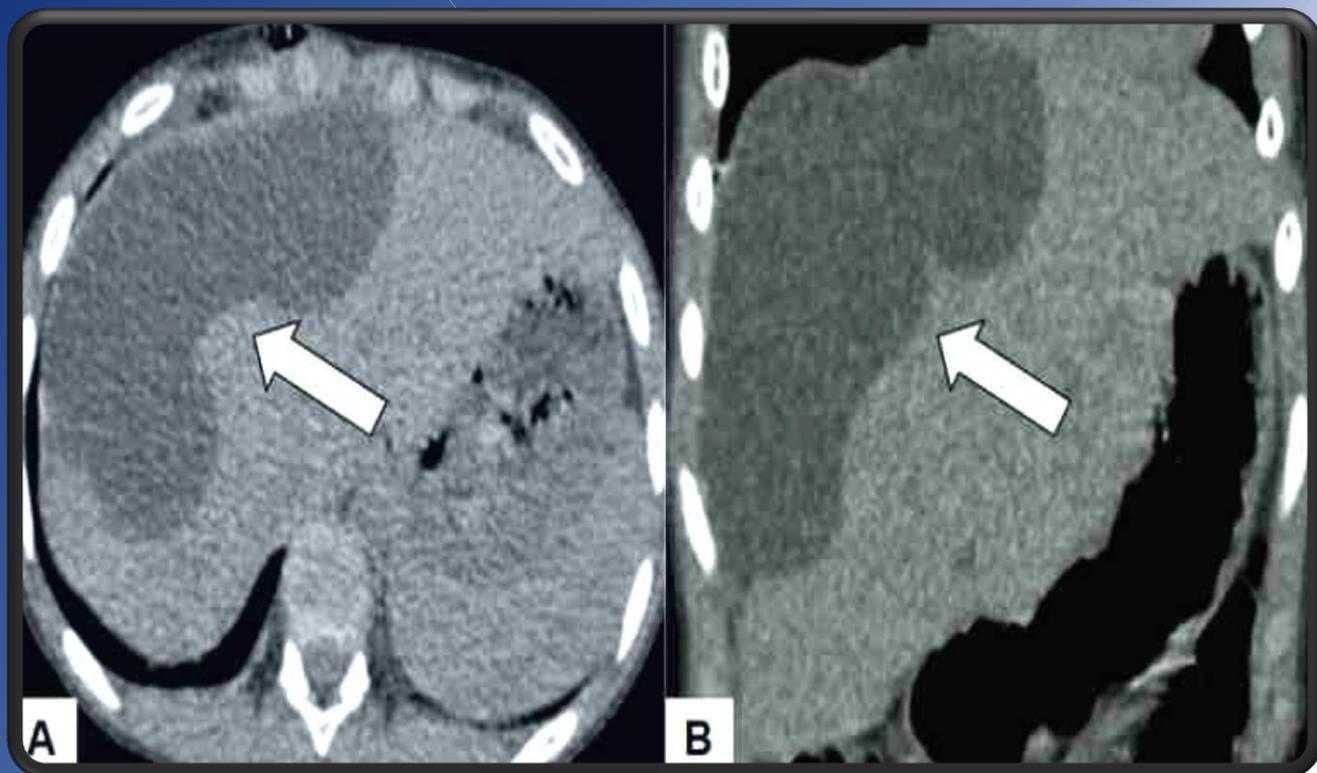


Avances Biomedicina



julio-diciembre2021 volumen 10 número 2

<http://revistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



Sobre la Portada

La portada resalta los hallazgos de *Gericke-Brumm P y col*, donde muestran tomografía computada (A) axial y (B) coronal de hígado, y la flecha indicando la colección intrahepática de líquido cefalorraquídeo.

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andérez

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decanode la Facultad de Medicina

Dra. Siham Salmen Halabi

Directora del Instituto de Inmunología Clínica

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Editores Adjuntos

Lisbeth Berrueta Carrillo, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston MA, USA

Juan Carlos Gabaldón Figueira, Universidad de Los Andes, Mérida
Venezuela

Victoria Bellorín, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comisión de Arbitraje

Carmen Mazei de Dávila, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Darrell L Peterson, Virginia Commonwealth University,
Richmond, VA, USA

Diego F Dávila Spinetti†, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Librado Ortiz-Ortiz, Hospital General del Centro Médico Nacional, México
DF, México



Todos los documentos publicados en la revista Avances en Biomedicina se distribuyen bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Por lo que el envío, procesamiento y publicación de artículos en la revista es totalmente gratuito.

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del **Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina – ULA**. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una **periodicidad semestral** y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

VOLUMEN 10, N°2, JULIO-DICIEMBRE 2021

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@gmail.com,

avancesbiomedicina.idiculave@gmail.com,

salmensiham9@gmail.com

Acceso online:

<http://revistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

Acreditación:

La revista Avances en Biomedicina, posee acreditación del consejo de desarrollo científico, humanístico, tecnológico y de las artes. Universidad de Los Andes-Venezuela (CDCHTA-ULA).

Factor de impacto 2018

1.04

Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes. Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Tabla de contenido

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 35-42 **Modulación de la microbiota intestinal y patogénesis de la obesidad**
Modulation of the intestinal microbiota and pathogenesis of obesity
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez ,
Eduardo Reyna-Villasmil 
- 43-50 **Obesidad, nutrición e información genética.**
Obesity, nutrition and genetic information.
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez ,
Eduardo Reyna-Villasmil 

CASOS CLÍNICOS

- 51-55 **Íleo intestinal secundario a síndrome de Rapunzel**
Intestinal ileus secondary to Rapunzel syndrome
Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil 
- 56-60 **Pseudoquiste hepático de líquido cefalorraquídeo**
(Hepatic pseudocyst of cerebrospinal fluid)
Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil 
- 61-62 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 63-64 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 65-66 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

Tabla de contenido

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 35-42 **Modulación de la microbiota intestinal y patogénesis de la obesidad**
Modulation of the intestinal microbiota and pathogenesis of obesity
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez ,
Eduardo Reyna-Villasmil
- 43-50 **Obesidad, nutrición e información genética.**
Obesity, nutrition and genetic information.
Jorly Mejia-Montilla , Nadia Reyna-Villasmil , Alfonso Bravo-Henríquez, Andreina Fernández-Ramírez ,
Eduardo Reyna-Villasmil 

CASOS CLÍNICOS

- 51-55 **Íleo intestinal secundario a síndrome de Rapunzel**
Intestinal ileus secondary to Rapunzel syndrome
Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil 
- 56-60 **Pseudoquiste hepático de líquido cefalorraquídeo**
(Hepatic pseudocyst of cerebrospinal fluid)
Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil 
- 61-62 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 63-64 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 65-66 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

ESTA VERSIÓN DIGITAL DE LA REVISTA AVANCES EN BIOMEDICINA, SE REALIZÓ CUMPLIENDO CON LOS CRITERIOS Y LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS PARA LA EDICIÓN ELECTRÓNICA EN EL AÑO 2021. PUBLICADA EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL SABERULA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES – VENEZUELA.

WWW.SABER.ULA.VE

INFO@SABER.ULA.VE



Modulación de la microbiota intestinal y patogénesis de la obesidad (*Modulation of the intestinal microbiota and pathogenesis of obesity*).

Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Alfonso Bravo-Henríquez¹, Andreina Fernández-Ramírez¹,
Eduardo Reyna-Villasmil²✉

¹ Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

² Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 25 de Enero de 2021

Aceptado: 11 Junio de 2022

Publicado online: 20 de Junio de 2022

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(21)10005-R

Resumen(español)

La microbiota intestinal es el grupo de microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal. El número de estos supera diez veces el número de células somáticas y cien veces el número de genes del huésped. La microbiota intestinal en el cuerpo humano tiene funciones en el proceso de digestión de alimentos, absorción de energía y modulación inmunitaria, fundamentales para el mantenimiento de la salud. Los cambios en la composición de la microbiota intestinal inicia después del nacimiento por los efectos de la nutrición y estado metabólico. Las modificaciones de la composición han llamado la atención sobre su papel en el desarrollo de la obesidad, ya que la disbiosis puede alterar la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que conduce a cambios metabólicos asociados a endotoxemia. Los cambios benéficos de la composición pueden lograrse a través tanto de la modificación de hábitos dietéticos como con el uso de algunas sustancias que promueven estos cambios. La modulación de los efectos de la microbiota intestinal con el uso de prebióticos y probióticos ha demostrado efectos en parámetros tanto antropométricos como metabólicos. El objetivo de esta revisión fue evaluar la asociación entre la modulación de la microbiota intestinal y la patogénesis de la obesidad.

Palabrasclave(español)

Obesidad; Microbiota intestinal; Trastornos metabólicos; Probióticos; Prebióticos.

Abstract(english)

The group of microorganisms that colonize the gastrointestinal tract is known as the intestinal microbiota. The number of these exceeds ten times the number of somatic cells and one hundred times the number of host genes. The intestinal microbiota in the human body has functions in the process of food digestion, energy absorption, and immune modulation, which are fundamental for the maintenance of health. Changes in the composition of the gut microbiota begin after birth due to the effects of nutrition and metabolic status. Compositional modifications have drawn attention to their role in the development of obesity, as dysbiosis can alter the permeability of the intestinal barrier, leading to metabolic changes associated with endotoxemia. Beneficial compositional changes can be achieved through both modification of dietary habits and the use of some substances that promote these changes. Modulation of the effects of the intestinal microbiota with the use of prebiotics and probiotics has demonstrated effects on both anthropometric and metabolic parameters. The aim of this review was to evaluate the association between gut microbiota modulation and the pathogenesis of obesity.

Keywords(english)

Obesity; Intestinal microbiota; Metabolic disorders; Probiotics; Prebiotics.

Introducción

La obesidad es una epidemia mundial que ocurre tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Los resultados de diferentes estudios demuestran que más de 400 millones de adultos padecen obesidad y otros 1.600 millones tienen sobrepeso. El porcentaje de sujetos obesos continúa aumentando en forma constante y esta tendencia es aún más marcada en niños y jóvenes (1,2).

La microbiota intestinal (MI), la comunidad colectiva de microorganismos en el tracto gastrointestinal, representa un papel crítico en el metabolismo humano, en parte actuando como inmunomodulador. Varias investigaciones han intentado establecer el papel de los cambios cuantitativos y cualitativos de la MI en la aparición y desarrollo de la obesidad. Estos cambios son impulsores de la meta-inflamación observada en la obesidad, producto de la composición alterada de la MI (3). El objetivo de esta revisión fue evaluar la asociación entre la modulación de la MI y la patogénesis de la obesidad

Metodología de la búsqueda de la información

Entre julio y noviembre de 2020 fueron examinadas las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en las últimas dos décadas (2000 - 2020). Los términos de búsqueda en las bases de datos empleados fueron: "microbiota intestinal", "obesidad", "trastornos metabólicos", "probióticos" y "prebióticos". Se incluyeron los artículos disponibles en inglés y en español. Fueron escogidos estudios realizados en humanos, animales y cultivos celulares en idioma inglés y español. La evidencia fue incluida debido a que era relevante y actualmente vigente de los efectos moduladores de la MI en la fisiopatología de la obesidad.

Desarrollo y composición de la microbiota intestinal

En el cuerpo humano, la flora bacteriana intestinal, debido a sus numerosas funciones y peso (entre 1 y 1,5 Kilogramos) puede ser considerada como un órgano plenamente funcional (4). El número de

bacterias presentes en 1 gramo de heces es aproximadamente de 10¹² bacterias (5). En el intestino humano existen dos grandes grupos de microorganismos, el grupo más importante corresponde a: Firmicutes y Bacteroidetes, seguido por el grupo menos común correspondiente a *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* y *Spirochaetae* (6).

El número de bacterias en el intestino humano supera diez veces el número de células somáticas y el número de genes supera en cien veces el de los genes propios. Además, el genoma de los microorganismos que están en el sistema gastrointestinal es considerado como el tercero de los mamíferos luego del genoma que está en el núcleo y las mitocondrias de las células. Además, la información genética diferente al de las células de los mamíferos es fundamental para el complementar las funciones metabólicas del huésped (7).

La composición de la MI varía según la porción intestinal evaluada y depende, en gran medida, de la disponibilidad de oxígeno y del pH que prevalece en cada porción específica. No obstante, existen factores que modifican la cantidad y composición de la flora intestinal, como edad, dieta y genotipo del huésped (3). El mayor número de bacterias está en la porción final del tracto digestivo, el colon, mientras que el ambiente ácido del estómago solo permite la supervivencia de una cantidad relativamente pequeña de microorganismos. La porción intestinal más superior presenta principalmente bacterias aeróbicas, mientras que la porción inferior tiene mayor proporción de microorganismos anaerobios (8).

El intestino fetal es estéril y las primeras bacterias que colonizan son las del tracto genitourinario materno (9). Los recién nacidos por cesárea tienen una composición diferente de la MI comparado con los nacidos por vías vaginal. Los recién nacidos por vía vaginal muestran colonización por bacterias de tipo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* inmediatamente después del parto, mientras que en los recién nacidos obtenidos por cesárea estos microorganismos aparecen aproximadamente a los 30 días (4). El método de alimentación del recién nacido también afecta el tipo de microorganismo y su crecimiento. Los recién nacidos alimentados con leche materna presentan colonización por *Bifidobacterium*, que tiene la capacidad de absorber elementos que serían imposibles de asimilar cuando están ausentes. Al final del primer año de vida, la MI del

lactante es similar a la del adulto, pero al final del segundo año de vida comienza a desempeñar sus funciones de forma completa tanto en la fermentación de alimentos como en la regulación de fenómenos inmunológicos del huésped (9,10).

La influencia del genotipo del huésped también ha sido confirmada en observaciones de la composición de la MI tanto entre gemelos y mellizos como con sus madres (11). También existe evidencia de diferencias geográficas en la composición de la flora intestinal. De igual forma, existen diferencias entre los habitantes de Asia, América, África y Europa (12). En sujetos adultos, la composición es relativamente estable durante el resto de la vida.

Los factores que producen cambios perjudiciales, o disbiosis (trastorno cuantitativa, cualitativa y funcional de la MI), dependen principalmente del estilo de vida. Los efectos de la dieta son incuestionables. El consumo de la dieta occidental típica, caracterizada por baja ingesta de fibra con alto consumo de grasas y carbohidratos, tiene efectos negativos sobre la composición (13). Otras causas conocidas son estrés crónico y uso de fármacos (especialmente antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos) (14).

Función de la microbiota intestinal

La MI tiene funciones fundamentales en los procesos de digestión de alimentos y absorción de energía. La mucosa intestinal está cubierta por una gruesa capa de moco que actúa como barrera protectora contra sustancias nocivas. La barrera consta de 2 capas, una capa interna y otra externa. Los microbios comensales y ambientales colonizan y permanecen en la capa de moco exterior uniéndose a través de moléculas similares a las lectinas, mientras que la capa de moco interior es relativamente estéril. El moco está compuesto por glicoproteínas de alto peso molecular denominadas mucinas. Estas se producen y empaquetan en gránulos secretores dentro del citoplasma de las células caliciformes y son secretadas en la membrana apical. En condiciones normales, las células caliciformes producen continuamente moco para mantener una capa de moco funcional; sin embargo, los factores genéticos y ambientales pueden modular la función de las células caliciformes y la producción de moco. Los ácidos grasos de cadena corta producidos por los microorganismos comensales no sólo proporcionan nutrientes a los colonocitos, sino que también aumentan la producción y secreción de moco.

Además, también modulan la homeostasis inmunitaria y la tolerancia intestinal (15).

Por otra parte, el genoma de estos microorganismos es más rico y variado que el genoma del huésped, por lo cual proporcionan a los humanos diferentes enzimas digestivas y facilitan la activación de varias vías metabólicas. Además, la fermentación de los alimentos causada por la MI proporciona hasta 10% de la energía obtenida de los alimentos (16). Por lo tanto, sus funciones y composición afectan directamente la regulación del peso y la cantidad de tejido adiposo corporal.

Estos microorganismos también tienen un papel central en la modulación de la respuesta inmune del huésped. El fortalecimiento de la integridad del epitelio intestinal, a través de la estimulación de la producción y secreción de anticuerpos - péptidos con actividad antibacteriana y de la producción de mucina intestinal, es el mecanismo responsable de la activación y maduración de las células del sistema inmune (17). La composición de la MI influye en la homeostasis inmunitaria al regular la población de linfocitos, así como la relación de linfocitos Th1 (proinflamatorios) / Th2 (antiinflamatorios). También protegen directamente al huésped contra microorganismos potencialmente patógenos, incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* y *Clostridium*, a través de una modulación cualitativa y cuantitativa de los nutrientes disponibles en la luz intestinal (18).

Finalmente, los microorganismos intestinales desempeñan aspectos importantes en la síntesis de vitamina K y vitaminas B (incluidas B12, B1 y B6), circulación de ácidos biliares y transformación de carcinógenos mutagénicos (aminas heterocíclicas y compuestos N-nitrosos), cuya producción intestinal esta intensificada en sujetos con dietas ricas en carnes rojas. Además, también están involucrados en la síntesis de lisina y treonina (19).

Microbiota intestinal y trastornos metabólicos

La disbiosis de la flora intestinal contribuye a la aparición de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad. Varias investigaciones han demostrado que los sujetos con exceso de peso corporal tienen diferencias significativas en la composición de la MI, con un dominio de bacterias del género *Mollicutes* que tienen una alta capacidad de obtener energía de los alimentos (20).

Investigaciones en ratones libres de gérmenes intestinales proporcionaron evidencias de la asociación entre la alteración de la composición de la MI y la

incidencia de trastornos metabólicos. La obesidad está caracterizada por absorción energética más eficiente de los alimentos, facilitada por los microorganismos intestinales (21). Estudios con ratones obesos han demostrado que tienen mayor cantidad de Firmicutes y valores más bajos de *Bacteroidetes* comparado con ratones delgados. Además, el análisis de la secuencia genética demostró aumento en el número de genes responsables del aumento de la disponibilidad de energía de los alimentos. El trasplante de microbiota fecal a ratones obesos libres de microorganismos resulta en menor aumento de peso cuando la MI trasplantada proviene de ratones delgados (22).

El análisis de los efectos de la composición de la MI en el desarrollo de la obesidad demuestran varios posibles mecanismos:

- La absorción de energía es más eficiente, ya que al digerir los carbohidratos en el colon es posible obtener hasta 10% más de energía suministrada con los alimentos, y su forma principal son los ácidos grasos de cadena corta. Los sujetos con sobrepeso tienen mayores concentraciones de estos ácidos grasos en las heces (22).

- Los cambios en la MI contribuyen a la supresión del factor adiposo inducido por el ayuno, que es un inhibidor de la actividad de la lipoproteína lipasa. Como consecuencia de la supresión del inhibidor, la actividad de la lipoproteína lipasa aumenta y lleva a mayor incorporación intracelular de ácidos grasos y a acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo (23).

- Las alteraciones de la composición de la MI pueden causar una translocación bacteriana. La disfunción de la barrera mucosa intestinal puede traducirse en translocación de cantidades considerables de microorganismos viables, sobre todo de género aeróbico y fenotipo Gram negativo. Después de cruzar la barrera epitelial, las bacterias pueden alcanzar áreas extraintestinales a través de los conductos linfáticos (24). La integridad de los enterocitos puede debilitarse en condiciones de disbiosis al disminuir la síntesis de ocludina y zonulina, proteínas estructurales importantes de las uniones intercelulares.

La penetración de antígenos bacterianos a través de la pared intestinal puede provocar inflamación crónica subclínica, que es un elemento importante en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad (22,23). Existe evidencia que demuestra que los lipopolisacáridos bacterianos, cuya concentración intestinal depende del tipo de alimento consumido, aumenta la producción de las citocinas proinflamatorias. Esta sustancia es una endotoxina que

forma parte de la pared celular de los microorganismos Gram negativas y Cianobacterias presentes en la luz intestinal. El aumento en las concentraciones circulantes está asociado con aumentos de las concentraciones séricas de glucosa, triglicéridos y marcadores inflamatorios, llevando a aumento de la insulinoresistencia (25).

Estudios en ratones alimentados con dietas ricas en grasas, demostraron que la dieta rica en grasa induce endotoxemia, afectando directamente la composición de la flora intestinal. La relación de microorganismos cambia a favor de las bacterias Gram negativas sobre las Gram positivas, siendo las primeras la principal fuente de lipopolisacáridos disponibles. Esta endotoxemia inducida por lipopolisacáridos bacterianos es dependiente de las células CD14. El complejo resultante de la interacción tiene un papel importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina (26). Otros estudios indican que la presencia de valores más elevados de lipopolisacáridos bacterianos en pacientes con diabetes tipo 2 y el tratamiento con polimixina B (antibiótico con alta eficacia contra bacterias Gram negativas) disminuyó estas concentraciones (27, 28).

Existen algunas hipótesis que proponen que los cambios en la regulación de las concentraciones de lipopolisacáridos bacterianos y ácidos grasos de cadena corta producen la activación de varios procesos que afectan en forma negativa el metabolismo del huésped. Las alteraciones fisiopatológicas más importantes son activación del receptor acoplado a proteínas G (retrasando el paso del contenido intestinal secundario a la secreción del péptido Y, contribuyendo al aumento de la ingesta energética), aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (favoreciendo la acumulación de tejido adiposo), intensificación de la lipogénesis hepática de novo, supresión de la cinasa proteína activada por AMP (responsable de la oxidación de ácidos grasos, que lleva al depósito de ácidos grasos libres en el tejido adiposo) y activación del sistema endocannabinoide (que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la inflamación sistémica). Todos estos fenómenos están íntimamente asociados a la regulación del peso corporal (29,30).

Suplementación de prebióticos y probióticos en la modulación de la microbiota intestinal

Los cambios de composición de la MI pueden lograrse tanto a través de las modificaciones dietéticas como del uso de prebióticos y probióticos. Todas estas acciones pueden producir cambios positivos en la composición del ecosistema intestinal (31). El consumo

de dietas alta en proteínas y bajas en carbohidratos reduce la cantidad de Bifidobacterias. El cambio a una dieta baja en grasas provoca disminución en la cantidad de bacterias del género Bacteroidetes y aumento en la población de los microorganismos de los géneros Firmicutes y Proteobacteria. Estos cambios son independientes del grado de obesidad (32).

Más aun, los efectos de la dieta también han sido confirmados por estudios en sujetos vegetarianos (33). La población intestinal de Bacteroidetes aumenta durante los periodos de pérdida de peso con dietas bajas en calorías. Sin embargo, aún se desconoce si la reducción en el número de microorganismos produce aumento de peso o si los cambios dietéticos llevan a modificaciones en la composición de la MI (34). Otros estudios en animales en condiciones estériles y sin MI demostraron la incapacidad de inducir obesidad luego del consumo de un régimen dietético específico. Es importante destacar que estos animales permanecían con pesos corporales más bajos comparado con aquellos que tenían microbiota intestinal normal. De igual forma, la modulación de la MI en animales con alteraciones de la respuesta inmune innata ejerció un efecto protector contra la obesidad (35).

El trasplante de MI es un método de tratamiento que ha demostrado ser útil en casos de enteritis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* y resistente al tratamiento. Las observaciones realizadas en sujetos con peso normal posterior al trasplante de microbiota de personas con exceso de peso han proporcionado resultados interesantes (36). Después de 6 semanas fue evidente la disminución en las concentraciones séricas de triglicéridos y de los indicadores de insulinoresistencia, sin efectos directos sobre el peso corporal (37). Sin embargo, su utilidad en el tratamiento de la obesidad, debido a la baja disponibilidad del método, altos costos y aspectos éticos, evitan su uso en la población general.

Los prebióticos (oligosacáridos e inulina) son compuestos que no son digeridos tras su paso por el tracto gastrointestinal superior, pero que si pueden ser metabolizados por los microorganismos intestinales. Estos compuestos son utilizados para estimular el crecimiento y actividad de cepas específicas, consideradas benéficas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Su presencia en el sistema digestivo regula la secreción de ácidos grasos de cadena corta y estimula la secreción de citocinas antiinflamatorias y péptidos similares al glucagón. Además, estimulan la producción de ocludina y zonulina, contribuyendo al sellado de la barrera intestinal (38,39).

La suplementación de oligofruktosa aumenta la cantidad de insulina secretada, reduce los valores

séricos de glicemia y limita el aumento de peso corporal y tejido adiposo, tanto en sujetos que consumen dietas estándares como aquellos con regímenes dietéticos ricos en grasas (39). En ratones alimentados con dietas ricas en grasas, la suplementación de oligofruktosa produjo aumento en la cantidad de bifidobacterias, lo cual está asociado en forma significativa como modificaciones benéficas en la secreción de insulina y disminución de los parámetros inflamatorios (40). La evidencia disponible también demuestra que esta suplementación conduce al aumento de las concentraciones de incretinas. Estas sustancias provocan aumento de la secreción de insulina después que los alimentos ingresan al tracto gastrointestinal en respuesta a la suplementación. Las acciones de las incretinas también incluyen inhibición de la secreción de glucagón, retraso del vaciamiento gástrico y reducción del apetito. Además de la presencia de receptores en las células alfa y beta pancreáticas, existe evidencia que también están presentes en el sistema nervioso central y periférico, tracto gastrointestinal, riñones y corazón, lo que podría sugerir actividad sistémica (41).

La suplementación dietética de inulina produce disminución de la absorción de grasa alimentaria, mientras que la suplementación de oligofruktosa aceleró tanto la saciedad durante la comida como la sensación de hambre entre comidas, contribuyendo a la disminución de 5% en la cantidad de energía absorbida (42,43). Otro estudio de suplementación dietética con arabinóxilano (obtenido del salvado de arroz) demostró que mejora control glucémico (incluida la disminución de las concentraciones de glicemia en ayunas y a las 2 horas después de la comida), así como mejoría significativa en el control de las concentraciones de insulina (44). Aunque los estudios observacionales en humanos confirmaron estos hallazgos, aún es necesario realizar estudios en mayor cantidad de sujetos y a largo plazo.

La suplementación con ácido linoleico conjugado no produjo cambios significativos sobre la pérdida del peso corporal o cantidad de tejido adiposo comparado con el grupo de control. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los parámetros de insulinoresistencia entre los grupos de estudio (45).

Los probióticos son un grupo de microorganismos no patógenos que aportan beneficios para la salud del huésped. Su uso parece asegurar la diversidad y buen funcionamiento de la MI. Estos microorganismos aumentan el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, lo que lleva directamente a disminución de la endotoxemia al

aumentar la protección de la pared intestinal, además de mejorar el metabolismo de lípidos - carbohidratos y la sensibilidad a la insulina (39).

Los estudios que evalúan la colonización de ratones con intestinos estériles por gérmenes como *Bifidobacterium*, demostraron aumentos en la cantidad de polisacáridos digeridos independientemente del genotipo del huésped (46). En otros experimentos con probióticos administrados a ratones con MI humana demostraron cambios evidentes tanto en la composición de la MI como en el metabolismo de diferentes sistemas. Esta modificación afecta en forma significativa el metabolismo intestinal de los ácidos biliares y modifica el flujo de ácidos grasos libres hacia la circulación hepática. Además, existe evidencia de aumento en la cantidad de ácidos biliares, lípidos circulantes, concentración plasmática de lipoproteínas y estimulación de la glucólisis (47).

Un estudio en ratones obesos demostró reducción de la grasa blanca (incluida la cantidad de grasa perirrenal), probablemente relacionado con la producción de ácido linoleico conjugado, luego de la administración de *Lactobacillus rhamnosus*. Además, la pérdida de peso, a pesar del consumo de la misma cantidad de calorías en la dieta, probablemente fue debido a la apoptosis de las células adiposas (48). No obstante, estos resultados no han podido ser confirmados en humanos.

También se han realizado investigaciones con la suplementación oral de *Lactobacillus acidophilus* NCFM enfocadas en los cambios de la sensibilidad a la insulina y los parámetros de inflamación. En un estudio con pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2, sujetos con intolerancia glucosada y sujetos normales demostró que luego de cuatro semanas de suplementación, el *Lactobacillus* estaba presente en el 75% de las muestras de heces. La sensibilidad a la insulina no mostró cambios en el grupo de tratamiento, mientras que el grupo que recibió placebo la insulinoresistencia aumentó en forma significativa. Sin

embargo, no fue posible demostrar cambios significativos en los parámetros de inflamación sistémica (49).

Otro estudio que evaluó los efectos del *Lactobacillus gasseri* SBT2055 sobre los parámetros antropométricos y las concentraciones de adiponectina en pacientes con obesidad visceral demostró que el grupo tratado presentaba disminuciones significativas en la cantidad de grasa visceral y subcutánea. Esto se reflejó como disminución del peso corporal, índice de masa corporal y relación cintura / cadera. También se encontró un aumento significativo en las concentraciones de adiponectina en el grupo de sujetos tratados (50).

Conclusiones

El consumo de la dieta occidental típica (baja en fibra y rica en grasas – carbohidratos) tiene efectos negativos en la MI. Esta disbiosis también puede ser producida por el estrés y el consumo de algunos fármacos (antibióticos y antiinflamatorios no esteroides). Las alteraciones cuantitativas, cualitativas y funcionales aumentan los diferentes parámetros de inflamación y llevan al desarrollo de insulinoresistencia con sus consecuencias metabólicas asociadas a la obesidad. La modulación de las actividades y funciones de los microorganismos con el uso de prebióticos y probióticos ha demostrado efectos benéficos tanto en parámetros antropométricos como metabólicos en sujetos obesos. Los resultados de nuevas investigaciones pueden llevar a conclusiones que coloquen a la MI como objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de la obesidad.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, Milani RV. An overview and update on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61: 142-150. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Bradwisch SA, Smith EM, Mooney C, Scaccia D. Obesity in children and adolescents: An overview. *Nursing*. 2020; 50: 60-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol*. 2020; 11: 571731. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. El Aidy S, Van den Abbeele P, Van de Wiele T, Louis P, Kleerebezem M. Intestinal colonization: how key microbial players become established in this dynamic process: microbial metabolic activities and the interplay between the host and microbes. *Bioessays*. 2013; 35: 913-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, Ehrlich D, Doré J. A metagenomic insight into our

- gut's microbiome. *Gut*. 2013; 62: 146-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Yin R, Kuo HC, Hudlikar R, Sargsyan D, Li S, Wang L, Wu R, Kong AN. Gut microbiota, dietary phytochemicals and benefits to human health. *Curr Pharmacol Rep*. 2019; 5: 332-344. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 7. Sánchez-Alcoholado L, Ordóñez R, Otero A, Plaza-Andrade I, Laborda-Illanes A, Medina JA, Ramos-Molina B, Gómez-Millán J, Queipo-Ortuño MI. Gut microbiota-mediated inflammation and gut permeability in patients with obesity and colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 6782. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 8. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: An overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 7618. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 9. Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, Donovan SM. Microbiome composition in pediatric populations from birth to adolescence: Impact of diet and prebiotic and probiotic interventions. *Dig Dis Sci*. 2020; 65: 706-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 10. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009; 9: 123. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 11. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niazí F, Affourtit J, Egholm M, Henrissat B, Knight R, Gordon JI. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 7503-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 12. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. 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*. 2010; 107: 14691-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 13. Dourado E, Ferro M, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE. Diet as a modulator of intestinal microbiota in rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2020; 12: 3504. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 14. Just S, Mondot S, Ecker J, Wegner K, Rath E, Gau L, Streidl T, Hery-Arnaud G, Schmidt S, Lesker TR, Bieth V, Dunkel A, Strowig T, Hofmann T, Haller D, Liebisch G, Gérard P, Rohn S, Lepage P, Clavel T. The gut microbiota drives the impact of bile acids and fat source in diet on mouse metabolism. *Microbiome*. 2018; 6: 134. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Partida-Rodríguez O, Serrano-Vázquez A, Nieves-Ramírez ME, Moran P, Rojas L, Portillo T, González E, Hernández E, Finlay BB, Ximenez C. Human intestinal microbiota: Interaction between parasites and the host immune response. *Arch Med Res*. 2017; 48: 690-700. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(Suppl 2): S108-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Kayama H, Takeda K. Functions of innate immune cells and commensal bacteria in gut homeostasis. *J Biochem*. 2016; 159: 141-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 18. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 16-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Beaumont M, Blachier F. Amino acids in intestinal physiology and health. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1265: 1-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*. 2020; 8: 1715. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Santos-Marcos JA, Perez-Jimenez F, Camargo A. The role of diet and intestinal microbiota in the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2019; 70: 1-27. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 190-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J*. 2015; 39: 198-203. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Lichtman SM. Bacterial translocation in humans. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33: 1-10. [\[Google Scholar\]](#)
 25. Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2018; 31: 35-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Marzullo P, Di Renzo L, Pugliese G, De Siena M, Barrea L, Muscogiuri G, Colao A, Savastano S; From Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. From obesity through gut microbiota to cardiovascular diseases: a dangerous journey. *Int J Obes Suppl*. 2020; 10: 35-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013; 34: 39-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13: 3-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Liu JL, Segovia I, Yuan XL, Gao ZH. Controversial roles of gut microbiota-derived short-chain fatty acids (SCFAs) on pancreatic beta-cell growth and insulin secretion. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 910. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Watnick PI, Jugder BE. Microbial control of intestinal homeostasis via enteroendocrine cell innate immune signaling. *Trends Microbiol*. 2020; 28: 141-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Suganya K, Koo BS. Gut-Brain Axis: Role of gut microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 7551. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimaraes RCA, Hiane PA, Bogo D, Pinheiro VAZ, Oliveira LCS, Pott A. Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 4093. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Matijašič BB, Obermajer T, Lipoglavšek L, Grabnar I, Avguštin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr*. 2014; 53: 1051-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Bell DS. Changes seen in gut bacteria content and distribution with obesity: causation or association? *Postgrad Med*. 2015; 127: 863-8. [\[Google Scholar\]](#)

35. Zhang W, Hartmann R, Tun HM, Elson CO, Khafipour E, Garvey WT. Deletion of the Toll-Like Receptor 5 gene per se does not determine the gut microbiome profile that induces metabolic syndrome: Environment trumps genotype. *PLoS One*. 2016; 11: e0150943. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Ademe M. Benefits of fecal microbiota transplantation: A comprehensive review. *J Infect Dev Ctries*. 2020; 14: 1074-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Granata I, Nardelli C, D'Argenio V, Tramontano S, Compare D, Guarracino MR, Nardone G, Pilone V, Sacchetti L. Duodenal metatranscriptomics to define human and microbial functional alterations associated with severe obesity: A pilot study. *Microorganisms*. 2020; 8: 1811. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009; 58: 1091-103. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Batista VL, da Silva TF, de Jesus LCL, Coelho-Rocha ND, Barroso FAL, Tavares LM, Azevedo V, Mancha-Agresti P, Drummond MM. Probiotics, prebiotics, synbiotics, and paraprobiotics as a therapeutic alternative for intestinal mucositis. *Front Microbiol*. 2020; 11: 544490. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Woting A, Pfeiffer N, Hanske L, Loh G, Klaus S, Blaut M. Alleviation of high fat diet-induced obesity by oligofructose in gnotobiotic mice is independent of presence of *Bifidobacterium longum*. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59: 2267-78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes Res*. 2005; 13: 1000-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Archer BJ, Johnson SK, Devereux HM, Baxter AL. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men. *Br J Nutr*. 2004; 91: 591-9. [[Google Scholar](#)]
43. Korczak R, Slavin JL. Fructooligosaccharides and appetite. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018; 21: 377-80. [[PubMed](#)]
44. Garcia AL, Steiniger J, Reich SC, Weickert MO, Harsch I, Machowetz A, Mohlig M, Spranger J, Rudovich NN, Meuser F, Doerfer J, Katz N, Speth M, Zunft HJ, Pfeiffer AH, Koebnick C. Arabinoxylan fibre consumption improved glucose metabolism, but did not affect serum adipokines in subjects with impaired glucose tolerance. *Horm Metab Res*. 2006; 38: 761-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Chen SC, Lin YH, Huang HP, Hsu WL, Houng JY, Huang CK. Effect of conjugated linoleic acid supplementation on weight loss and body fat composition in a Chinese population. *Nutrition*. 2012; 28: 559-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: Importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol*. 2016; 7: 979. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Ghini V, Tenori L, Pane M, Amoruso A, Marroncini G, Squarzanti DF, Azzimonti B, Rolla R, Savoia P, Tarocchi M, Galli A, Luchinat C. Effects of probiotics administration on human metabolic phenotype. *Metabolites*. 2020; 10: 396. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Cheng YC, Liu JR. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on energy metabolism, leptin resistance, and gut microbiota in mice with diet-induced obesity. *Nutrients*. 2020; 12: 2557. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, Jakobsen M, Pedersen BK. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr*. 2010; 104: 1831-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Miyoshi M, Ogawa A, Higurashi S, Kadooka Y. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of pro-inflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice. *Eur J Nutr*. 2014; 53: 599-606. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henrriquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Modulación de la microbiota intestinal y patogénesis de la obesidad. *Avan Biomed* 2021; 10: 35-42.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/jRjzvd>



Obesidad, nutrición e información genética. (*Obesity, nutrition and genetic information*).

Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Alfonso Bravo-Henríquez¹, Andreina Fernández-Ramírez¹,
Eduardo Reyna-Villasmil²✉

¹ Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

² Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 09 de Agosto de 2020

Aceptado: 13 Junio de 2022

Publicado online: 20 de Junio de 2022

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(21)10006-R

Resumen(español)

La información genética de cada sujeto coordina la respuesta metabólica a diferentes dietas, ya que existen diferencias individuales en las necesidades de nutrientes y sustancias bioactivas. Además, estos pueden interactuar y modular diferentes fenómenos metabólicos y moleculares subyacentes a las funciones fisiológicas de órganos y sistemas. Las nuevas áreas interdisciplinarias entre nutrición y medicina permiten evaluar las interacciones específicas entre dieta e información genética en el desarrollo de la obesidad, además de proporcionar nuevos enfoques y técnicas para intentar modificar estos efectos. Todo esto podría permitir estratificar a los sujetos, con el uso de marcadores como fuentes de variación metabólica, y mejorar las recomendaciones dietéticas en forma más específica, aplicando intervenciones nutricionales óptimas para cada caso. Por lo tanto, la nutrición basada en el conocimiento de genes, y polimorfismos específicos, podría llevar al descubrimiento de vías metabólicas de diferentes trastornos relacionados a la obesidad. El objetivo de esta revisión es evaluar la relación entre obesidad, nutrición e información genética, a través de las interacciones de nutrientes en la dieta, genes y el desarrollo de trastornos metabólicos asociados a la obesidad.

Palabras clave(español)

Obesidad; Nutrición; Información genética; Polimorfismo; Genética.

Abstract(english)

The genetic information of each subject coordinate metabolic response to different diets since there are individual differences in the needs for nutrients and bioactive substances. Furthermore, they can interact and modulate different metabolic and molecular phenomena underlying the physiological functions of organs and systems. New interdisciplinary areas between nutrition and medicine allow evaluating the specific interactions between diet and genetic information in the development of obesity, in addition to providing new approaches and techniques to try to modify these effects. All this could allow stratifying subjects, with the use of markers as sources of metabolic variation, and improve dietary recommendations more specifically, applying optimal nutritional interventions for each case. Therefore, nutrition based on the knowledge of genes, and specific polymorphisms, could lead to the discovery of metabolic pathways of different disorders related to obesity. The objective of this review is to evaluate the relationship between obesity, nutrition, and genetic information, through nutrient interactions in the diet, genes, and the development of metabolic disorders associated with obesity.

Keywords(english)

Obesity; Nutrition; Genetic information; Polymorphism; Genetics.

Introducción

La obesidad es la enfermedad de la civilización moderna. El número de personas afectadas aumenta en forma continua, lo que la convierte en un problema importante y difícil de tratar en la medicina en el siglo XXI. El exceso de tejido graso corporal es un factor de riesgo de varias complicaciones metabólicas. Este tejido adiposo, además de servir como depósito energético, tiene actividades autocrinas, paracrinas y endocrinas mediante la síntesis y liberación de diferentes factores que modifican el metabolismo (1,2). La mayoría de estas sustancias son proinflamatorias y tienen un papel fundamental en el proceso de aterogénesis. La adiponectina es un factor de protección cardiovascular, pero sus concentraciones séricas disminuyen en forma significativa en sujetos obesos, aumentando el riesgo de las patologías asociadas a la aterosclerosis (1).

En la patogénesis de la obesidad, los factores más importantes que deben considerarse son ambientales, genéticos, socioculturales, dietéticos, actividad física, estado metabólico-hormonal del individuo. Las interacciones entre los factores ambientales y genéticos han comenzado a ser investigadas recientemente. Se han realizado numerosos intentos para establecer la potencial asociación entre la dieta y la información en el genoma humano. La capacidad de comprender la información incluida en los genes podría permitir el estudio y la comprensión de las variaciones de diferentes condiciones y enfermedades, incluida la obesidad. No obstante, la sistematización y uso clínico de esta información plantea varios desafíos (3).

Las interacciones entre los genes y la dieta son multidireccionales. Por un lado, los genes condicionan la aparición de la mayoría de los trastornos e influyen en las respuestas metabólicas del cuerpo. Existen varios factores que afectan cada uno de los procesos de regulación de la expresión de la información genética. Los productos químicos en los alimentos pueden, en forma directa o indirecta, afectar tanto la expresión como estructura de los genes. La nutrición personalizada, a través de dos ciencias, la nutrigenómica y la nutrigenética, busca dar respuesta a la relación entre genoma y nutrientes de la dieta en forma específica para cada individuo. Por un lado, la nutrigenómica estudia los efectos de los nutrientes de la dieta sobre la expresión génica y describe los

impactos potenciales de cada componente individual sobre el metabolismo y homeostasis corporal (por ejemplo, la relación entre componentes de la dieta y el desarrollo de cáncer). Por otro lado, la nutrigenética evalúa las diferencias determinadas por la información genética en la respuesta metabólica a los componentes de la dieta de cada individuo (4,5).

El objetivo de esta revisión es evaluar la relación entre obesidad, nutrición e información genética, a través de las interacciones nutrientes en la dieta, genes y el desarrollo de trastornos metabólicos asociados a la obesidad

Actividad endocrina del tejido adiposo

La síntesis de factores con actividad endocrina y la presencia de receptores tanto citosólicos como nucleares permite las interacciones del tejido adiposo con los sistemas endocrino, inmune y nervioso (3). Los receptores en el tejido adiposo son responsables de la sensibilidad a los efectos de los factores humorales. Estos receptores son específicos para (3, 6):

- Insulina, glucagón, tirotrópina, hormona del crecimiento, gastrina y péptido similar al glucagón;
- Angiotensina II (receptor de angiotensina 1 y 2);
- Glucocorticoides, vitamina D, hormonas tiroideas, estrógenos, progesterona y andrógenos;
- Interleucina-6, leptina y factor de necrosis tumoral alfa;
- Catecolaminas;
- Resistina.

El exceso de tejido adiposo, junto a estados proinflamatorios y protrombóticos, demuestra la importancia de la función endocrina de los adipocitos. Por un lado, la grasa visceral es metabólicamente más activa y proinflamatoria, llevando a aumento del riesgo de insulinoresistencia con diferentes consecuencias metabólicas. Las personas con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de sufrir diabetes tipo 2, hipertensión y dislipidemia, así como muerte súbita, enfermedad biliar y algunas neoplasias malignas (mama, colon, endometrio y próstata). Además, la obesidad también aumenta el riesgo de muerte temprana secundaria principalmente a enfermedades cardiovasculares (7, 8).

Condiciones genéticas relacionadas a la obesidad

Los determinantes genéticos de la obesidad son extremadamente complejos. El conocimiento del genoma humano cada vez se extiende más para intentar localizar áreas asociadas a trastornos específicos. Hasta la fecha, varias investigaciones han demostrado que diferentes genes pueden tener papeles fundamentales en el desarrollo de la obesidad (tabla 1). La aparición de polimorfismos específicos en genes individuales puede promover la acumulación excesiva de grasa corporal. También existen variantes genéticas que protegen contra este efecto (9).

Polimorfismos genéticos

El estudio de la estructura y función de cada una de las proteínas humanas puede contribuir a los avances en la prevención y tratamiento de enfermedades específicas. El genoma humano contiene aproximadamente 3.000 millones de estos pares de bases, los cuales se encuentran en los 23 pares de cromosomas dentro del núcleo de todas las células humanas. Estos cromosomas tienen aproximadamente

30.000 genes responsables de la síntesis de alrededor de 100.000 que codifican diferentes proteínas. La diversidad de fenotipos es determinada por la secuencia de genes y la síntesis de una variedad de compuestos es posible por la existencia de formas alternativas del mismo gen, conocidas como alelos. Los rasgos fenotípicos individuales son producto de contrastes en la expresión génica y cambios en la actividad de péptidos y proteínas, principalmente como resultado de polimorfismos genéticos (10).

El polimorfismo de un solo nucleótido. Es la mutación puntual de un nucleótido único que sustituye a otro en la cadena de ADN. La consecuencia de esta sustitución de nucleótidos es la aparición de información diferente en el ARN mensajero, llevando a cambios en la secuencia normal de aminoácidos en las proteínas. Por lo tanto, es un cambio en la estructura y/o función de la proteína resultante producto de la expresión de un gen específico. Las proteínas son parte de enzimas, receptores y hormonas, que actúan el metabolismo y la función de sistemas individuales. También determinan, en forma directa, las características estructurales y funcionales de cada grupo celular y, por lo tanto, de todo el organismo, lo que es conocido como fenotipo. Las diferencias estructurales / funcionales llevan a modificaciones de

Tabla 1. Polimorfismo de un solo nucleótido relacionados con el exceso de peso corporal.

Lugar	Denominación del polimorfismo	Posición	Polimorfismo	Alelo de prueba	Frecuencia	Indicador de riesgo	P	Genes más cercanos
1p31	Rs2568958	72537704	A/G	A	0,59	3,77	$1,2 \times 10^{-11}$	NEGR1
1q25	Rs10913469	176180142	C/T	C	0,20	3,36	$6,2 \times 10^{-8}$	SEC16B RASAL2
2p25	Rs7561317	634953	A/G	G	0,83	6,12	$4,2 \times 10^{-17}$	TMEM18
3q27	Rs7647305	187316984	C/T	C	0,80	4,42	$7,2 \times 10^{-11}$	SFRS10 ETV5 DGKG
6p21	Rs2844479	31680935	G/T	T	0,66	3,66	$9,0 \times 10^{-8}$	NCR3 AIF1 BAT2
11p14	Rs925946	27623778	G/T	T	0,30	3,85	$8,5 \times 10^{-10}$	LGR4 LIN7C BDNF
11p14	Rs6265	27636492	A/G	G	0,80	4,58	$5,1 \times 10^{-10}$	LGR4 LIN7C BDNF
12q13	Rs7138803	48533735	A/G	A	0,38	3,28	$1,2 \times 10^{-7}$	BCDIN3D FAIM2
16p11	Rs7498665	28790742	A/G	G	0,39	3,63	$3,2 \times 10^{-10}$	SH2B1 ATP2A1
16q12	Rs6499640	52327178	A/G	A	0,61	5,26	$4,0 \times 10^{-13}$	RPGRIP1L FTO
16q12	Rs8050136	52373776	A/C	A	0,39	8,04	$1,1 \times 10^{-47}$	RPGRIP1L FTO
18q21	Rs12970134	56035730	A/G	A	0,28	4,38	$1,2 \times 10^{-12}$	MC4R
19q13	Rs29941	39001372	C/T	C	0,68	4,18	$7,3 \times 10^{-12}$	CHST8 KCTD15

Tabla 2. Polimorfismos genéticos más estudiados.

Gen	Simbolo	Polimorfismo	Homocigotos de tipo salvaje	Heterocigotos	Homocigotos	Variante
Enzima convertidora de angiotensina	ACE	INS/DEL	14,6%	48,8%	36,6%	0,99
Apolipoproteína C-III	APOC3	3175C>G	73,3%	20,0%	6,7%	0,17
Cistationina beta-sintasa	CBS	699C>T	53,5%	41,9%	4,7%	0,81
Proteína de transferencia de éster de colesterol	CETP	279G>A	48,8%	39,5%	11,6%	0,86
Colágeno tipo I, alfa-1	COLA1	G Sp1 T	58,1%	34,9%	7,0%	0,94
M1 glutatión S-transferasa	GSTM1	Supresión	52,0%	0,0%	48,0%	No aplica
P1 glutatión S-transferasa	GSTP1	313A>G	57,8%	33,3%	8,9%	0,68
		341C>T	56,8%	34,1%	9,1%	1,00
Theta-1 glutatión S-transferasa	GSTT1	Supresión	86,0%	0,0%	14,0%	No aplica
Interleucina 6	IL-6	-174G>C	66,7%	33,3%	0,0%	0,37
		-643G>C	86,0%	14,0%	0,0%	0,89
Lipoproteína lipasa	LPL	1595C>G	69,8%	27,9%	2,3%	1,00
5- metiltetrahidrofolato homocisteína metiltransferasa reductasa	MTRR	66A>G	19,0	45,2%	35,7%	0,90
5,10- metiltetrahidrofolato reductasa	MTHFR	1298A>C	34,0%	48,9%	17,0%	1,00
		677C>T	48,0%	44,0%	8,0%	0,95
5-metil-homocisteína metiltransferasa	MTR	2756A>G	59,5%	33,3%	7,1%	0,86
Óxido nítrico sintasa 3 (células endoteliales)	NOS3	849G>T	44,2%	44,2%	11,6%	1,00

procesos bioquímicos. Los cambios en las proteínas como consecuencia de polimorfismos genéticos desempeñan un papel clave en la predisposición individual para desarrollar trastornos o enfermedades específicas (10).

Información genética y recomendaciones dietéticas individualizadas

El objetivo de la nutrición personalizada, usando nutrigenómica y nutrigenética, está basado sobre la posibilidad de utilizar la información genética en la práctica diaria para poder realizar sugerencias en el campo de la salud. En la tabla 2 se muestran algunos de los polimorfismos genéticos más estudiados. Existen antecedentes de múltiples intentos de aplicar estos conocimientos y así evaluar su utilidad (tabla 3) (11).

En sujetos con antecedentes de por lo menos dos intentos fallidos de reducir el peso se les ofrecieron regímenes dietéticos basados en hallazgos de nutrigenética y posteriormente fueron comparados con sujetos que siguieron las recomendaciones generales habituales de un régimen dietético para reducción del peso corporal. Todos los pacientes recibieron dieta mediterránea con bajo índice glucémico y un programa

de actividad física diaria. Las personas del grupo de dieta con recomendación nutrigenética, después de determinar diferentes polimorfismos genéticos, recibieron recomendaciones dietéticas adicionales dependiendo de las variantes genéticas identificadas. Durante el primer periodo de observación, la pérdida de peso en ambos grupos fue similar. Pero al final del segundo periodo, las diferencias fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque la mayor pérdida de peso fue alcanzada en el grupo de dieta con recomendación nutrigenética. Las personas con alteraciones en las concentraciones de glicemia en ayunas previo a la intervención dietética mostraron disminución significativa de estas al finalizar el estudio (11).

Polimorfismo genético y cambios metabólicos

La aparición de polimorfismos genéticos está íntimamente relacionada con polimorfismos proteicos de los cambios en la información de genes específicos. Las diferencias estructurales pueden llevar a cambios funcionales, ya que estas proteínas pueden ser parte de los receptores, hormonas, apoproteínas y enzimas (12).

Tabla 3. Recomendaciones dietéticas adicionales por cada grupo de polimorfismo.

POLIMORFISMO	JUSTIFICACIÓN	RECOMENDACIÓN
5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, 5-metiltetrahidrofolato metiltransferasa reductasa - homocisteína, 5-metiltetrahidrofolato homocisteína metiltransferasa, cistationina beta-sintasa	Polimorfismos del metabolismo del ácido fólico que muestran asociación con concentraciones de homocisteína, así como desequilibrio entre metilación del ADN y síntesis de nucleótidos.	Suplemento dietético de ácido fólico (800 mg), vitamina B6 (15 mg) y vitamina B12 (20 mg).
M1 glutatión S-transferasa, theta1 glutatión S-transferasa, Glutatión P1 S-transferasa.	Eliminación glutatión transferasa afecta procesos de detoxificación. El riesgo de cáncer de pulmón puede disminuir más del 80% secundario al alto consumo de vegetales familiares.	La dieta debe contener la cantidad correcta de vegetales de la familia <i>Brassicaceae</i> (5 veces por semana). También puede indicarse extractos vegetales de brócoli y cebolla.
Superóxido dismutasa 3, extracelular, superóxido dismutasa 2, mitocondrial, Óxido nítrico sintasa 3 (células endoteliales)	Las dismutasas de superóxido son captadoras de radicales libres con alta actividad antioxidante.	Suplementos antioxidantes: vitamina A (5000 UI), vitamina C (250 mg) y vitamina E (200 UI).
Receptor de vitamina D, colágeno tipo I, alfa-1	La cafeína puede aumentar la tasa de pérdida de la masa ósea, pero solo en los casos portadores de la variante taq1 del gen del receptor de vitamina D.	No tomar más de 2 tazas de café diarias y aumentar la ingesta de productos lácteos (yogur, queso, leche baja en grasa); si es necesario, se puede suplementar calcio (1300 mg) y vitamina D (800 UI).
Factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, sintasa óxido nítrico 3 (células endoteliales)	Estos polimorfismos pueden estar asociados con mayor actividad proinflamatoria, la cual puede modularse aumentando la proporción de grasa de pescado en la dieta	Suplementos de Omega 3 (700–1400 mg); una vez a la semana en la dieta debe incluirse al menos una porción de pescado azul.
Proteína de transferencia de éster de colesterol, lipoproteína lipasa, apolipoproteína C-III	Polimorfismos asociados al metabolismo y transporte de lípidos. En combinación con consumo excesivo de grasas, puede modificar negativamente el perfil lipídico.	La dieta mediterránea es limitada en grasas saturadas. Es necesario limitar el consumo de productos lácteos.
Enzima convertidora de angiotensina, Receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma	Estos polimorfismos tienen efectos sobre las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina.	La dieta mediterránea tiene un bajo glucémico. Es necesario realizar un programa de actividad física regular.

Algunos ejemplos de algunas variaciones de la información genética que afecta el metabolismo de los sujetos incluyen:

- El polimorfismo 308G/A en la región promotora del factor de necrosis tumoral alfa y la variante de aminoácido K121Q influyen en el desarrollo de insulinoresistencia (13);

- El polimorfismo 866G/A dentro de la región promotora del gen de la proteína de desacoplante UCP2 está asociado con aumento de la oxidación de carbohidratos y reducción de la oxidación de lípidos (14);

- El polimorfismo -1131T/C del gen de la apolipoproteína A5 está asociado con alteraciones de las concentraciones de lípidos plasmáticos después del consumo de una dieta rica en grasas (15);

- El polimorfismo -174G/C del gen de la interleucina 6 está asociado con la capacidad de

mantener el peso corporal bajo después de un régimen dietético de baja energía. Además, la coexistencia del alelo C junto al alelo Ala12Ala de los receptores PPARg2 produce un efecto sinérgico entre ambas variantes genéticas (16).

Un ejemplo de polimorfismo genético asociado a la obesidad es el observado en el gen 3p25 que permite la síntesis de los receptores del proliferador activado de peroxisoma (PPARg). Estos factores de transcripción de los receptores nucleares de esteroides participan en los procesos de diferenciación de adipocitos, metabolismo lipídico y homeostasis glucosa / insulina. Su expresión puede comenzar desde diferentes promotores dependiendo del lugar específico seleccionado. Por lo tanto, es posible tener tres isoformas diferentes de ARN mensajero y de proteínas receptoras: PPARg1 (tejido adiposo,

muscular, hepático y cardíaco), PPARg2 (tejido adiposo) y PPARg3 (tejido adiposo e intestinal) (17-19).

El polimorfismo Pro12A de la isoforma PPARg2 es una mutación puntual que es producto de la sustitución de guanina por citosina en el codón 12 (34 nucleótidos) del exón B del PPARg2. Como consecuencia, la secuencia de aminoácidos cambia la prolina por alanina, dando como resultado la disminución en la actividad biológica del receptor y transcripción menos efectiva de proteínas dependientes de PPARg (17,18). La estimulación del receptor lleva al desarrollo de adipocitos pequeños y significativamente más sensibles a la insulina. Además, existe evidencia de la asociación entre la frecuencia del polimorfismo y aumento de los valores del índice de masa corporal, circunferencia de la cadera, peso corporal, aparición de dislipidemia, hipertensión arterial, trastornos del metabolismo de los carbohidratos, junto al aumento de las concentraciones plasmáticas de leptina y disminución de las concentraciones de adiponectina. También han sido descritas concentraciones séricas más bajas de triglicéridos posprandiales e insulina en sujetos homocigotos delgados (18, 19).

El polimorfismo p.Leu162Val puede producir concentraciones más elevadas de colesterol total, lipoproteína de baja densidad y apolipoproteína B en ayunas (20). La variante c.140 + 5435T>C está asociada con concentraciones más bajas de triglicéridos luego del consumo de una dieta en grasas (60% del valor energético) (21). Por lo tanto, en los sujetos portadores de esta variante, las dietas ricas en grasas no deberían alterar las concentraciones plasmáticas de lípidos comparado con los sujetos portadores de otros polimorfismos.

Dieta, nutrientes y expresión genética

Cada día aparecen más informes que indican que los compuestos químicos naturales de los alimentos afectan la expresión genética. Por ejemplo, la canela, o su extracto acuoso, pueden modificar algunas reacciones metabólicas como resultado de la interacción entre dieta y genes. En Asia, la canela ha sido utilizada durante miles de años para tratar y aliviar la inflamación. También puede mejorar la insulinoresistencia y aumentar la absorción de la glucosa (22, 23). Estudios in vitro utilizando preadipocitos demostraron que el extracto modifica la cantidad y el tamaño de los adipocitos. Asimismo aumenta la expresión de la de proteína PPARg durante

la diferenciación celular. También ha demostrado que aumenta la expresión de PPAR α , PPARg y sus genes diana en el tejido adiposo blanco en estudios animales (24).

Estudios poblacionales han confirmado los efectos de los nutrientes en la dieta sobre la expresión de información genética. Un estudio analizó los efectos potenciales de los carbohidratos sobre un grupo de genes seleccionados en personas con índice de masa corporal entre 26 y 49 Kg/m² y con al menos con tres criterios diagnósticos para síndrome metabólico durante un periodo de 16 semanas (4 semanas del período inicial y 12 semanas de consumo de diferentes tipos de carbohidratos). Al final del estudio todos los pacientes fueron sometidos a biopsia del tejido adiposo en la que se encontró que aquellos sujetos que consumieron dietas con carbohidratos complejos presentaban disminución superior al 20% en el número de adipocitos comparado con los sujetos que consumieron carbohidratos simples que no presentaron cambios (25).

El análisis genético del tejido adiposo confirmó la disminución en la expresión de 71 genes en el grupo que consumió carbohidratos complejos, incluidos los genes asociados a la transducción de las señales de insulina y a la apoptosis. El grupo que consumió la dieta rica en carbohidratos simples presentó aumento de la expresión de 62 genes, incluidos aquellos asociados al estrés oxidativo y procesos inflamatorios (25).

Los ácidos grasos poliinsaturados tienen efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular. Existe evidencia de correlación negativa significativa entre su ingesta y la aparición de cardiopatía isquémica, ya que pueden disminuir las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad. Además, tienen propiedades antiarrítmicas y antiinflamatorias (26,27). Los ácidos grasos poliinsaturados son ligandos naturales de los receptores del PPARg. Estas propiedades cardioprotectoras de ácidos grasos poliinsaturados parecen depender de las acciones de estos receptores y depende de la presencia de alguno de tres polimorfismos presentes: Ala12Ala, Pro12Ala y Pro12Pro.

Se ha descrito relación significativa entre la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y disminución del riesgo de infarto de miocardio en sujetos homocigotos Pro12Ala y Pro12Pro. En el grupo de personas portadoras del alelo Ala12Ala el aumento de la ingesta de estos ácidos grasos no llevo a disminución del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria. Por otra parte, por cada 5% de aumento en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, la cantidad de tejido adiposo

umenta 5,4% en los portadores del polimorfismo Pro12Pro, 6,9% en los sujetos heterocigotos Pro12/Ala y 7,7% en los sujetos homocigoto Ala12Ala. Por lo tanto, el aumento de consumo de estos ácidos grasos no lleva a disminución en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Afortunadamente, el polimorfismo Ala12Ala fue el menos común entre los sujetos seleccionados (28). Otros estudios poblacionales sobre la frecuencia de estos polimorfismos individuales han demostrado una frecuencia de Pro12Ala de 70% – 32%, Pro12Pro entre 56% - 2% y Ala12Ala de 28% - 15% de las personas evaluadas (29, 30).

Conclusiones

Los trastornos metabólicos, incluida la obesidad, resultan de la coexistencia de varios polimorfismos de diferentes genes. Sin embargo, es necesario considerar que estas variantes genéticas

pueden determinar la acumulación de grasa corporal y factores ambientales, como nutrición inadecuada e insuficiente actividad física, también contribuyen a la aparición de obesidad. Diferentes informes indican que dietas con diferentes proporciones de nutrientes básicos pueden tener diferentes consecuencias metabólicas dependiendo del portador de polimorfismos genéticos específicos. Los hallazgos de nutrigenómica / nutrigenética respaldan la interacción entre genoma - dieta y podrían permitir la individualización de estas recomendaciones dietéticas. Su progreso hará que en el futuro los informes científicos pueden ser aplicados en la práctica clínica cotidiana.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Scheja L, Heeren J. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15: 507-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res.* 2013; 18: 12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Oikonomou EK, Antoniadis C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16: 83-99. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Koromina M, Konstantinidou V, Georgaka M, Innocenti F, Patrinos GP. Nutrigenetics and nutrigenomics: ready for clinical use or still a way to go? *Per Med.* 2020; 17: 171-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Zeisel SH. A Conceptual framework for studying and investing in precision nutrition. *Front Genet.* 2019; 10: 200. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: E3570. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Chen Y, Yang X, Wang J, Li Y, Ying D, Yuan H. Weight loss increases all-cause mortality in overweight or obese patients with diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e12075. [[Google Scholar](#)]
8. Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardiometabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 4761-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Hester JM, Wing MR, Li J, Palmer ND, Xu J, Hicks PJ, Roh BH, Norris JM, Wagenknecht LE, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW, Ng MC. Implication of European-derived adiposity loci in African Americans. *Int J Obes (Lond).* 2012; 36: 465-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Zeisel SH. Precision (personalized) nutrition: understanding metabolic heterogeneity. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2020; 11: 71-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Ard JD, Miller G, Kahan S. Nutrition Interventions for Obesity. *Med Clin North Am.* 2016; 100: 1341-56. [[PubMed](#)]
12. ko K, Kim JD, Fukamizu A. Emerging impacts of biological methylation on genetic information. *J Biochem.* 2019; 165: 9-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Li YY. ENPP1 K121Q polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese population: a meta-analysis including 11,855 subjects. *Metabolism.* 2012; 61: 625-33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obes Rev.* 2009; 10: 519-26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9: 258-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Goyenechea E, Dolores Parra M, Alfredo Martínez J. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms. *Br J Nutr.* 2006; 96: 965-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Vallée A, Lecarpentier Y. Crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the canonical WNT/β-Catenin pathway in chronic inflammation and oxidative stress

- during carcinogenesis. *Front Immunol.* 2018; 9: 745. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Waki H, Yamauchi T, Kadowaki T. PPARgamma antagonist as a potential drug for the treatment of obesity and diabetes. *Nihon Rinsho.* 2010; 68: 350-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Mansoori A, Amini M, Kolaheidi F, Seyedrezazadeh E. Obesity and Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2015; 67: 104-18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Ruscica M, Busnelli M, Runfola E, Corsini A, Sirtori CR. Impact of PPAR-Alpha polymorphisms-the case of metabolic disorders and atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 4378. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Chen ES, Mazzotti DR, Furuya TK, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LQ, Burbano RR, Smith Mde A. Association of PPARalpha gene polymorphisms and lipid serum levels in a Brazilian elderly population. *Exp Mol Pathol.* 2010; 88: 197-201. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Di Nardo F, Burattini R, Cogo CE, Faelli E, Ruggeri P. Age-related analysis of insulin resistance, body weight and arterial pressure in the Zucker fatty rat. *Exp Physiol.* 2009; 94: 162-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Shen Y, Honma N, Kobayashi K, Jia LN, Hosono T, Shindo K, Ariga T, Seki T. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One.* 2014; 9: e87894. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang YQ. Improved Insulin Resistance and Lipid Metabolism by Cinnamon Extract through Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *PPAR Res.* 2008; 2008: 581348. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Salsberg SL, Ludwig DS. Putting your genes on a diet: the molecular effects of carbohydrate. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1169-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Anand RG, Alkadri M, Lavie CJ, Milani RV. The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008; 28: 92-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Staprans I, Pan XM, Rapp JH, Feingold KR. The role of dietary oxidized cholesterol and oxidized fatty acids in the development of atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res.* 2005; 49: 1075-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Yu Z, Huang T, Zheng Y, Wang T, Heianza Y, Sun D, Campos H, Qi L. PCSK9 variant, long-chain n-3 PUFAs, and risk of nonfatal myocardial infarction in Costa Rican Hispanics. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105: 1198-203. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Lapice E, Vaccaro O. Interaction between Pro12Ala polymorphism of PPARy2 and diet on adiposity phenotypes. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16: 462. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Latorre P, Varona L, Burgos C, Carrodegua JA, López-Buesa P. O-GlcNAcylation mediates the control of cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase activity via Pgc1α. *PLoS One.* 2017; 12: e0179988. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)



<https://me-gr.com/vL84NV>.

Como citar este artículo: Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Obesidad, nutrición e información genética. *Avan Biomed* 2021; 10: 43-50.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Íleo intestinal secundario a síndrome de Rapunzel (*Intestinal ileus secondary to Rapunzel syndrome*)

Peter Gericke-Brumm¹, Eduardo Reyna-Villasmil²  

¹Servicio de Cirugía General. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España.

²Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 25 de Enero de 2021.

Aceptado: 12 de Junio de 2022.

Publicado online: 18 de Junio de 2022.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(21)10007-CC

Resumen (español)

El síndrome de Rapunzel es una forma rara de tricobezoar caracterizado por una masa de cabello ingerido que se acumula dentro del estómago y se extiende hasta el duodeno y porciones más distales del intestino. Suele aparecer en mujeres jóvenes con trastornos psiquiátricos como tricotilomanía y tricofagia. La presentación clínica varía desde una masa abdominal asintomática hasta obstrucción y perforación gastrointestinal. Los pacientes que presenten signos o síntomas de obstrucción intestinal deben ser examinados minuciosamente. Los estudios por imágenes demuestran la ocupación gástrica por el bezoar. Los tricobezoares grandes sintomáticos deben extirparse quirúrgicamente, preferiblemente mediante laparotomía. El seguimiento psiquiátrico es importante para prevenir la recurrencia y limitar la severidad de esta afección. Se presenta un caso de íleo intestinal secundario al síndrome de Rapunzel.

Palabras clave (español)

Síndrome de Rapunzel; Íleo intestinal, Tricobezoar.

Abstract (english)

Rapunzel syndrome is a rare form of trichobezoar characterized by a mass of ingested hair that collects within stomach and extends into duodenum and more distal portions of the intestine. It usually appears in young women with psychiatric disorders such as trichotillomania and trichophagia. Clinical presentation ranges from an asymptomatic abdominal mass to gastrointestinal obstruction and perforation. Patients with signs or symptoms of intestinal obstruction should be carefully examined. Imaging studies demonstrate gastric occupation by bezoar. Symptomatic large trichobezoars should be removed surgically, preferably by laparotomy. Psychiatric follow-up is important to prevent recurrence and limit the severity of this condition. A case of intestinal ileus secondary to Rapunzel syndrome is presented.

Keywords (english)

Rapunzel syndrome; Intestinal ileus, Trichobezoar.

Introducción

El síndrome de Rapunzel es un trastorno intestinal extremadamente raro causado por tricobezoares (bolas de cabellos) gástricos que se extienden hacia duodeno y yeyuno. El cabello queda atrapado en los pliegues de la mucosa gástrica, eludiendo la peristalsis (1). Este síndrome es más común en mujeres jóvenes, generalmente con trastornos psiquiátricos subyacentes (2). La sintomatología más común es la presencia de masa abdominal, acompañada generalmente de dolor abdominal, pero también puede presentarse con signos y síntomas de perforación, hemorragia y/o obstrucción gastrointestinal (3). Solo existen informes de aproximadamente 100 casos en la literatura mundial (4). Se presenta un caso de íleo intestinal secundario al síndrome de Rapunzel.

Casoclínico

Se trata de paciente femenina de 15 años de edad quien fue llevada a la emergencia por presentar vómitos incoercibles de contenido alimentario de 2 días de evolución acompañado de náuseas, pérdida del apetito y dolor epigástrico de moderada a fuerte intensidad, que se irradiaba a mesogastrio y sensación de plenitud junto a estreñimiento. Los padres referían que la paciente había perdido aproximadamente 5 kilogramos de peso en los últimos dos meses y negaban antecedentes patológicos o quirúrgicos de importancia.

Al examen físico estaba en regulares condiciones generales, afebril, asténica, consciente, irritable y deshidratada con presión arterial de 110/75 mm de Hg, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto y saturación de oxígeno de 98% con aire ambiental. En la exploración física el abdomen estaba distendido con dolor en la zona de epigastrio, en la que se palpó masa de forma globular, firme y palpable cuyos contornos parecían corresponder al estómago. Además, había timpanismo generalizado y ausencia de ruidos hidroaéreos sin signos de irritación peritoneal. Se observaron algunas áreas de alopecia en la región occipital y evidencia de onicofagia.

Las pruebas de laboratorio demostraron aumento del conteo de leucocitos (12.300 cel/mL) junto con neutropenia (82%), hemoglobina de 9 g/dL y hematocrito de 29%. Las pruebas de funcionalismo renal y hepático, perfil de coagulación y electrolitos estaban dentro de límites normales.

En la radiografía abdominal se observó estómago distendido en forma de J con niveles hidroaéreos sugestivos de obstrucción intestinal aguda. La ecografía abdominal encontró estructura ecogénica de aproximadamente 31 centímetros de diámetro con densa sombra acústica posterior que llenaba el estómago casi en su totalidad con márgenes ecogénicos y lisos con una porción presente en intestino causando dilatación intestinal. Las imágenes de tomografía computada demostraron estómago muy dilatado con masa intragástrica ovoide, bien definida, heterogénea, anillos concéntricos comprimidos, sin realce con dilatación pilórica y retención del contenido gástrico que llenaba la cavidad gástrica con borde periférico hiperdenso y extensión hacia el duodeno (figura 1). Estos hallazgos sugerían la posibilidad de síndrome de Rapunzel (tricobezoar gástrico con extensión a duodeno).

La esofagogastroduodenoscopia reveló tricobezoar que cubría la superficie luminal del estómago que se extendía hacia el bulbo que no pudo ser extraída, por lo que la paciente fue programada para laparotomía exploradora. Durante la cirugía se realizó gastrectomía en la que se identificó tricobezoar de aproximadamente 35 centímetros que se extendía hasta 8 centímetros del duodeno. Toda la masa fue extraída con cuidado y en forma conjunta a través de la incisión sin ningún derrame en la cavidad peritoneal (figura 2). También se observaron en las asas intestinales dilatadas, pero sin evidencia de que muestran ulceraciones, gangrena ni partes grandes desprendidas distalmente dentro de las asas intestinales. La gastrostomía fue reparada en dos capas. El resto de las asas intestinales y el colon parecían de calibre normal. En la evaluación postoperatoria, el tricobezoar pesaba 2,900 gramos

Los períodos intraoperatorio y postoperatorio no presentaron incidentes. La paciente fue evaluada por el servicio de psiquiatría, admitiendo sufrir de tricotilomanía seguida de tricofagia. Fue dada de alta a los 4 días con seguimiento ambulatorio regular por los servicios de psicología y psiquiatría.

Discusión

Los bezoares son masas creadas por objetos que no pueden ser digeridas por el sistema gastrointestinal. De acuerdo con el contenido puede ser clasificado en fitobezoar (partículas de alimentos no digeribles como fibras vegetales o frutas), tricobezoar (combinación de cabellos y partículas alimenticias),

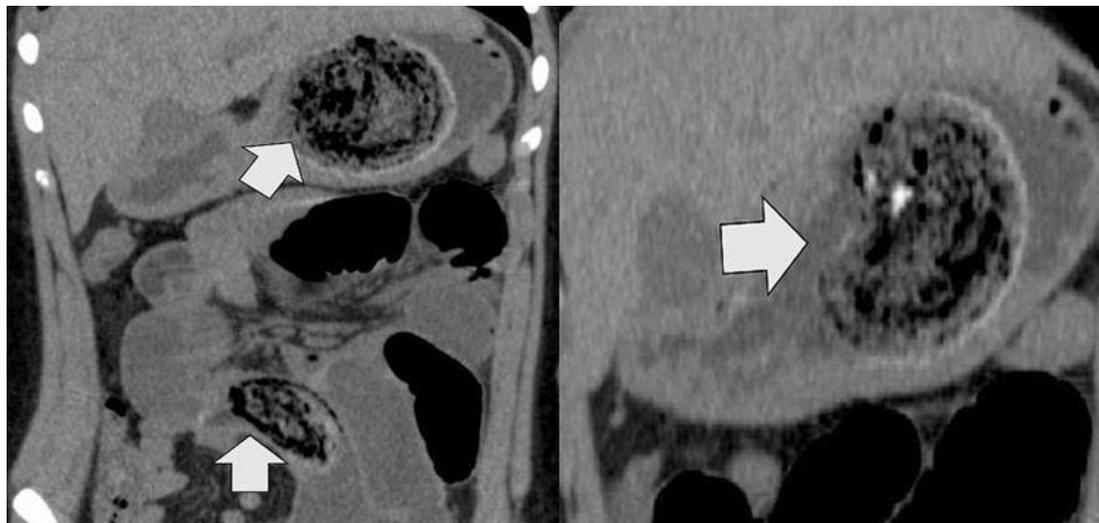


Figura 1. Imágenes de tomografía computada del síndrome de Rapunzel. Las flechas señalan masa intragástrica ovoide, bien definida, heterogénea, con retención del contenido gástrico y extensión hacia el duodeno.

lactobezoar (proteínas lácteas) y farmacobezoar (medicamentos). El fitobezoar es el más conocido y representa aproximadamente 40% de todos los casos (5). El tricobezoar ocurre principalmente en estómago, esófago, intestino delgado, colon y vías biliares. La mayoría de los casos ocurren en mujeres y 80% de los casos aparecen entre 13 y 20 años. En muchas ocasiones puede estar asociados a condiciones psiquiátricas como tricotilomanía (deseo de arrancarse el cabello) y tricofagia (deseo de ingerir cabello) (6).

El síndrome de Rapunzel es causado por mechones de cabello que, debido a su superficie lisa y resbaladiza, escapan a los impulsos peristálticos, quedando retenidos en el estómago, creciendo y extendiéndose hasta secciones intestinales distales. Los cabellos se enredan en una bola y asumen la forma del estómago. Estos tricobezoares son de color marrón debido a la desnaturalización de las proteínas por el ácido estomacal y tienen mal olor debido a descomposición y fermentación de los residuos grasos en los intersticios, lo que también resulta en halitosis (7, 8).

La presentación clínica de los casos de síndrome de Rapunzel depende del tamaño del tricobezoar. En la etapa inicial, la mayoría pasan desapercibidos con ausencia de síntomas o manifestaciones inespecíficas. En etapas tardías son diagnosticados por la palpación de una masa abdominal (signo de Lamerton) con características que sugieren obstrucción intestinal (87% de los casos). A menudo provoca dolor epigástrico (70%), náuseas y vómitos (65%), falta de apetito y pérdida de peso (38%),

estreñimiento o diarrea (32%) mala absorción de oligoelementos y hemorragia gastrointestinal (6%) (9). La presencia de una masa abdominal palpable puede llevar a sospechar de la presencia de tumor maligno, pero deben buscarse elementos que contribuyan al diagnóstico como halitosis o parches de alopecia (6).

Los tricobezoares grandes pueden causar complicaciones severas como anemia por deficiencia de hierro, íleo paralítico, perforación intestinal, úlceras gastroduodenales, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, ictericia obstructiva, síndrome de la arteria mesentérica superior, intususcepción y peritonitis. También existen informes de casos asociados con invaginación intestinal, apendicitis aguda, síndrome nefrótico y obstrucción biliar (10). La mortalidad en pacientes no tratados puede superar el 30% (1).

Las radiografías con contraste y la tomografía computada abdominal pueden mostrar la masa intraluminal en el estómago e intestino proximal con manchas debidas a burbujas de aire entre los cabellos. Además, la tomografía computarizada con contraste puede establecer la extensión del tricobezoar al intestino delgado. Los patrones de gas moteado intralesional o de anillos concéntricos comprimidos puede sugerir el diagnóstico. Sin embargo, la endoscopia superior es la herramienta diagnóstica ideal para confirmar el diagnóstico y revelar los componentes del bezoar (3).

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen pseudoquiste pancreático, pero en estos casos el defecto de llenado es suave y extraluminal al estómago, sin apariencia moteada. Los tumores del



Figura 2. Tricobezoar luego de la extracción después de la cirugía.

estroma gastrointestinal que aparecen como lesión subepitelial en la pared gástrica y margen circunscrito liso con ulceración de la mucosa. El fitobezoar aparece en las imágenes como un defecto intraluminal que no está adherido a la pared intestinal (11).

Las opciones terapéuticas del síndrome de Rapunzel van desde la extirpación endoscópica hasta la extirpación quirúrgica de las masas mayores, que se extienden al intestino delgado (12). Los tricobezoaes pequeños pueden eliminarse mediante endoscopia, pero en las masas mayores la extracción es difícil y riesgosa ya que pueden producirse perforaciones esofágicas. También pueden fragmentarse mediante diversas técnicas: usando dispositivos de biopsia, chorros de agua bajo visión directa, bezotomo (bisturí de diatermia monopolar con aguja), con técnicas láser y terapia enzimática, antes de intentar la extracción quirúrgica (13). Existen informes de casos tratados con estimulantes de la motilidad con regresión parcial del cuadro clínico (4, 5).

La extirpación quirúrgica del tricobezoar es la mejor opción terapéutica y permite la exploración de las porciones más distales del intestino en busca de porciones desprendidas. La tasa de éxito es de 75% para la laparoscopia y de 99% para la laparotomía. No obstante, los riesgos de esta última son mayores y existe el riesgo de siembra peritoneal y contaminación intraabdominal (10).

Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome de Rapunzel tienen trastornos psiquiátricos que involucran tricotilomanía y tricofagia, el tricobezoar solo ocurre en 1% de los pacientes con tricofagia. Diferentes investigaciones indican que 1 de cada 2000 personas sufre de tricotilomanía, y 30% de ellos tienen

tricofagia (1). Algunos otros trastornos psiquiátricos, como trastornos mentales, abuso, pica, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión y anorexia nerviosa, también pueden estar asociados a la aparición de la condición (14). Debido a que la mayoría de los pacientes diagnosticados con el síndrome tienen alteraciones psiquiátricas, problemas emocionales y trastornos alimentarios, la evaluación psiquiátrica es importante en la prevención de recurrencias (3). Aunque no existe consenso en el tratamiento de la tricotilomanía, diferentes investigaciones han sugerido que algunos pacientes pueden responder al tratamiento con clomipramina, quetiapina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (2, 15).

En conclusión el síndrome de Rapunzel es una entidad clínica especialmente común en mujeres jóvenes. Su presentación puede variar desde una masa asintomática hasta perforación gastrointestinal, ya que el tricobezoar puede extenderse desde el esófago hacia abajo hasta la unión ileocecal. El íleo intestinal es una complicación relativamente común en estos casos. El diagnóstico preciso solo es posible mediante imágenes. La extirpación quirúrgica es el método óptimo de tratamiento y la laparotomía es considerada como una excelente opción. Es necesario la evaluación psicológica de los pacientes para evitar recurrencias.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Vellaisamy R, Iyer S, Chandramohan SM, Hari Krishnan S. Rapunzel syndrome with cholangitis and pancreatitis - A rare case report. *Open Med (Wars)*. 2020; 15: 1137-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#).
2. Nettikadan A, Ravi MJ, Shivaprasad M. Recurrent Rapunzel syndrome-A rare tale of a hairy tail. *Int J Surg Case Rep*. 2018; 45: 83 -6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Ozkan AE, Danis N, Altundal M, Sevencan NO, Karatas F, Kayhan B. An unusual cause of anaemia: Rapunzel syndrome, a case report. *J Pak Med Assoc*. 2020; 70: 1269-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Khan S, Khan IA, Ullah K, Khan S, Wang X, Zhu LP, Rehman MU, Chen X, Wang BM. Etiological aspects of intragastric bezoars and its associations to the gastric function implications: A case report and a literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e11320. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Paschos KA, Chatzigeorgiadis A. Pathophysiological and clinical aspects of the diagnosis and treatment of bezoars. *Ann Gastroenterol*. 2019; 32: 224-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, Yamamoto K. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7: 336-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Finale E, Franceschini P, Danesino C, Barbaglia M, Guala A. Rapunzel syndrome: how to orient the diagnosis. *Pediatr Rep*. 2018; 10: 7689. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Kajal P, Bhutani N, Tyagi N, Arya P. Trichobezoar with and without Rapunzel syndrome in paediatric population: A case series from a tertiary care centre of Northern India. *Int J Surg Case Rep*. 2017; 40: 23 - 26. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Kumar M, Maletha M, Bhuddi S, Kumari R. Rapunzel Syndrome in a 3-Year-Old Boy: A Menace too Early to Present. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2020; 25: 112-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. García-Ramírez BE, Nuño-Guzmán CM, Zaragoza-Carrillo RE, Salado-Rentería H, Gómez-Abarca A, Corona JL. Small-Bowel Obstruction Secondary to Ileal Trichobezoar in a Patient with Rapunzel Syndrome. *Case Rep Gastroenterol*. 2018; 12: 559-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Chahine E, Baghdady R, El Kary N, Dirani M, Hayek M, Saikaly E, Chouillard E. Surgical treatment of gastric outlet obstruction from a large trichobezoar: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 57: 183- 5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Gupta A, Mittal D, Srinivas M. Gastric Trichobezoars in Children: Surgical Overview. *Int J Trichology*. 2017; 9: 50-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Hamid M, Chaoui Y, Mountasser M, Sabbah F, Raiss M, Hrora A, Alaoui M, Ahallat M, Chaouch S, Ouazzani H. Giant gastric trichobezoar in a young female with Rapunzel syndrome: case report. *Pan Afr Med J*. 2017; 27: 252. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Gupta A, Kaur J, Wadhwa N. Rapunzel syndrome in a seven year old female. *Turk J Pediatr*. 2017; 59: 598-600. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Obinwa O, Cooper D, Khan F, O'Riordan JM. Rapunzel syndrome is not just a mere surgical problem: A case report and review of current management. *World J Clin Cases*. 2017; 5: 50-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Gericke-Brumm P, Reyna-Villasmil E. Íleo intestinal secundario a síndrome de Rapunzel. *Avan Biomed*. 2021; 10: 50-55



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-qr.com/49V69B>

Pseudoquiste hepático de líquido cefalorraquídeo (*Hepatic pseudocyst of cerebrospinal fluid*)

Peter Gericke-Brumm¹, Eduardo Reyna-Villasmil²  

¹Servicio de Cirugía General. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España.

²Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 09 de Agosto de 2020.

Aceptado: 12 de Junio de 2022.

Publicado online: 18 de Junio de 2022.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(21)10008-CC

Resumen (español)

La derivación ventriculoperitoneal es una de las cirugías realizadas con mayor frecuencia en el tratamiento de la hidrocefalia. La perforación de un órgano abdominal sólido, y posterior desarrollo del pseudoquiste hepático del líquido cefalorraquídeo, es una complicación rara pero importante del procedimiento. Existen factores predisponentes para esta complicación, incluida infección, obstrucción o desplazamiento de la derivación. Sin embargo, la presencia de procesos inflamatorios abdominales es ampliamente aceptada como la hipótesis para la formación del pseudoquiste hepático. La sintomatología más frecuente es dolor, distensión, sensibilidad y tumoración abdominal, por lo que el diagnóstico es difícil debido a que tienen características clínicas y radiológicas similares a otras patologías abdominales. Los síntomas neurológicos sugestivos de disfunción de la derivación ventriculoperitoneal son poco frecuentes y aparecen más tardíamente. La ecografía y tomografía computada de abdomen son los estudios por imágenes de elección para diagnosticar esta condición. El protocolo terapéutico es controversial. El tratamiento estándar, en casos en los que no existe evidencia de infección o reacción inflamatoria peritoneal, es el reposicionamiento del catéter peritoneal. La formación de un pseudoquiste siempre debe considerarse en pacientes con derivación ventriculoperitoneal. Se presenta un caso de pseudoquiste hepático del líquido cefalorraquídeo.

Palabras clave (español)

Pseudoquiste del líquido cefalorraquídeo, Pseudoquiste hepático, Derivación ventriculoperitoneal; Líquido cefalorraquídeo; Complicación.

Abstract (english)

Ventriculoperitoneal shunt is one of the most frequently performed surgeries in the treatment of hydrocephalus. Perforation of a solid abdominal organ, and subsequent development of the hepatic spinal fluid pseudocyst, is a rare but important complication of the procedure. There are predisposing factors for this complication, including infection, obstruction or displacement of the shunt. However, the presence of abdominal inflammatory processes is widely accepted as the hypothesis for the formation of the liver pseudocyst. The most frequent symptomatology is pain, bloating, tenderness, and abdominal mass, making the diagnosis difficult because they have clinical and radiological characteristics similar to other abdominal pathologies. Neurological symptoms suggestive of a ventriculoperitoneal shunt dysfunction are rare and appear later. Ultrasound and computed tomography of the abdomen are the imaging studies of choice to diagnose this condition. Therapeutic protocol is controversial. Standard treatment, in cases where there is no evidence of infection or peritoneal

inflammatory reaction, is repositioning of the peritoneal catheter. Formation of a pseudocyst should always be considered in patients with a ventriculoperitoneal shunt. A case of hepatic pseudocyst of cerebrospinal fluid is presented.

Keywords(english)

Cerebrospinal fluid pseudocyst, Hepatic pseudocyst, Ventriculoperitoneal shunt; Cerebrospinal fluid; Complication.

Introducción

La derivación ventriculoperitoneal (DVP) es la opción más común en la mayoría de los pacientes para aliviar el aumento de la presión intracraneal y para la descompresión de la hidrocefalia, ya que la cavidad peritoneal es considerada el mejor sitio para la absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR) (1). Sin embargo, este procedimiento está asociado a una amplia gama de complicaciones, siendo las más comunes infecciones y obstrucción de la derivación. Las complicaciones graves son relativamente poco frecuentes (2). La perforación de las vísceras huecas, comúnmente el intestino, es bien conocida. No obstante, el pseudoquiste hepático de LCR es una complicación infrecuente (1-3). La presentación clínica inespecífica de esta condición puede causar dificultades diagnósticas y terapéuticas (1). Se presenta un caso de pseudoquiste hepático de líquido cefalorraquídeo.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 10 años de edad quien fue llevada a emergencias por presentar dolor y distensión abdominal progresiva. Los familiares referían antecedentes de colocación de DVP 11 meses antes debido a meningitis bacteriana complicada con hidrocefalia. Negaban antecedentes de neoplasias, enfermedad pancreática o hepática y de revisiones debido al mal funcionamiento de la DVP.

El examen físico inicial reveló temperatura de 37,0 grados C con molestias leves en el cuadrante superior derecho y leve distensión abdominal. El hígado era palpable a 3 - 4 centímetros por debajo del margen costal derecho. Los ruidos hidroaéreos estaban presentes y no había signos de irritación peritoneal. La evaluación del sistema nervioso central estaba dentro de los límites normales con estado mental conservado. Las pupilas eran isométricas, redondas y reactivas a la luz. Los movimientos extraoculares estaban intactos. La exploración cardiaca y pulmonar fueron normales.

Los resultados de las pruebas de ingreso demostraron cuenta blanca 9.900/mm³, hemoglobina

10,5 g/dL, hematocrito, 31,6%, proteína C reactiva 10,20 mg/dL y velocidad de sedimentación globular de 90 mm/h. Los valores de las pruebas de función hepática mostraron elevaciones leves en las concentraciones de alanino-aminotransferasa 63 UI/L (valor normal < 40 UI/L), aspartato-aminotransferasa 55 UI/L (valor normal < 50 UI/L), proteínas totales 6,0 g/dL (valor normal 6,4 - 8,4 g/dL) y albúmina 3,2 g / dL (valor normal 3,4 - 5,2 g/dL). Los valores de fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa y bilirrubina estaban dentro de límites normales. Las pruebas serológicas para enfermedades virales fueron negativas. Los estudios de LCR no mostraron hallazgos anormales y los cultivos fueron negativos.

La radiografía simple del abdomen mostró que la punta de la DVP estaba ubicada en el cuadrante superior derecho del abdomen. La ecografía abdominal reveló tumoración quística, ovalada y bien definida con ecogenicidad interna a lo largo de la superficie sub-capsular hepática con la punta peritoneal de la derivación aparentemente ubicada dentro de la lesión. Las imágenes de tomografía computada abdominal demostraron quiste sub-diafragmático bien definido de 10 × 9 centímetros en la superficie externa sub-capsular con un pequeño reborde de parénquima hepático alrededor de la lesión. El índice de atenuación fue de 14 unidades Hounsfield. La tomografía computada cerebral no mostró cambios en el tamaño de los ventrículos. En vista de los hallazgos se consideró la posibilidad diagnóstica de pseudoquiste de LCR hepático secundario a la migración de la DVP.

La paciente fue sometida a laparoscopia en la que se encontró lesión quística, la cual fue abierta y estaba llena de LCR con la punta de la derivación dentro de esta. Se drenaron aproximadamente 1500 mL. No había evidencia de otras alteraciones en la exploración del resto de la cavidad abdominal. La DVP fue reubicada en la pelvis. La cirugía concluyó sin complicaciones.

Los síntomas remitieron inmediatamente después de la cirugía y los valores de las pruebas hepáticas regresaron a valores normales. La paciente presentó recuperación postoperatoria sin complicaciones y fue dada de alta después de seis días luego de confirmar que no existía evidencia de infección

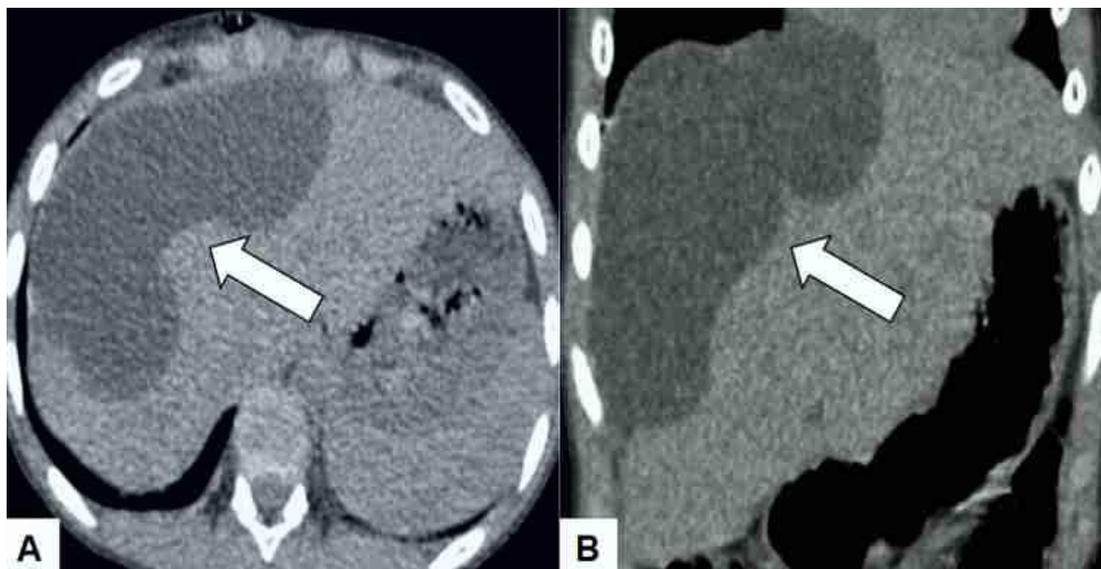


Figura 1. Tomografía computada (A) axial y (B) coronal de hígado. La flecha indica colección intrahepática de líquido cefalorraquídeo.

con 3 cultivos negativos de LCR. No se han observado recurrencias clínicas durante el periodo de seguimiento de 12 meses.

Discusión

La DVP es utilizada como tratamiento de la hidrocefalia secundaria a diferentes etiologías como tumores, meningitis, estenosis acueductal, hidrocefalia congénita, hemorragia intraventricular y trauma (1). La DVP es un cuerpo extraño que puede causar complicaciones abdominales que incluyen ascitis, infección, obstrucción y perforación intestinal, penetración de otras vísceras huecas (vesícula biliar, vagina, vejiga y útero), extrusión a través del ombligo y formación de pseudoquiste y abscesos (4,5).

El pseudoquiste abdominal, también llamado quiste peritoneal, omental o pseudoquiste intraperitoneal, es una complicación poco común pero bien conocida del uso de la DVP. Esta consiste en una colección de LCR en la cavidad peritoneal en donde termina la punta del catéter y está rodeada por una pared de tejido fibroso sin revestimiento epitelial (2,6). La migración de la punta distal de la DVP a través de la cápsula de Glisson (cápsula hepática) con la acumulación resultante de LCR sub-capsular es una complicación rara con una incidencia que varía entre 1% - 3%. (7). El tiempo transcurrido entre la colocación de la DVP y el desarrollo del pseudoquiste abdominal puede ocurrir entre 3 semanas y 10 años (8). La edad al

momento del diagnóstico va de 3 a 58 años, con una edad promedio de 24,4 años y ambos sexos tienen la misma probabilidad de desarrollar la condición (1).

La etiología precisa de la formación del pseudoquiste hepático de LCR es desconocida. Existe evidencia que procesos inflamatorios como peritonitis, reacciones a cuerpos extraños e irritación peritoneal por la exposición continua al LCR pueden desestabilizar la ultraestructura de la cápsula hepática (6). Sin embargo, existen otros factores predisponentes como adherencia peritoneal postquirúrgica, antecedentes de infecciones y tumores del sistema nervioso central, migración distal de la derivación, aumento cuantitativo de las proteínas y malabsorción del LCR y reacciones alérgicas a silicona o óxido de etileno (9). Sin embargo, el factor más importante es la migración de la punta peritoneal de la DVP en el hígado, que causa lesión focal e irritación crónica. La fibrosis y adherencias intraperitoneales también pueden causar irritación mecánica y necrosis que llevan a la lesión hepática (10). La inflamación local disminuye la capacidad de reabsorción de LCR por la superficie peritoneal del hígado, lo que lleva a acumulación y posterior formación de quistes (4). Además, la presión oncótica dentro del quiste aumenta, por lo que el líquido intersticial ingresa y el pseudoquiste aumenta de tamaño (11).

El pseudoquiste hepático de LCR puede ser clasificado como de crecimiento intra-axial o extra-axial. Cuando la colección de líquido se encuentra dentro del parénquima hepático es clasificado como

intra-axial. Por el contrario, cuando no es posible identificar tejido hepático en la pared es denominado extra-axial o sub-capsular (12). Aunque los informes son limitados, el pseudoquiste extra-axial es un poco más común que aquel intra-axial, representando 60% y 40% de los casos reportados, respectivamente (1).

La presentación clínica es inespecífica y puede causar dificultades diagnósticas y terapéuticas. La sintomatología más frecuente es dolor (63%), seguida por distensión (37%), sensibilidad (31%) y tumoración abdominal (29%). Los síntomas neurológicos sugestivos de disfunción de la DVP generalmente aparecen días o semanas después de los síntomas abdominales. Estas son menos frecuentes ya que la reabsorción del LCR disminuye, pero no cesa por completo (7). El diagnóstico preciso es difícil basado exclusivamente en pruebas de laboratorio. Varios pacientes con esta afección muestran valores ligeramente elevados en las pruebas de perfil hepático sin otras alteraciones de laboratorio (13).

La ecografía es el método de diagnóstico por imágenes de elección, debido a que es fácil de realizar, económico y suficiente para establecer las características morfológicas de la lesión (6). Sin embargo, la tomografía computarizada de abdomen proporciona un diagnóstico más preciso. Además, permite descartar patologías como apendicitis, diverticulitis, absceso intraabdominal y obstrucción intestinal (2,14). Para realizar el diagnóstico de pseudoquiste hepático de crecimiento intra-axial, es necesario el uso de imágenes de tomografía computada, ya que el tejido hepático no puede identificarse en la pared periférica por ecografía (4). Las imágenes ecográficas y tomográficas pueden mostrar una gran colección quística, homogénea, llena de líquido y rodeado por un anillo que muestra continuidad con el tejido hepático con el catéter de DVP cerca de la pared. Además, el doble eco del catéter produce el signo del ferrocarril dentro del pseudoquiste (15). La aspiración con aguja fina de la lesión puede ayudar en el diagnóstico (8).

Los diagnósticos diferenciales que deben ser considerados en estos casos incluyen enfermedad metastásica cerebral a través de DVP, quiste mesentérico o epiploico, quiste de duplicación del intestino delgado, seroma, linfocele, teratoma quístico,

tumor quístico de células fusiformes, linfangioma quístico, pseudoquiste pancreático, bilioma, urinoma y absceso abdominal (8, 15). Además, pueden causar problemas en el diagnóstico en lugares donde la hidatidosis hepática es endémica debido a la presentación clínica y apariencia radiológica similares (3).

El protocolo de tratamiento del pseudoquiste hepático de LCR es controversial. El tratamiento estándar en casos sin evidencia de infección o reacción inflamatoria peritoneal es el reposicionamiento de la DVP en la cavidad abdominal, que puede combinarse con drenaje percutáneo o abierto (4). Sin embargo, existen otros enfoques terapéuticos dependiendo de la causa: reposicionamiento de la punta distal en otro espacio no peritoneal (aurícula, espacio pleural o vesícula biliar), laparotomía exploradora con adhesiolisis y reposicionamiento de la punta del catéter en el lado opuesto del abdomen, drenaje laparoscópico y reposicionamiento de la derivación y aspiración de pseudoquiste con extracción o desconexión de derivación (2, 14). El abordaje laparoscópico parece ser efectivo para abrir el quiste hepático con la aspiración de su contenido y el reposicionamiento del catéter de derivación bajo control visual directo (1). Si existe evidencia de infección, es esencial colocar un dispositivo extra-ventricular temporal y administrar antibioticoterapia adecuada (14). La tasa de recurrencia varía entre 7% y 62% a pesar de la reposición de la DVP a otra posición en el abdomen (1).

En conclusión, el pseudoquiste hepático de LCR es una complicación rara y siempre debe considerarse en pacientes con DVP in situ. Aunque se desconoce la fisiopatología precisa, pueden causar sintomatología similar a otras patologías abdominales. El tratamiento es controversial. En aquellos casos sin evidencia de infección o inflamación, el reposicionamiento de la derivación en la cavidad abdominal, junto al drenaje percutáneo o abierto, pueden ser suficientes para su resolución.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Dabdoub CB, Fontoura EA, Santos EA, Romero PC, Diniz CA. Hepatic cerebrospinal fluid pseudocyst: A rare complication of ventriculoperitoneal shunt. *Surg Neurol Int.* 2013; 4: 162. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
2. Arsanious D, Sribnick E. Intrahepatic cerebrospinal fluid pseudocyst: A case report and systematic review. *World*

- Neurosurg. 2019; 125: 111-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
3. Faraj W, Ahmad HH, Mukherji D, Khalife M. Hepatic cerebrospinal fluid pseudocyst mimicking hydatid liver disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2011; 5: 475. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 4. Kaplan M, Ozel SK, Akgun B, Kabez A, Kaplan S. Hepatic pseudocyst as a result of ventriculoperitoneal shunts: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg.* 2007; 43: 501-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 5. Lecklitner ML, Brady MB. Scintigraphic evaluation of cerebrospinal fluid diversionary shunt: complications of the peritoneal limb. *Semin Nucl Med.* 1985; 15: 399-401. [\[PubMed\]](#)
 6. Mobley LW 3rd, Doran SE, Hellbusch LC. Abdominal pseudocyst: predisposing factors and treatment algorithm. *Pediatr Neurosurg.* 2005; 41: 77-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 7. Koide Y, Osako T, Kameda M, Ihoriya H, Yamamoto H, Fujisaki N, Aokage T, Yumoto T, Date I, Naito H, Nakao A. Huge abdominal cerebrospinal fluid pseudocyst following ventriculoperitoneal shunt: a case report. *J Med Case Rep.* 2019; 13: 361. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 8. Raof S, Deng F, Cusack J. Abdomen distended by 31 L of cerebrospinal fluid: a peritoneal pseudocyst around a ventriculoperitoneal shunt. *Lancet.* 2019; 394(10214): 2118. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 9. Hashimoto M, Yokota A, Urasaki E, Tsujigami S, Shimono M. A case of abdominal CSF pseudocyst associated with silicone allergy. *Childs Nerv Syst.* 2004; 20: 761-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 10. Berkmann S, Schreiber V, Khamis A. Recurrent intrahepatic dislocation of ventriculoperitoneal shunt. *Minim Invasive Neurosurg.* 2011; 54: 83-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 11. Chitkara N, Gupta R, Singla SL, Sharma NK. Lower end of ventriculoperitoneal shunt embedding in liver parenchyma. *Neurol India.* 2004; 52: 405. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 12. Eap C, Blauwblomme T, Dupuy L, Bennis S, Faber B, Mireau E, Aldea S, Frileux P, Gaillard S. Migration of a ventriculoperitoneal shunt in the liver: A rare complication. *Neurochirurgie.* 2012; 58: 391-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 13. Hsieh CT, Pai CC, Tsai TH, Chiang YH, Su YH. Hepatic cerebrospinal fluid pseudocyst: a case report and review of the literature. *Neurol India.* 2006; 54: 86-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 14. Coley BD, Shiels WE 2nd, Elton S, Murakami JW, Hogan MJ. Sonographically guided aspiration of cerebrospinal fluid pseudocysts in children and adolescents. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183: 1507-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
 15. Gmeiner M, Wagner H, van Ouwerkerk WJR, Senker W, Holl K, Gruber A. Abdominal pseudocysts and peritoneal catheter revisions: surgical long-term results in pediatric hydrocephalus. *World Neurosurg.* 2018; 111: e912-e920. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)

Como citar este artículo: Gericke-Brumm P, Reyna-Villasmil E. Pseudoquiste hepático de líquido cefalorraquídeo *Avan Biomed.* 2021; 10: 56-60



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://me-gr.com/DB5Pj8>