REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio, UJED

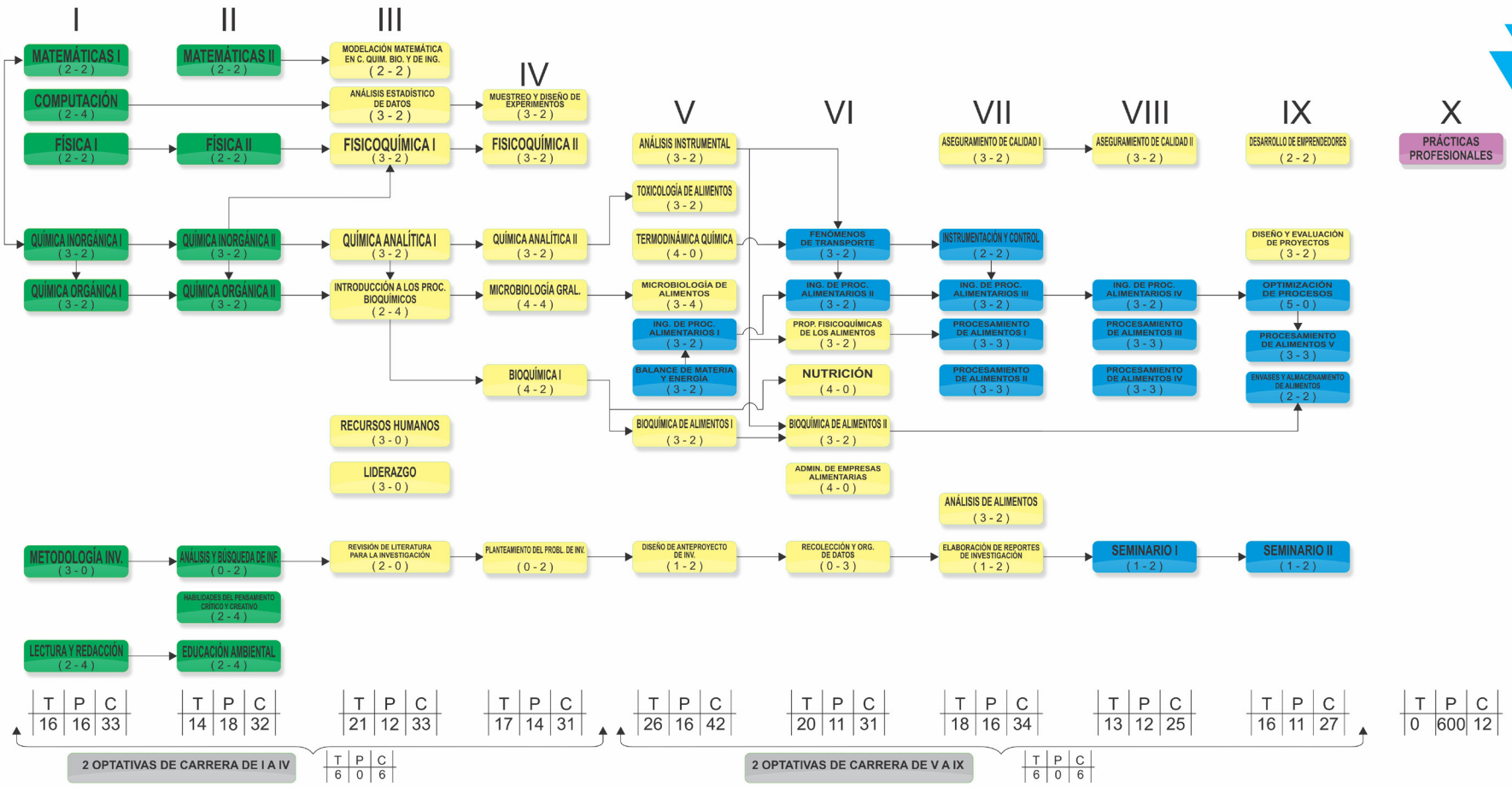
Volumen 2
Número 14
Octubre 2021
ISSN: 2594-1445

UJED
Universidad Juárez del Estado de Durango

INGENIERÍA QUÍMICA EN ALIMENTOS

MAPA CURRICULAR

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UJED



FORMACIÓN INTEGRAL

ARTE CULTURA Y DEPORTE | FORMACIÓN INTELECTUAL | ACTIVIDADES DE VINCULACIÓN | 8 CRÉDITOS. | SERVICIO SOCIAL | 10 CRÉDITOS. | PRACTICAS PROF. 12 CRÉDITOS. EXP. RECEP. 4 CRÉDITOS.

ÁREA BÁSICA | ÁREA DISCIPLINAL | EJERCICIO PROFESIONAL | OPTATIVAS | EJE TRANSVERSAL

REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

CINTILLO LEGAL

Revista Mexicana de Industria y Salud, año 7 No. 14 (mayo - octubre), es una publicación semestral editada por la Universidad Juárez del Estado de Durango a través de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio ubicada en Av. Artículo 123 S/N Colonia Filadelfia Gómez Palacio, Durango. C.P. 35010. Tel (871) 715 8810 ext. 118, www.fcqgp.ujed.mx/remdis, editorremdis@gmail.com, simposiumfcqujed@gmail.com.

Editor responsable: M. C. Mónica Andrea Valdez Solana. Reserva de derechos al uso exclusivo (en trámite), ISSN 2594-1445, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número: Lic. Luis Antonio Montoya Jáquez, Departamento de informática de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio ubicado en Av. Artículo 123 S/N Col. Filadelfia Gómez Palacio, Durango. C.P. 35010, fecha de última actualización 30 de junio de 2021.

Consejo Editorial

Juan Pablo Pardo Vázquez
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

Oscar Flores Herrera
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

Erick Sierra Campos
Biotecnología médica; Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio, UJED

Alfredo Téllez Valencia
Medicina molecular; Facultad de Medicina, Durango, UJED

Claudia Avitia Domínguez
Medicina molecular; Facultad de Medicina, Durango, UJED

Jaime Héctor Gómez Zamudio
Farmacéutica; Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Martha Lucia Lázaro Suárez
Farmacéutica; Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Graciela Castro Escarpulli
Microbiología; Depto. Bacteriología médica, ENCB IPN

Jorge Alberto González Merchand
Microbiología; Dpto. Microbiología Molecular, ENCB IPN

Director editorial
Mónica Andrea Valdez Solana

Asistencia editorial
Francisco Carlos López Márquez
Erick Sierra Campos

Diseño
Luis Antonio Montoya Jáquez

Directorio Institucional

M.A. Rubén Solís Ríos
Rector

M.C. Julio Gerardo Lozoya Vélez
Secretario General

Dr. Jesús Espinosa Flores
Contralor General

Dr. José Othón Huerta Herrera
Subsecretario General Académico

Dr. Juan José Martínez García
Director de la Facultad de Ciencias Químicas GP

Lic. Daisy Virginia Rivas Govea
Secretaria Administrativa

M.C. Verónica Yazmín Mejía García
Secretaria Académica

Dra. Concepción García Luján
Jefa de la División de Estudios de Posgrado e Investigación

Dr. José de Jesús Alba Romero
Coordinador de Investigación

Dr. José Rafael Minjares Fuentes
Coordinador Académico

Contenido

EDITORIAL vi

BIOQUÍMICA **01**

Reposicionamiento de medicamentos para la búsqueda de inhibidores contra la catalasa de Rhodococcus sp **2**
Sierra Campos Erick, Ventura García Erica Karime, Suarez Adame Brenda Anahí, Valdez Solana Mónica Andrea

ALIMENTOS **18**

Capacidad antioxidante, fenoles y antocianinas en harina de maíz (Zea mays L.) **19**
Enríquez Márquez Andrea Guadalupe, Reza-Vargas María del Carmen, Sierra-Campos Erick, Aguilera-Ortíz Miguel

QUÍMICA FARMACÉUTICA Y CLÍNICA **30**

El uso de la biomasa de la cáscara de naranja (Citrus sinensis) para la eliminación de cobalto de aguas contaminadas **31**
Aradillas Andrade Daniel A., Gutiérrez Gómez Paola E., Cárdenas González Juan Fernando, Rodríguez Pérez Adriana, Martínez Juárez Víctor Manuel, Tovar Oviedo Juana, Acosta Rodríguez Ismael. .....

Los exosomas como herramientas diagnósticas y terapéuticas para investigaciones sobre cáncer cervicouterino **37**
González-Pérez Martha Esmeralda, Alcántara-Quintana Luz Eugenia

Principales usos y aplicaciones del gel de Aloe vera (Aloe barbandensis Miller) **47**
Morales-Reyes María Guadalupe, Téllez-López Miguel Ángel, Avalos-Soto Joaquín, Alba-Romero José de Jesús, García-Luján Concepción

Producción de Celulosa Bacteriana a partir de microorganismos aislados de cáscaras de piña **55**
Frías Trejo Génesis Pamela, Pineda Escareño María Guadalupe, Ramírez Moreno Agustina, E. Marszalek Jolanta, Gámez Escobedo Idalia Analí, Meza Velásquez Francisco, Flores Loyola Erika.

CIENCIAS BIOMÉDICAS **64**

Relation between cortisol secretion and gut microbiota composition under psychological stress **65**
Rivera Medina Ilse Lizeth, Lozano Ochoa Iliana Itzel, Muñoz Yáñez Claudia, Guangorena Gómez Janeth Oliva.

Diez años del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales: El sistema epidemiológico de salud bucal en México **79**
Orellana-Centeno José Eduardo, Guerrero Sotelo Roxana Nayeli, Morales-Castillo Verónica

Asociación de *Blastocystis*, dieta con la Relación *Firmicutes/Bacteroidetes* de la microbiota intestinal en sujetos metabólicamente enfermos asintomáticos. **85**
Muñoz Yáñez Claudia, Méndez-Hernández, A., Olivas-Ruelas, G., Martínez-Sandooval, A., Maravilla-Dominguez, M. A., Zavaleta Muñiz, S. A., Guangorena Gómez Janeth Oliva.

MICROBIOLOGÍA **97**

Caracterización funcional de Lactobacillus plantarum y Lactobacillus paraplantarum dos especies estrechamente relacionadas **98**
Reyes Escogido María de Lourdes, Gómez Navarro Claudia Mercedes.

El Microbioma en la coyuntura entre la salud y la enfermedad **107**
Elizalde Rodríguez Itzel., Hernández H Dianareli., Silva-Herzog Eugenia 107

Editorial

Día del Químico y sus grandes exponentes en la Química Mexicana

En la actualidad, el 1° de diciembre en México se celebra el día de los químicos en forma general para cualquier especialidad, ya que son los pilares de la vida contemporánea. Aunque La Facultad de Ciencias Químicas GP de la UJED no realiza estudios en química como una ciencia básica, su comunidad está ligada a ella a través del análisis de metabolitos en los alimentos y de otras muestras biológicas en la clínica y por ello es importante que nuestros estudiantes recuerden y conozcan cada primero de diciembre a los cuatro grandes de la química mexicana. Andrés Manuel del Río, Luis Ernesto Miramontes Cárdenas, Francisco Bolívar Zapata y Mario Molina son los cuatro más grandes exponentes por sus aportes fundamentales para el conocimiento y la ciencia universales. A continuación se da una pequeña semblanza de cada uno;

Andrés Manuel del Río Fernández (1764-1849) fue un científico y naturalista hispano-mexicano que realizó buena parte de su labor docente y de investigación en la Nueva España. Estudió Química Analítica y Metalurgia, y además ingresó en la Escuela de Minería de Almadén, en España.

Luis Ernesto Miramontes Cárdenas (1925-2004), fue investigador cofundador del Instituto de Química, realizando investigación en el área de la química orgánica. Fue profesor de la Facultad de Química de la UNAM, director y profesor de la Escuela de Química de la Universidad Iberoamericana y subdirector de investigación básica del Instituto Mexicano del Petróleo. La obra científica de IQ. Miramontes abarca numerosas publicaciones y cerca de 40 patentes en diferentes áreas, tales como la química orgánica, la química farmacéutica, la petroquímica y la química de contaminantes atmosféricos.

Francisco Bolívar Zapata (1948-), es Doctor en Química por la UNAM. Director fundador del Centro de Investigación sobre Ingeniería Genética y Biotecnología de la UNAM. Fungió como Vicepresidente y Presidente de la Academia Mexicana de Ciencias (AMC). Su trabajo de investigación y desarrollo tecnológico es pionero a nivel internacional en el área de la biología molecular y la biotecnología, en particular en el aislamiento, caracterización y manipulación de genes en microorganismos. Bolívar Zapata participo en la producción de bacterias por técnicas de ingeniería genética de insulina que se utiliza en la diabetes.

José Mario Molina (1943-2020), fue un ingeniero químico, científico, profesor y activista mexicano, destacado por ser uno de los descubridores de las causas del agujero de ozono antártico. Compartió el Premio Nobel de Química de 1995 por su papel dilucidando la amenaza que representan los gases CFC y otros a la capa de ozono de la Tierra. Fue profesor en el Instituto Tecnológico de Massachusetts; profesor e investigador de la Universidad Nacional Autónoma de México; de la Universidad de California, Irvine y del Laboratorio de Propulsión a Chorro del Instituto Tecnológico de California (CALTECH). En México, presidió desde 2005 un centro de investigación y promoción de políticas públicas que lleva su nombre, donde se realizan estudios estratégicos sobre energía y medio ambiente, particularmente en los campos de cambio climático y calidad del aire.

A pesar de los extraordinarios avances que realizaron estos investigadores en diversos campos de la química. Es necesario continuar formando recursos humanos de alto nivel que continúen la labor de estos grandes exponentes de la química mexicana y para ello nuestra comunidad universitaria trabaja todos los días con esfuerzo, pasión y compromiso. Por último, en este volumen de REMDIS se publican excelentes trabajos originales y de revisión que fortalecen de alguna manera la química en nuestro país.

M. en C. Mónica Andrea Valdez Solana

Profesora de la Facultad y Editora Jefe de REMDIS

Universidad Juárez del Estado de Durango

Facultad de Ciencias Químicas

Gómez Palacio

MISIÓN

Formar personas competentes en el área de ciencias químicas, con sentido humano, científico y social que propicien el bienestar regional, estatal y nacional.

VISIÓN

Ser una facultad adaptable a las circunstancias nacionales y globales ofreciendo programas educativos de calidad, con personal docente y administrativo competente a través de la actualización dinámica en un ambiente armónico

BIOQUÍMICA

(Bioenergética, proteínas, metabolismo, productos bioactivos)

"Una cabeza sin memoria es comouna plaza sin guarnición"
Napoleón Bonaparte (1769-1821): emperador de Francia.

Reposicionamiento de medicamentos para la búsqueda de inhibidores contra la catalasa de *Rhodococcus sp*.

[1*] Sierra Campos Erick, [1]Ventura García Erica Karime, [1]Suarez Adame Brenda Anahí, [1]Valdez Solana Mónica Andrea.

[1]Laboratorio A de Investigación. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango Campus Gómez Palacio. Av. artículo 123 S/N Col. Filadelfia Gómez Palacio, Dgo. C.P 35010. México.

*Email: ericksier@ujed.mx

RESUMEN

Se elaboró un modelo tridimensional de la catalasa de *Rhodococcus jostii* mediante modelado molecular por homología empleando como templado la estructura cristalográfica de *Micrococcus lysodelkticu*. Se desarrolló una búsqueda virtual con el servidor DRDOCK que contiene una quimioteca de 2016 fármacos contra la catalasa de *R. jostii.* Un total de 806 compuestos presentaron una posible unión con la estructura de la catalasa. Se seleccionaron 10 compuestos con las mejores energías de unión y se realizó la simulación dinámica que confirmo la estabilidad del complejo proteína-ligando. Los fármacos Pranlukast, Irinotecan, ergotamina y ketanserina fueron los compuestos que mejor afinidad de unión tuvieron con la proteína mediante interacciones de puente de hidrogeno e hidrofóbicas. Este estudio mostró que diversos fármacos desarrollados para el tratamiento de diversas patologías pueden usarse más ampliamente en el tratamiento de infecciones bacterianas por Rhodococcus. Sin embargo, se requieren evidencia experimental que valide el potencial inhibitorio de estos compuestos sobre la enzima y la bacteria.

PALABRAS CLAVE

Rhodococcus, catalasa, inhibidoes, bioinformática.

ABSTRACT

A three-dimensional model of the catalase of *Rhodococcus jostii* was made by molecular homology modeling using the crystallographic structure of *Micrococcus lysodelkticu* as a template. A virtual search was performed with the DRDOCK server that contains a library of 2016 drugs against *R. jostii* catalase. A total of 806 compounds showed a possible binding to the catalase structure. 10 compounds with the best binding energies were selected and dynamic simulation was performed to confirm the stability of the protein-ligand complex. The drugs Pranlukast, Irinotecan, ergotamine and ketanserin were the compounds that had the best binding affinity with the protein through hydrophobic and hydrogen bridging interactions. This study showed that various drugs developed for the treatment of various pathologies can be used more widely in the treatment of bacterial Rhodococcus infections. However, experimental evidence is required to validate the inhibitory potential of these compounds on the enzyme and the bacteria.

KEYWORDS

Catalase, inhibitors, bioinformatics

INTRODUCCIÓN

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se forma continuamente por la autooxidación de las enzimas redox en las células aeróbicas, y también ingresa desde el medio ambiente, donde puede generarse tanto por procesos químicos como por las acciones deliberadas de organismos competidores. Debido a que el H_2O_2 es sumamente tóxico, las bacterias elaboran enzimas para su eliminación y mantener su concentración intracelular en niveles nanomolares (Mishra y cols., 2012).

Rhodococcus es una bacteria gram positiva intracelular facultativa. Es un organismo aeróbico. Como sugiere su nombre (rhodo = rojo y coccus = bacteria redonda) a veces tiene forma de cocoide. Sin embargo, el organismo es pleomórfico. Dependiendo de los nutrientes y el entorno de crecimiento, también puede aparecer en forma bacilar con una variedad de formas, desde filamentos curvos y largos hasta ramificados y cortos.

Rhodococcus incluye los siguientes patógenos humanos: *R. equi*, *R. erythropolis*, *R. gordoniae*, *R. fascians* (*R. luteus*) y *R. rhodochrous* (complejo). La mayoría de las infecciones humanas causadas por Rhodococcus se han identificado como *R. equi* y gran parte de la literatura analiza este organismo. Asimismo, la mayor parte de la información de este recurso se centra en *R. equi*. Aproximadamente del 10 al 15% de las infecciones notificadas causadas por *R. equi* se han producido en individuos inmunocomprometidos, aunque un artículo reciente indica una tasa de hasta el 40% (Daza JL y cols., 2017; Drancourrt M et al., 1992).

La resistencia a los antimicrobianos se está convirtiendo en uno de los problemas de salud humana más importantes. Como en la mayoría de los organismos, la resistencia puede desarrollarse en Rhodococcus; sin embargo, los patrones de resistencia no se han identificado definitivamente.

El desarrollo de tratamientos basados en la generación de estrés oxidativo con el objetivo de romper las defensas redox de patógenos bacterianos es una estrategia importante que ha ganado interés en los últimos años. Este enfoque permite la identificación de antimicrobianos con potencial de reutilización que podrían ser parte de quimioterapias combinatorias diseñadas para tratar infecciones causadas por patógenos bacterianos multirresistentes. Además, ha habido avances importantes en la identificación de nuevos metabolitos secundarios bacterianos y vegetales que pueden generar estrés oxidativo como parte de su mecanismo de acción antibacteriano (Mourenza Á y cols., 2020).

R. equi posee mecanismos de defensa antioxidantes para protegerlo de los metabolitos reactivos del oxígeno como el H_2O_2 generado durante el estallido respiratorio de las células fagocíticas. Estos mecanismos de defensa incluyen enzimas como la catalasa, que desintoxican el H_2O_2. Recientemente, un análisis de la secuencia del genoma de *R. equi* reveló la presencia de cuatro genes de catalasa potenciales (von Bargen K y Haas A, 2009). Además, se construyeron mutantes deficientes en ΔkatA, ΔkatB, ΔkatC y ΔkatD para estudiar la capacidad de *R. equi* para sobrevivir a la exposición a H_2O_2 *in vitro* y dentro de macrófagos peritoneales de ratón. Los resultados mostraron que ΔkatA y, en menor grado, ΔkatC, se vieron afectados por 80 mM H_2O_2. Además, la deleción de katA parece afectar significativamente la capacidad de *R. equi* para sobrevivir dentro de los macrófagos murinos. Finalmente investigamos la expresión de las cuatro catalasas en respuesta a ensayos de H_2O_2 con una técnica de PCR en tiempo real. Los resultados mostraron que katA se sobreexpresa 367,9 veces (± 122,6) en respuesta a la exposición a 50 mM de H_2O_2 añadido en la fase estacionaria, y 3,11 veces (± 0,59) cuando el tratamiento se administró en la fase exponencial. En bacterias no tratadas, katB, katC y katD se sobreexpresaron de 4,3 a 17,5 veces en la fase estacionaria en comparación con la exponencial. Tomados en conjunto, los resultados demostraron que KatA es la principal catalasa involucrada en la capacidad de resistencia extrema de *R. equi* al H_2O_2 (Bidaud P y cols., 2012). Por tanto, la catalasa de *R. equi* es una blanco farmacológico que podría ser empleado para el desarrollo de nuevos compuestos farmacológicos con propiedades antimicrobianas.

Un gran problema de la industria biofarmacéutica es que la producción de nuevos fármacos no se ha mantenido al ritmo de los enormes incrementos en el gasto en investigación y desarrollo farmacéutico. Esta brecha en productividad existe a pesar de que las compañías farmacéuticas han invertido grandes cantidades de dinero en nuevas tecnologías que supuestamente ayudarían a crear nuevos medicamentos, tales como el diseño de fármacos basado en estructura, química combinatoria, cribado de alto rendimiento (CAR) y genómica, que se vendieron con la promesa de mejorar la productividad. Por ejemplo, mucho se invirtió en la idea de que la tecnología CAR traería mejoras de 20 veces en

el rendimiento. Se han invertido más de 100 millones de dólares hasta la fecha en esta tecnología, pero hasta ahora, ha producido pocos productos (Ashburn y Thor, 2004).

Este problema de productividad, junto con la presión mundial sobre los precios, y los cada vez mayores obstáculos normativos, ha obligado a muchos desarrolladores de fármacos a ser más creativos para encontrar nuevos usos y mejores versiones de los medicamentos existentes. La razón detrás del reposicionamiento es que el descubrimiento de nuevos medicamentos (*de novo*) es un proceso largo y costoso, mientras que los medicamentos ya aprobados tienen más probabilidades de ser reutilizados para otra indicación terapéutica. Aunque el número de estudios clínicos requeridos para reutilizar estas drogas pareciera ser menor, el solicitante debe realizar ensayos clínicos con respecto de la eficacia (por ejemplo, para la nueva indicación) y, a veces también por seguridad (por ejemplo, cuando las dosis son superiores a las aprobadas para la indicación original). La carga financiera que recae sobre el solicitante, excede el rango del millón de dólares. Existe una urgencia cada vez mayor por encontrar nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas graves y el cáncer que están desarrollando rápidamente resistencia a medicamentos que antes eran eficaces. Un enfoque para abordar esta necesidad es a través de la reutilización de medicamentos, que se refiere al descubrimiento de nuevas actividades útiles para los medicamentos "antiguos" usados clínicamente mediante la detección de los objetivos de la enfermedad relevantes. Una gran cantidad de fármacos potenciales que, por diversas razones, no han logrado avanzar al uso clínico y comercial, pueden agregarse a los candidatos disponibles para tales fines. La aplicación de nuevas técnicas y metodología desarrollada a través del impresionante progreso logrado en la investigación multidisciplinaria relacionada con productos naturales en los últimos años debería ayudar sustancialmente a acelerar el proceso de descubrimiento y desarrollo. Esta revisión describe brevemente algunos de estos desarrollos aplicados a varios ejemplos de productos naturales seleccionados, que también pueden incluir avances en la síntesis química de derivados con actividades biológicas extendidas (Cragg y cols., 2014).

El DRDOCK es un servidor de acoplamiento de reutilización de fármacos con muestreo de conformación y reclasificación de pose: perfeccionado por dinámica molecular (MD) y modelos estadísticos, que integra simulaciones de acoplamiento molecular pequeño y MD para la detección automática de fármacos aprobados por la FDA de 2016 en comparación con la proteína diana en formato pdb enviado por el usuario. Los medicamentos se clasifican mediante un esquema de clasificación de medicamentos novedoso que utiliza puntuaciones de log-odds (LOD), derivadas de distribuciones de características de los ligandos y señuelos verdaderos (Tsai e Yang, 2021).

En base a todo lo anterior, este estudio tiene como objetivo valorar la utilidad del servidor DRDOCK para la búsqueda de fármacos con la capacidad de actuar como potenciales inhibidores de la catalasa de Rhodococcus.

MATERIALES Y MÉTODOS

El modelo 3D para la catalasa de R. se desarrolló con SWISS-MODEL (http://swissmodel.expasy.org) es un servidor para el modelado comparativo automatizado de estructuras de proteínas tridimensionales (3D).

La validación del modelo generado en SWISS-MODEL se realizó con Yasara Minimization server (Krieger y cols., 2009). http://www.yasara.org/minimizationserver.htm y su calidad con PROCHECK-DOE LAB-SAVES v6.0 (https://saves.mbi.ucla.edu/).

Los elementos de estructura secundaria fueron determinados con el servidor en línea CFSSP (https://www.biogem.org/tool/chou-fasman/index.php).

La búsqueda de ligandos (fármacos), modelado molecular y dinámica molecular con el modelo 3D de catalasa de *R. jostii* se realizó con el servidor en línea DRDOCK (https://dyn.life.nthu.edu.tw/drdock/) (Tsai e Yang, 2021).

Las interacciones de cada modelado molecular fueron determinadas con PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler). https://plip.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las catalasas son enzimas antioxidantes que catalizan la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, y son una de las enzimas más antiguas que se han estudiado bioquímicamente. La primera estructura cristalina de una catalasa apareció en el año 1980 y reveló la naturaleza tetramérica de la enzima y la presencia de canales que acceden al hemo del sitio activo

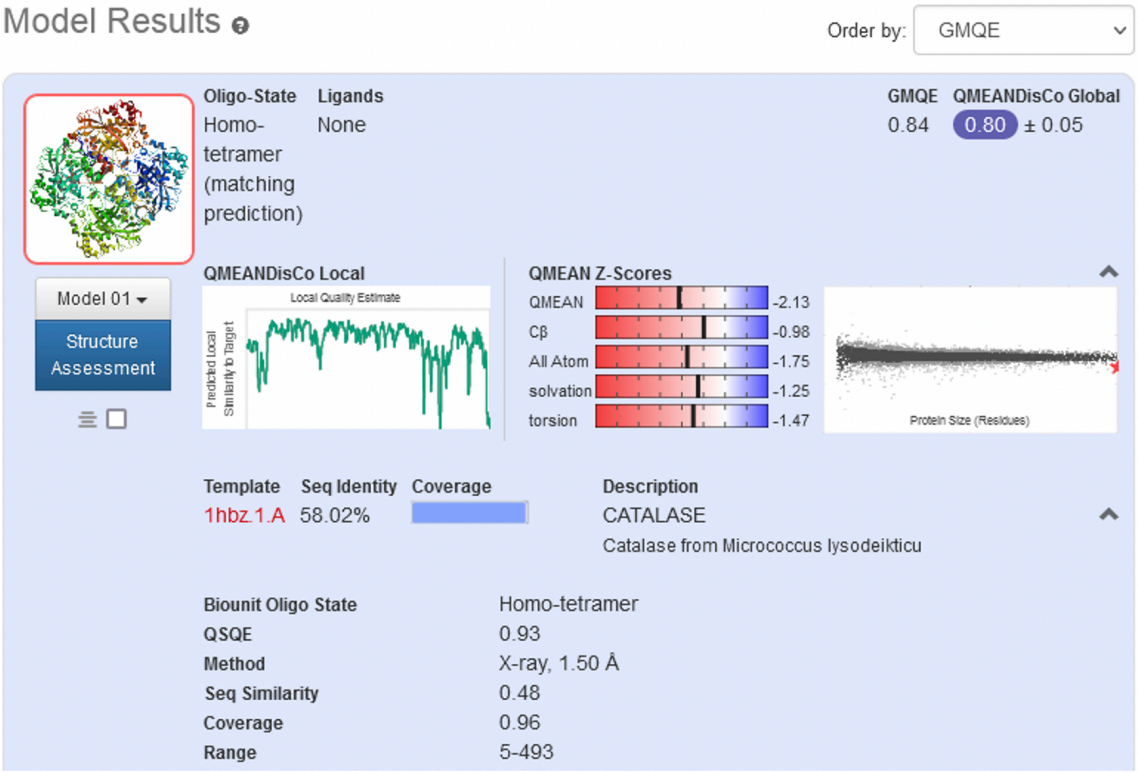


Figura 1. Parámetros de calidad del modelo de la catalasa de *R. jostii*.

profundamente enterrado. Una característica interesante de la estructura tetramérica es el entrelazamiento característico o intercambio de brazos de las subunidades (Chelikani y cols., 2005).

El modelado de homología es uno de los métodos utilizados para el modelado de estructuras in silico de proteínas, siempre que la estructura de la secuencia homóloga se haya resuelto mediante cristalografía de rayos X o resonancia magnética nuclear (RMN). Dado que la estructura de catalasa de *Rhodococcus jostii* aún no se ha resuelto, se buscaron sus secuencias homólogas utilizando Blastp contra Protein Data Bank para construir su modelo 3D. Por tanto, se desarrolló un modelo por homología con la secuencia de *Rhodococcus jostii* (UniProtKB-Q0S8N6) empleando el programa en línea SwissModel. Después de realizar la búsqueda del mejor templado se realizó un modelo tridimensional basado en la estructura de la catalasa de *Micrococcus lysodeikticu* (Figura 1). Los resultados mostraron varios homólogos de la secuencia CAT de *R. jostii*, pero se seleccionó la CAT de *Micrococcus lysodeikticu* (ID de PDB: 1HBZ) como plantilla basándose en su mayor identidad de secuencia, cobertura y valor e inferior. El modelo presento los siguientes parámetros de calidad; GMQE = 0.84 y QMEAN = -2.13. Para mejorar la estructura modelada, se minimizó la energía usando el servidor YASARA (Krieger y cols., 2006). Además, con el servidor PROCHECK se determinó que el modelo es de buena calidad debido a que el 90% de los residuos están en regiones más favorables de la gráfica de Ramachandran.

La catalasa (EC 1.11.1.6) es una enzima tetramérica que consta de cuatro subunidades idénticas, dispuestas tetraédricamente, de 60 kDa cada una de las cuales contiene en su centro activo un grupo hemo y NADPH (Figura 2).

El monómero de catalasa de *R. jostii* consta de una cadena polipeptídica de 489 aminoácidos. Cada monómero tiene cuatro dominios. El primer dominio está formado por los 75 residuos amino-terminales. Estos forman un brazo con dos hélices a y un gran bucle que se extiende desde la subunidad globular. El segundo dominio es el más grande que contiene el grupo hemo. Está compuesto por los residuos 9 a 392 y puede clasificarse como un dominio de tipo a + b. Incluye un barril B, varios segmentos helicoidales de tres a cuatro vueltas cada uno y varios bucles. El barril B consta de dos hojas B antiparalelas de cuatro hilos que se retuercen para formar una superficie cilíndrica cerrada. El tercer dominio consta de los residuos 321-436 y se denomina dominio de envoltura. Carece de una estructura secundaria discernible a excepción de dos hélices, la más grande de las cuales (la hélice esencial) contiene el ligando fenólico hemo, Tyr338. La porción

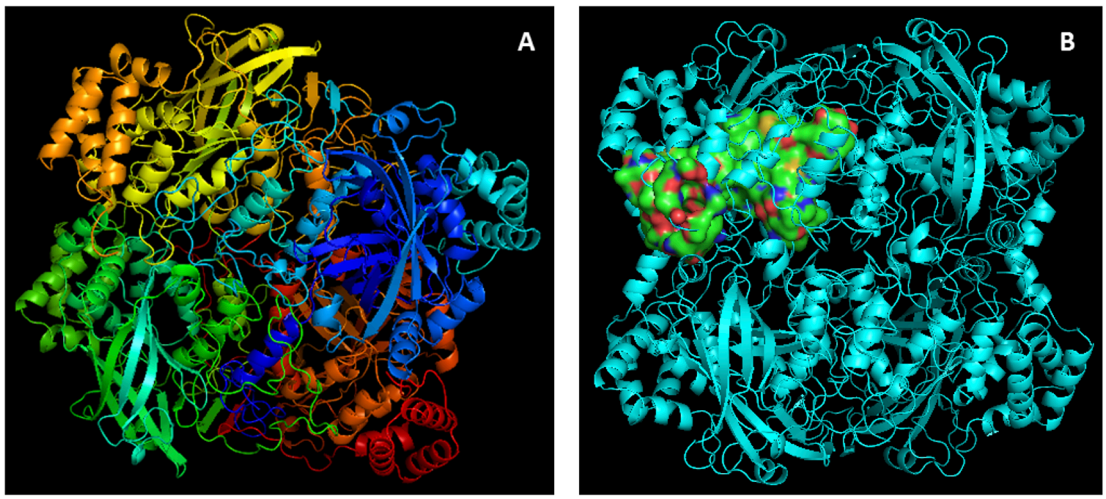


Figura 2. A) Modelo tridimensional de la catalasa de *Rhodococcus jostii*. B) El área de superficie (verde) indica el sitio de reconocimiento a potenciales drogas en la catalasa de *R. jostii* de acuerdo al servidor DoGSiteScorer de ProteinsPlus (volumen A^3 = 2028.14; superficie A^2 = 1665.14 y DrugScore = 0.81).

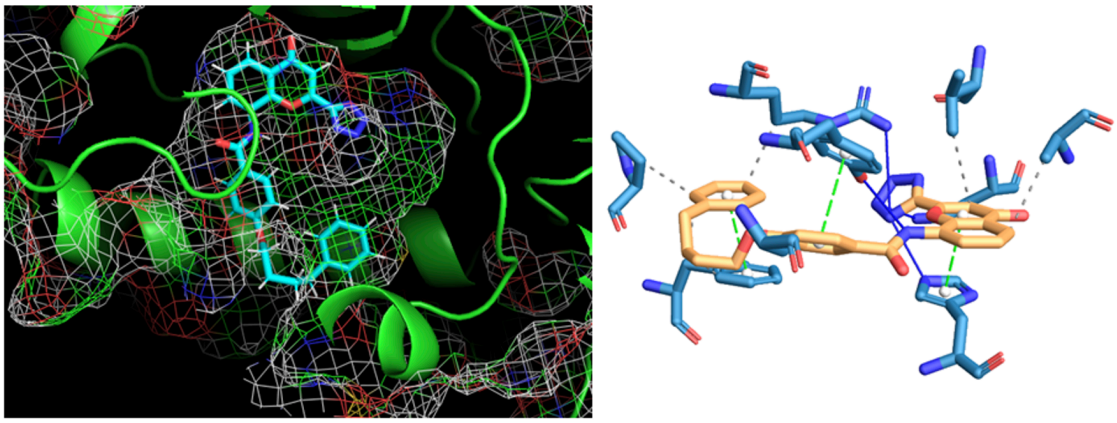


Figura 3. Representación en malla de la cavidad donde se une el Pranlukast (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno; línea verde punteada es Pi-stacking.

carboxilo-terminal de la molécula contiene los residuos 389 a 489 y está plegada en un dominio de cuatro hélices similar a los pliegues de globina. Junto con tres hélices a del dominio que contiene hemo, estas hélices forman una superficie de la enzima. Además, dos residuos importantes del sitio activo son His56 y Asn128.

La catalasa tiene dos actividades enzimáticas dependiendo de la concentración de H_2O_2. Si la concentración de H_2O_2 es alta, la catalasa actúa catalíticamente, es decir, elimina el H_2O_2 formando H_2O y O_2 (reacción catalítica). Sin embargo, a baja concentración de H_2O_2 y en presencia de un donante de hidrógeno adecuado como etanol, metanol, fenol y otros, la catalasa actúa de forma peroxídica, eliminando el H_2O_2, pero oxidando su sustrato (reacción peroxidatica).

Se empleó un enfoque de modelado molecular y diseño de drogas basado en estructura. Por tanto, se realizó un barrido de las drogas de una lista de fármacos aprobados por la FDA. La quimioteca de fármacos de la plataforma DRDOCK está compuesta por 2016 moléculas y estas fueron modeladas en la subunidad A de la catalasa de *R. jostii*. En la tabla 1 se muestra los 10 principales fármacos que presentaron las mejores energías de unión mediante el modelado molecular. Es interesante mencionar que el residuo His49A interactuó con 4 ligandos (Pranlukast, Ketanserina, Bendazol y Ácido gálico) y los residuos Pro131A y Phe134A también interactúan con 4 compuestos (Planlukast, Ketanserina, Darifenacin y Selexipag).

REMDIS Vol. 2, No. 14. Octubre 2021 ISSN: 2594-1445

Tabla 1. Compuestos seleccionados de la quimioteca de fármacos aprobados por la FDA de la plataforma DRDOCK

Ligandos	Afinidad de unión (kcal/mol)	Residuos de aminoácidos de Cat que forman puentes de hidrógeno	Interacciones electrostáticas / hidrofóbicas
Pranlukast	-12.5	HIS49A, ASN121A, ARG327A, TYR331A	ALA106A, VAL119A, PRO131A, PHE134A, ARG327A, ALA334A, HIS49A†, PHE134A†, TYR331A†
Irinotecan	-10.5	ASN115A, SER312A,	ASN115A, LYS344A, GLU345A, PRO351A, THR360A, HIS368A, PRO370A
Ergotamina	-10.1	TYR188A, HIS278A, THR421A	TYR188A, PHE267A, VAL275A, PRO277A, GLN418A, THR421A, HIS278A*.
Ketanserina	-10.0	GLN47A, SER330A, TYR331A, HIS335A	ARG46A, HIS49A, ALA106A, VAL119A, PRO131A, PHE134A, TYR331A
D-butaclamol	-9.6	GLN235A	ALA53A, TRP239A, PRO295A, TYR298A, ILE302A
Darifenacin	-9.7	GLN47A	PRO131A, PHE134A, GLN135A, ARG327A, TYR331A, ALA334A
Glycyrrhizic acid	-9.5	TRP396A, TYR397A, THR398A, ASP399A, THR408A	PRO320A, LYS322A, LEU325A, TRP396A
Selexipag	-9.1	ARG46A, PRO48A, HIS335A	PRO131A, PHE134A, ARG327A, PHE329A, ALA334A
Bendazol	-8.6	PRO48A, HIS335A	HIS49A, ALA106A, PHE307A, ALA334A, TYR331A†, ARG46A‡
Ácido gálico	-7.3	HIS49A, ARG85A, SER87A, PHE307A	PHE307A, TYR331A, ARG46A*, HIS335A*, ARG338A*

* forma puente salino. † Pi-stacking; ‡ interacción catión-Pi

El Pranlukast fue el compuesto con la mejor energía de unión de -12.5 kcal/mol y este compuesto interactúa con los residuos His49A, Asn121A, Arg327A y Tyr331A a través de puentes de hidrogeno. Además, el Pranlukast mostro interacciones electrostáticas e hidrofóbicas con los residuos Ala106A, Val119A, Pro131A, Phe134A, Arg327A, Ala 334A y apilado Pi con His49A, Phe134A, tyr331A. Por último, la simulación de dinámica molecular mostro que la unión de Pranlukast a la catalasa de *R. jostii* fue estable durante el tiempo de corrida (100 ns).

El uso farmacológico del Pranlukast es que actúa como un antagonista del receptor de leucotrieno para el tratamiento de rinitis alérgica y síntomas de asma (Matsuse H y cols., 2014). Recientemente, se reportó que el Pranlukast es un antogonista de una proteína de superficie que forma heterodimeros con las integrinas (CD49f) que reduce la población de las células de cáncer de mama triple-negativo (Velázquez-Quesada y cols., 2020). Por tanto, este compuesto puede reducir la migración, invasión y potencial metastásico de las células de cáncer.

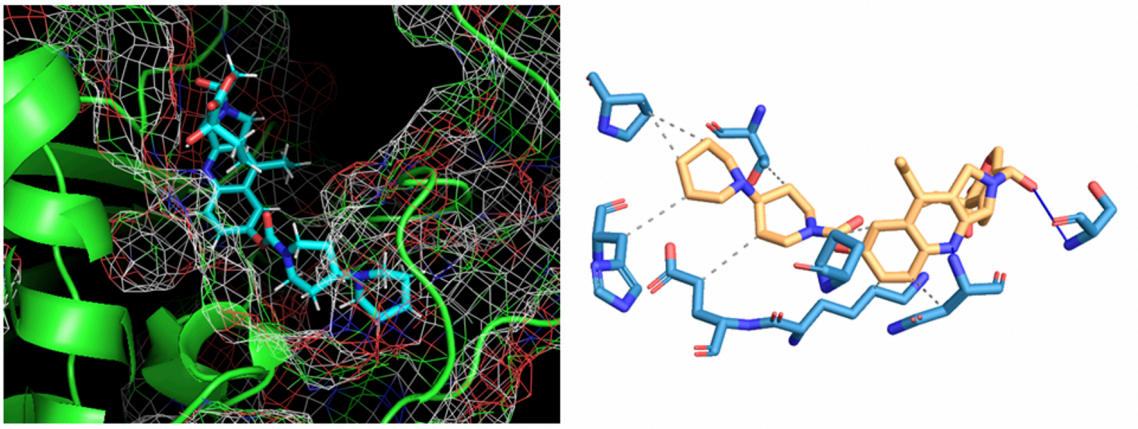


Figura 4. Representación en malla de la cavidad donde se une el Irinotecan (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno.

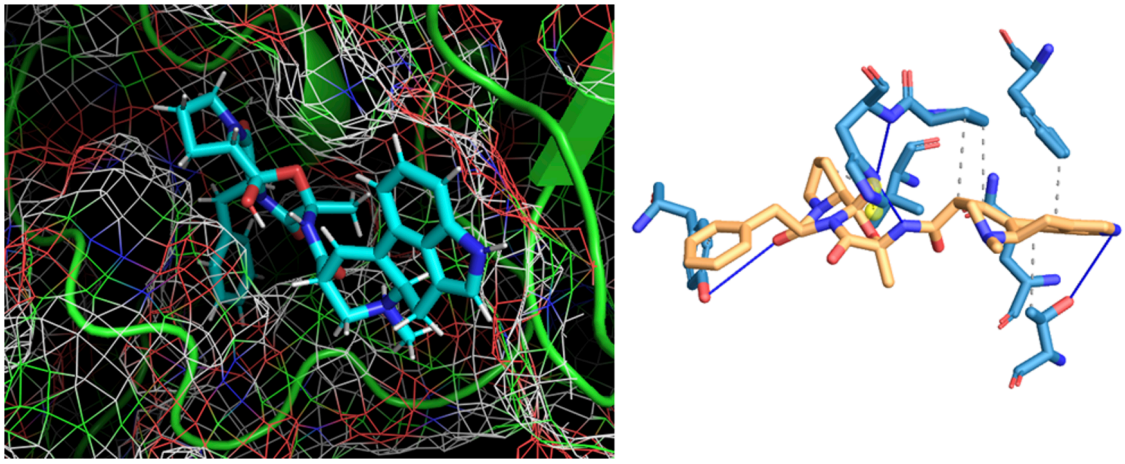


Figura 5. Representación en malla de la cavidad donde se une ergotamina (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno.

El segundo fármaco que mejor se une a la estructura de la catalasa fue el Irinotecan de acuerdo con el modelado molecular. Este compuesto interactúa con los residuos Asn115A, Ser312A a través de puentes de hidrogeno y con Asn115A, Lys344A, Glu345A, Pro351A, Thr360A, His368A, Pro370A mediante interacciones electrostáticas e hidrofóbicas.

El Irinotecan (CPT-II) es un derivado semisintetico del camptotecina y ejerce su actividad antitumoral al unirse a la topoisomerasa I (Wiseman y Markham, 1996). Desde su introducción clínica en 1998, el irinotecan ha sido ampliamente empleado en el tratamiento de tumores. Este compuesto tiene un metabolismo complejo que incluye la hidrolización por carboxiesterasas a su metabolito activo SN-38, el cual es de 100 a 1000 veces más activo comparado con el irinotecan. Además, diversas enzimas de la fase I y II que incluyen al citocromo P450 3A4 y uridina difosfato glucoronosiltransferasa 1A (de Man, FM y cols., 2018).

La ergotamina también se une a la catalasa de *R. jostii* con alta afinidad (-10.1 kcal/mol) mediante puentes de hidrogeno con Tyr188A, His278A y thr421A. Además, este fármaco realiza interacciones electrostáticas e hidrofóbicas con Tyr188A, Phe267A, Val275A, Pro227A, Gln418A, Thr421A e His278A.

La ergotamina es un alcaloide natural del cornezuelo de centeno con propiedades vasoconstrictoras y analgésicas. La ergotamina se une y activa selectivamente los receptores 1D de serotonina (5-HT) ubicados en los vasos sanguíneos intracraneales, incluidos los de las anastomosis arteriovenosas, lo que produce vasoconstricción y reduce el flujo

REMDIS Vol. 2, No. 14. Octubre 2021 ISSN: 2594-1445

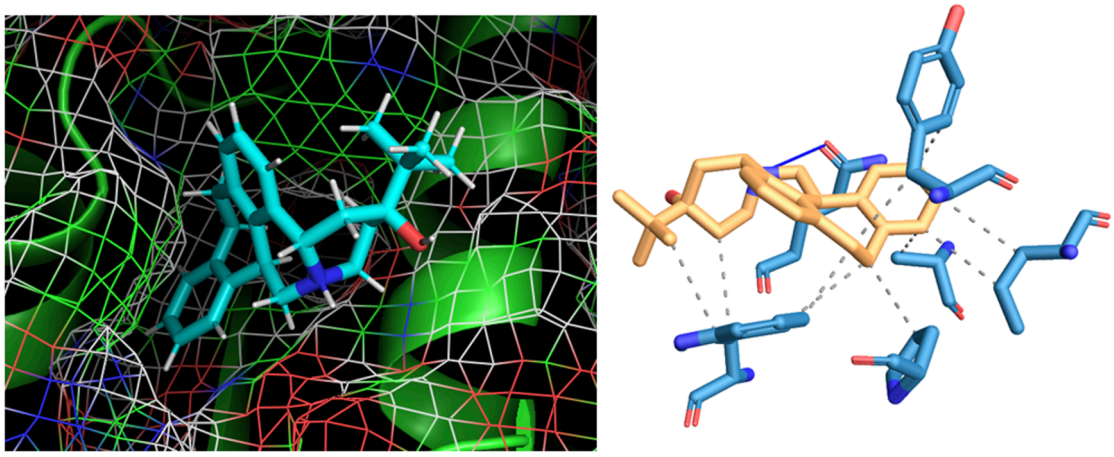


Figura 7. Representación en malla de la cavidad donde se une al D-butaclamol (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas.

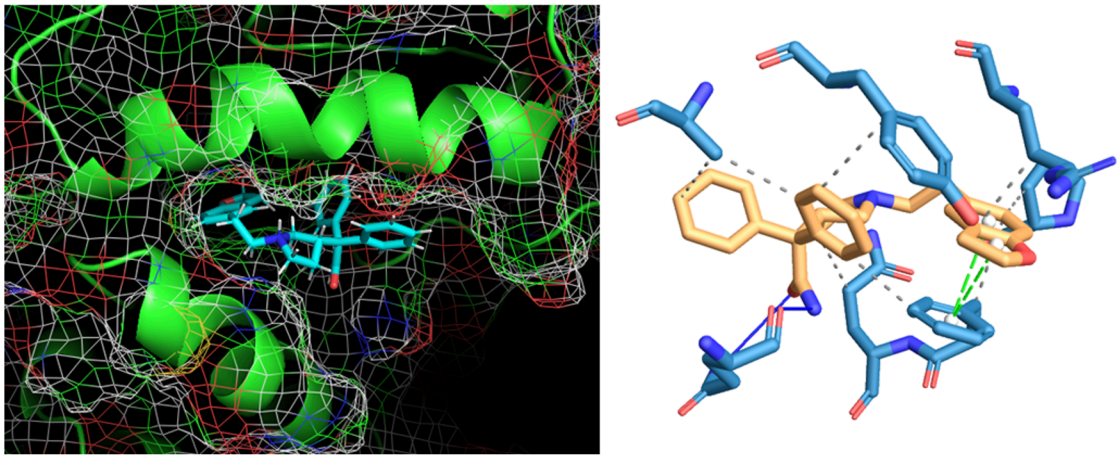


Figura 8. Representación en malla de la cavidad donde se une la darifenacina (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno; línea verde punteada es Pi-stacking.

sanguíneo en las arterias cerebrales, lo que puede aliviar los dolores de cabeza vasculares. Este agente también se une selectivamente a los receptores alfa-adrenérgicos, estimulando así el músculo liso vascular y provocando vasoconstricción tanto en arterias como en venas, lo que también contribuye al alivio de los dolores de cabeza. Además, la activación de los receptores 5-HT1D en las terminaciones nerviosas sensoriales del sistema trigémino da como resultado la inhibición de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios (Bigal y Tepper, 2003).

La ketanserina es un miembro de la clase de quinazolinas que es quinazolina-2,4 (1H, 3H) -diona que está sustituida en la posición 3 por un grupo 2- [4- (p-fluorobenzoil) piperidin-1-il] etilo. Tiene un papel como antagonista alfa-adrenérgico, antagonista serotoninérgico, agente antihipertensivo, fármaco cardiovascular y un inhibidor de la prolil oligopeptidasa (Brogden y Sorkin, 1990). Es un miembro de las quinazolinas, un miembro de las piperidinas, un compuesto organofluorado y una cetona aromática.

Este fármaco presento una energía de unión de -10.0 kcal/mol a través de la formación de puentes de hidrogeno con los residuos Gln47A, Ser330A, Tyr331A e His335A. Además presento interacciones electrostáticas e hidrofóbicas con Arg46A, His49A, Ala106A, Val119A, Pro131A, Phe134A y Tyr331A.

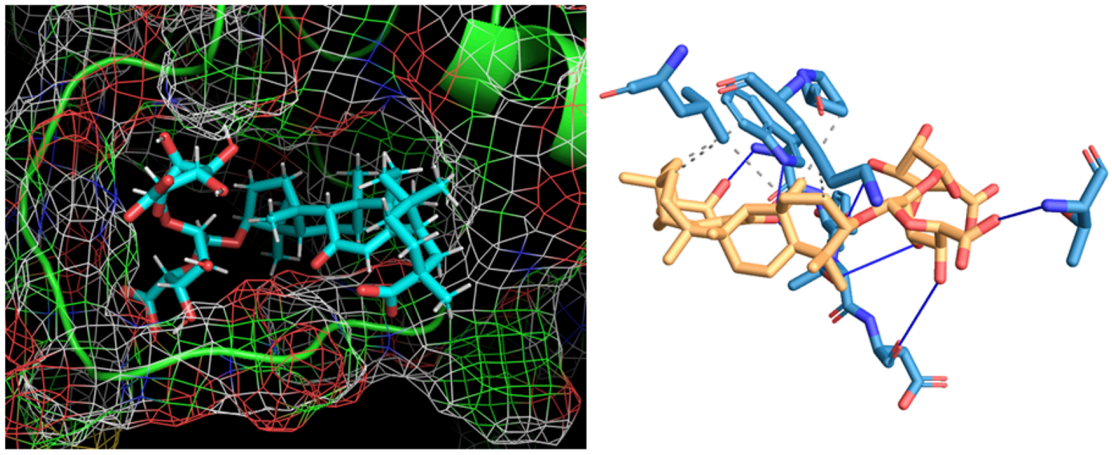


Figura 9. Representación en malla de la cavidad donde se une ácido glicirrícico (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno; línea verde punteada es Pi-stacking.

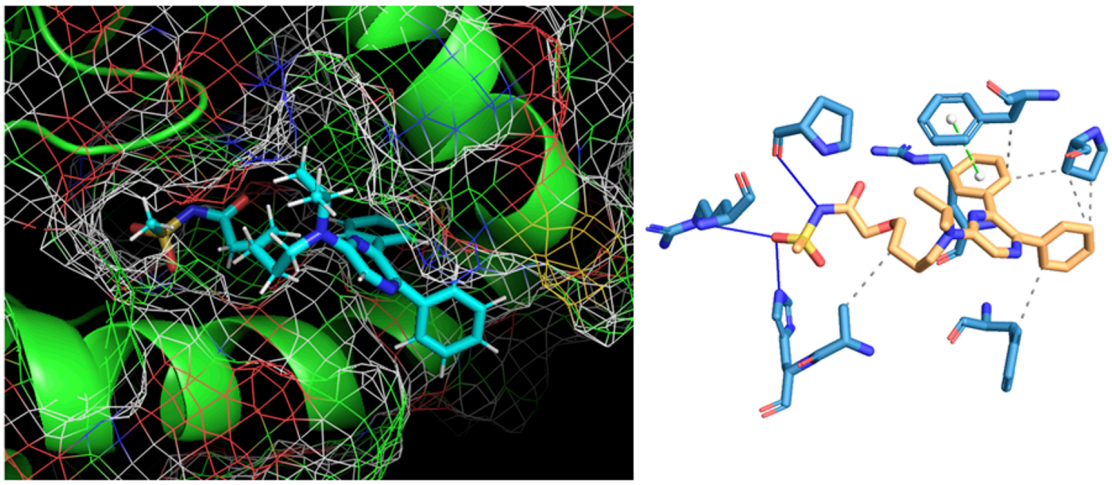


Figura 10. Representación en malla de la cavidad donde se une Selexipag (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno; línea verde punteada es Pi-stacking.

El D-butaclamol es un compuesto heteropentacíclico orgánico que es 2,3,4,4a,8,9,13b,14-octahidro-1H-benzo [6,7] ciclohepta [1,2,3-de] pirido [2,1-a] isoquinolina sustituida en la posición 3 con grupos hidroxi y terc-butilo. Es un compuesto heteropentacíclico orgánico, un alcohol terciario, un compuesto amino terciario y un alcohol amino. Tiene un papel como antagonista dopaminérgico y es empleado en el estudio de receptores dopaminergicos en tejido cerebral, en modelos de enfermedad de Parkinson y las células de riñón de embrión humano (Ahsan y cols., 1988).

El D-butaclamol presento una afinidad de unión de -9.6 kcal/mol a través de formar un puente de hidrogeno con el residuo Gln235A e interacciones hidrofóbicas con Ala53A, Trp239A, Pro295A, Tyr298A, Ile 302A. Es importante mencionar que Tyr298A es un aminoácido clave para la unión de este fármaco debido a que realiza 4 interacciones con diferentes átomos del ligando.

La darifenacina actúa bloqueando el receptor muscarínico de acetilcolina M3, que es el principal responsable de las contracciones de los músculos de la vejiga. Por lo tanto, disminuye la urgencia de orinar. No se sabe si esta selectividad por el receptor M3 se traduce en alguna ventaja clínica al tratar los síntomas del síndrome de vejiga hiperactiva.

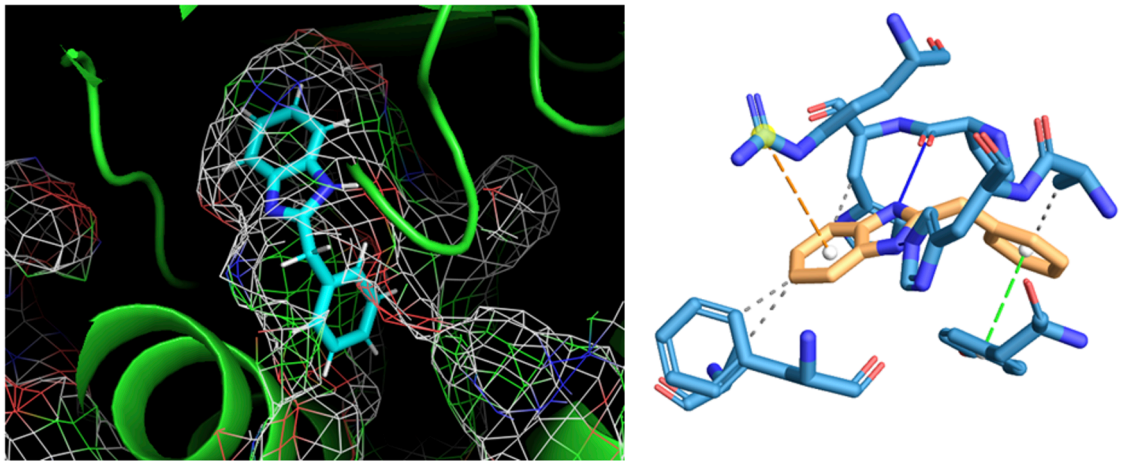


Figura 11. Representación en malla de la cavidad donde se une bendazol (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno; línea verde punteada es Pi-stacking.

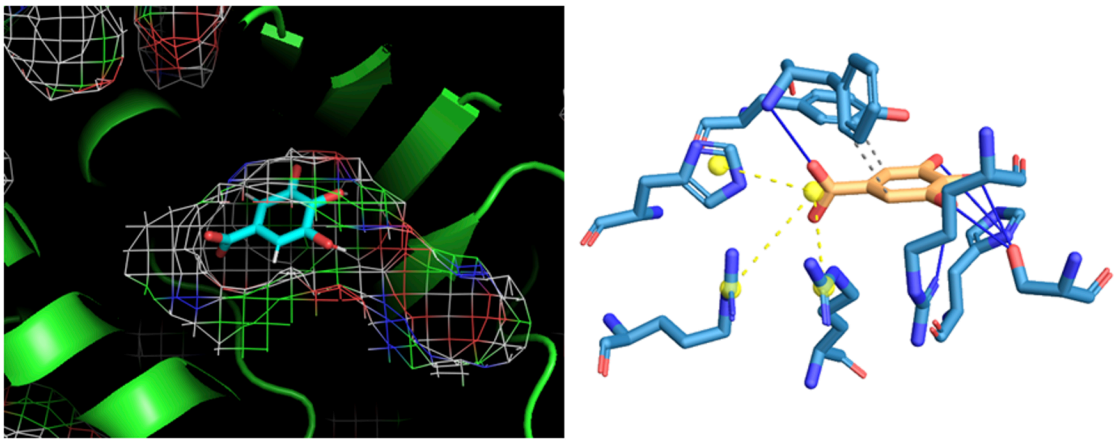


Figura 12. Representación en malla de la cavidad donde se une el ácido gálico (izquierda) y se indican los diferentes tipos de interacción entre el fármaco y la catalasa (derecha). Línea punteada indican interacciones hidrofóbicas; línea azul es puente de hidrogeno; línea amarilla punteada indica puentes salinos.

Este compuesto pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como difenilmetanos. Estos son compuestos que contienen un fragmento difenilmetano, que consiste en un metano en el que los dos átomos de hidrógeno están reemplazados por dos grupos fenilo.

El ácido glicirrícico (GA) es un glucósido triterpénico que se encuentra en las raíces de las plantas de regaliz (Glycyrrhiza glabra). GA es el ingrediente activo más importante de la raíz de regaliz y posee una amplia gama de actividades farmacológicas y biológicas. El GA junto con ácido glicirretínico y ácido 18-beta-glicirrético se desarrolló en China o Japón como fármaco antiinflamatorio, antivírico y antialérgico para la enfermedad hepática (Li y cols., 2014). El GA, también se conoce como glicirricina, es un glucósido triterpénico y consta de una molécula de ácido 18β-glicirretínico y dos moléculas de ácido glucurónico (ácido 18β-glicirretínico-3-O-D-glucuronopiranosil- (1→2) -beta-D-glucurónido) (Matsui y cols., 2004).

El ácido glicirrícico tiene una afinidad de unión por la catalasa de *R. jostii* de -9.5 kcal/mol. Este fármaco se une a la proteína mediante cinco interacciones hidrofóbicas con Pro320A, Lys322A, Leu325A, Trp396A y siete puentes de hidrogeno con Trp396A, Tyr397A, Thr398A, Asp399A y Thr408A (Figura 9).

Selexipag (anteriormente conocido como NS-304 o ACT-293987) se absorbe rápidamente después de

la administración oral y se hidroliza al metabolito farmacológicamente más activo ACT-333679 por carboxilesterasas (anteriormente conocido como MRE-269) (Mubarak, 2010). ACT-333679 se considera el principal contribuyente a la actividad general de la droga y se unen selectivamente y con alta afinidad al receptor de prostaciclina (Kuwano y cols., 2007). Un estudio de dosis única de selexipag oral (100 μg) realizado en cinco sujetos varones sanos mostró que se metabolizó a ACT-333679, que tiene una vida media de eliminación en el cuerpo humano de 7,9 h. Aunque actúa a través de la vía de la prostaciclina, el selexipag es químicamente distinto de los análogos de prostaciclina y tiene una alta selectividad por el receptor IP humano sobre otros receptores (Kuwano y cols., 2007).

El Selexipag presento una afinidad de unión de -9.1 kcal/mol a través de formar tres puentes de hidrogeno con los residuos Arg46A, Pro48A e His335A. Además, este compuesto mostro siete interacciones hidrofóbicas con Pro131A, Phe134A, Arg327A, Phe329A, Ala334A y una interacción Pi-stacking con Phe134A (Figura 10).

El bendazol es miembro de los benzimidazoles. Bendazol (2-Bencilbenzimidazol, Dibazol, Dibazol, Bendazol, Tromasedan) es un fármaco hipotensor que mejora la actividad de la óxido nítrico sintasa en los glomérulos renales y los túbulos colectores (Eliseeva y cols., 2017). Bendazol inhibe la progresión de la miopía por privación de forma (FDM) y suprime la regulación de HIF-1α (Tong y cols., 2020).

El bendazol mostro una energía de unión de -8.6 kcal/mol. Este compuesto realizo 2 puentes de hidrogeno con Pro48A e His335A, 4 interacciones hidrofóbicas con His49A, Ala106A, Phe307A y Ala334A y una interacción Pi-stacking con Tyr331A y una interacción catión Pi con Arg46A (Figura 11).

El ácido gálico (ácido 3, 4, 5 trihidroxibenzoico) es un metabolito secundario presente en la mayoría de las plantas. Se sabe que este metabolito exhibe una variedad de bioactividades que incluyen antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias y anticancerígenas (Fernandes y Salgado, 2016). Las propiedades antimicrobianas y otras propiedades biológicas del ácido gálico y sus derivados parecían estar relacionadas con la hidrólisis del enlace éster entre el ácido gálico y los polioles como los taninos hidrolizados después de la maduración de muchas frutas comestibles. El ácido gálico sirve como mecanismo de defensa natural contra las infecciones microbianas y la modulación de las respuestas inmunes (Choubey y cols., 2018). Además, el ácido gálico exhibió un efecto antibacteriano al destruir la integridad de la membrana de *Aeromonas hydrophila* y *Aeromonas sobria*. Por lo tanto, el ácido gálico tiene un gran potencial como un nuevo conservante natural de alimentos en la conservación y el almacenamiento de alimentos (Lu y cols., 2016).

El ácido gálico presento la menor energía de unión (-7.0 kcal/mol) de los compuestos seleccionados (Tabla 1). Sin embargo, la dinámica molecular revelo que el complejo con la proteína fue estable durante el tiempo de simulación. El ácido gálico se une a la catalasa a través de 5 puentes de hidrogeno con los residuos His49A, Arg85A, Ser87A y Phe307A. Además, presento 2 interacciones hidrofóbicas con Phe307A y Tyr331A y 3 puentes salinos con Arg46A, His335A y Arg338 (Figura 12, izquierda).

CONCLUSIÓN

El servidor DRDOCK es una excelente herramienta para la búsqueda de potenciales inhibidores contra la catalasa de *R. jostii*, los cuales formaron un complejo estable con la proteína mediante interacciones diversas. Sin embargo, se requieren evidencia experimental *in vitro* e *in vivo* que valide el potencial inhibitorio de estos compuestos sobre la enzima y la bacteria.

REFERENCIAS

- Ashburn, T., Thor, K. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* **3,** 673–683 (2004). https://doi.org/10.1038/nrd1468
- Ahsan MA, Naftalin RJ, Smith PM. A submucosal mechanism for catecholamine-induced increases in fluid absorption in rabbit ileum in vitro. *J Physiol*. 1988;404:385-405. doi:10.1113/jphysiol.1988.sp017295
- Bigal, M.E., Tepper, S.J. Ergotamine and dihydroergotamine: A review. *Current Science Inc* **7,** 55–62 (2003). https://doi.org/10.1007/s11916-003-0011-7

- Bidaud P, Hébert L, Barbey C, et al. Rhodococcus equi's extreme resistance to hydrogen peroxide is mainly conferred by one of its four catalase genes. *PLoS One*. 2012;7(8):e42396. doi:10.1371/journal.pone.0042396
- Brogden RN, Sorkin EM. Ketanserin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in hypertension and peripheral vascular disease. Drugs. 1990 Dec;40(6):903-49. doi: 10.2165/00003495-199040060-00010. PMID: 2079001.
- Chelikani P, Ramana T, Radhakrishnan TM. Catalase: A repertoire of unusual features. Indian J Clin Biochem. 2005 Jul;20(2):131-5. doi: 10.1007/BF02867412. PMID: 23105545; PMCID: PMC3453835.
- Choubey S, Goyal S, Varughese LR, Kumar V, Sharma AK, Beniwal V. Probing Gallic Acid for Its Broad Spectrum Applications. Mini Rev Med Chem. 2018;18(15):1283-1293. doi: 10.2174/1389557518666180330114010. PMID: 29600764.
- Drancourt M, Bonnet E, Gallais H, Peloux Y, Raoult D. Rhodococcus equi infection in patients with AIDS. J Inf Secur. 1992;24:123–31.
- Daza, J.L., De La Cruz, Y., Morales, J. *et al. Rhodococcus equi* peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a first in Colombia. *Ren Replace Ther* **3,** 59 (2017). https://doi.org/10.1186/s41100-017-0140-9
- de Man, F.M., Goey, A.K.L., van Schaik, R.H.N. *et al.* Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet* **57,** 1229–1254 (2018). https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7
- Eliseeva EV, Romanchenko EF, Dyuizen IV, Tyrtyshnikova AV, Pigolkin YI. Effect of Hypotensive Drugs on Dynamics of Nitroxide-Producing Renal Function in Rats with Nephrogenic Hypertension. Bull Exp Biol Med. 2017 Jan;162(3):357-361. doi: 10.1007/s10517-017-3615-3. Epub 2017 Jan 14. PMID: 28091926.
- Fernandes FH, Salgado HR. Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification. Crit Rev Anal Chem. 2016 May 3;46(3):257-65. doi: 10.1080/10408347.2015.1095064. PMID: 26440222.
- Kuwano K, Hashino A, Asaki T, Hamamoto T, Yamada T, Okubo K, Kuwabara K. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. J Pharmacol Exp Ther. 2007 Sep;322(3):1181-8. doi: 10.1124/jpet.107.124248. Epub 2007 Jun 1. PMID: 17545310.
- Krieger E, Joo K, Lee J, Lee J, Raman S, Thompson J, Tyka M, Baker D, Karplus K. Improving physical realism, stereochemistry and side-chain accuracy in homology modeling: four approaches that performed well in CASP8. Proteins. 2009;77:114–122. doi: 10.1002/prot.22570.
- Li JY, Cao HY, Liu P, Cheng GH, Sun MY. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. Biomed Res Int. 2014;2014:872139. doi: 10.1155/2014/872139. Epub 2014 May 13. PMID: 24963489; PMCID: PMC4052927.
- Lu J, Wang Z, Ren M, Huang G, Fang B, Bu X, Liu Y, Guan S. Antibacterial Effect of Gallic Acid against Aeromonas hydrophila and Aeromonas sobria Through Damaging Membrane Integrity. Curr Pharm Biotechnol. 2016;17(13):1153-1158. doi: 10.2174/1389201017666161022235759.
- Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, et al., "Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and eotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line," *International Immunopharmacology*, vol. 4, no. 13, pp. 1633–1644, 2004.
- Mishra S, Imlay J. Why do bacteria use so many enzymes to scavenge hydrogen peroxide? Arch Biochem Biophys. 2012 Sep 15;525(2):145-60. doi: 10.1016/j.abb.2012.04.014. Epub 2012 May 16. PMID: 22609271; PMCID: PMC3413786.
- Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. Respir Med. 2010 Jan;104(1):9-21. doi: 10.1016/j.rmed.2009.07.015. Epub 2009 Aug 15. PMID: 19683911.
- Mourenza Á, Gil JA, Mateos LM, Letek M. Oxidative Stress-Generating Antimicrobials, a Novel Strategy to Overcome Antibacterial Resistance. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5):361. Published 2020 Apr 26. doi:10.3390/antiox9050361

- Matsuse H, Kohno S. Leukotriene receptor antagonists pranlukast and montelukast for treating asthma. Expert Opin Pharmacother. 2014 Feb;15(3):353-63. doi: 10.1517/14656566.2014.872241. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24350802.
- Tsai,KL. and and Yang,LW. (2021) DRDOCK: A Drug Repurposing platform integrating automated docking, simulation and a log-odds-based drug ranking scheme. **doi:** 10.1101/2021.01.31.429052
- Tong L, Cui D, Zeng J. Topical bendazol inhibits experimental myopia progression and decreases the ocular accumulation of HIF-1α protein in young rabbits. Ophthalmic Physiol Opt. 2020 Sep;40(5):567-576. doi: 10.1111/opo.12717. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839973.
- von Bargen K, Haas A. Molecular and infection biology of the horse pathogen Rhodococcus equi. FEMS Microbiol Rev. 2009 Sep;33(5):870-91. doi: 10.1111/j.1574-6976.2009.00181.x. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19453748.
- Velázquez-Quesada I, Ruiz-Moreno AJ, Casique-Aguirre D, Aguirre-Alvarado C, Cortés-Mendoza F, de la Fuente-Granada M, García-Pérez C, Pérez-Tapia SM, González-Arenas A, Segura-Cabrera A, Velasco-Velázquez MA. Pranlukast Antagonizes CD49f and Reduces Stemness in Triple-Negative Breast Cancer Cells. Drug Des Devel Ther. 2020 May 12;14:1799-1811. doi: 10.2147/DDDT.S247730. PMID: 32494122; PMCID: PMC7229803.
- Wiseman LR, Markham A. Irinotecan. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. Drugs. 1996 Oct;52(4):606-23. doi: 10.2165/00003495-199652040-00013. PMID: 8891470.

INGENIERO QUÍMICO EN ALIMENTOS

PERFIL DE INGRESO

Conocimientos básicos e interés en las áreas de: Química, Física, Matemáticas y Biología.

Ser creativo y observador, capacidad de síntesis y análisis crítico, afinidad y gusto por la investigación y el trabajo en el laboratorio.

Ser responsable, perseverante, propositivo y tener interés por el mejoramiento sociocultural y económico.

PERFIL DE EGRESO

- Controlar, diseñar y analizar procesos fisicoquímicos y biológicos en alimentos
- Desarrollar tecnología propia para el procesamiento, conservación y empaques de alimentos
- Investigación y desarrollo de nuevos productos alimenticios

Cuerpo académico UJED-GD-0030

LGAC: Educación Ambiental y Biotecnología Ambiental

En desarrollo

Nombre proyecto	Investigador responsable	
Producción de compuestos de valor agregado a partir de residuos agropecuarios	M.C. Aurelio Maldonado Cabrera	
Aislamiento, selección e identificaicón de agentes microbianos con potencial de aplicación biotecnológico	M.C. Romana Ramírez Flores	
Selección de cepas nativas de hongos, con capacidad de sacarificación del estiercol bovino lechero como sustrato de celulosa		
Monitreo de *Salmonella spp* y *Listeria monocytogenes* de rastros TIF de la Comarca Lagunera	M.C. Saulo Zuñiga Sosa	
Bioeconomia regional de microalgas para el tratamiento de aguas residuales		
Microbioma: Salud ambiental, animal y humana	Dr. Jesús Vásquez Arroyo	

Cuerpo académico UJE-CA-103 Ciencia y Tecnología de Alimentos

LGAC: Desarrollo e innovación de Alimentos

Nombre proyecto	**Investigador responsable**	
Potencial nutracéutico de maíz pigmentado cultivado en la comarca lagunera.	Miguel Aguilera Ortiz	
Caracterización y purificación de la enzima coagulante de la leche presente en la *Moringa oleifera* y su uso potencial en la elaboración del queso de soya.	Erick Sierra Campos	
Purificación y caracterización bioquímica de las proteasas de la semilla de Moringa oleífera Lam. Y su uso potencial en la producción de péptidos bioactivos por la hidrólisis de la K-caseína y β-conglicinina		
Los polifenoles del extracto de *Moringa oleifera* evitan la disfunción mitocondrial y estimular el estado redox celular en ratas con diabetes tipo II.		
Proteómica y genómica de especies bacterianas y virales aisladas de especies animales		
El extracto de las hojas de Moringa oleífera protege contra la dislipidemia metabólica en ratas diabéticas al regular la paraoxonosa-1 y la oxidonitricosintasa		
Compuestos activos con capacidad hipoglucemiante en *Cnidoscolus chayamansa* (chaya), *Euphorbia prostratra* (Hierba de la golondrina), y *Jathropia dioica* (Sangre de drago).	Juan Ramón Esparza Rivera	
Producción de hortalizas de alta rentabilidad con sustratos y soluciones nutritivas orgánicas bajo invernadero.		
Diseño y uso de cubiertas comestibles a base de polisacáridos para aumentar la vida de anaquel de frutas y hortalizas	Jorge Armando Meza Velázquez	
Aplicación de tecnologías emergentes para la conservación de alimentos		

ALIMENTOS

(Alimentos funcionales, biotecnología e innovación de los alimentos)

"La peor decisión es la indecisión"

Benjamín Franklin (1706-1790): filósofo, físico y político estadounidense.

Capacidad antioxidante, fenoles y antocianinas en harina de maíz (*Zea mays L.*) Pigmentado nixtamalizado deshidratado a diferentes temperaturas

[1]Enríquez Márquez Andrea Guadalupe, [1]Reza-Vargas María del Carmen, [1]Sierra-Campos Erick, [1*]Aguilera-Ortíz Miguel

[1]Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Artículo 123 s/n. Fracc. Filadelfia. 35010. Gómez Palacio, Durango, México.

*Email: maguilerao@ujed.mx

RESUMEN

En México, hay una gran diversidad de variedades de maíz (*Zea Mays L.*) dentro de las cuales se presentan fenotipos de grano pigmentado que han sido poco estudiadas en lo que se refiere a sus antocianinas. En este estudio se elaboró una harina a partir de maíz pigmentado nixtamalizado, secado a diferentes temperaturas (40, 50 y 60°C) y se midió la actividad antioxidante, contenido fenólico y antocianinas totales de extractos metanólicos de maíz morado variedad (*Zea Mays. L)*; para la preparación del extracto metanólico se utilizó 1.5 g de la muestra, la cual se disolvió con metanol acidificado, enseguida se agitó y finalmente se leyó la absorbancia a 535 y 700 nm en antocianinas, 760 nm en fenoles, 520 nm en capacidad antioxidante y se comparó con un control. El contenido de capacidad antioxidante varió desde 17.006 a 75.69 % de inhibición, el contenido fenólico entre 760.67 a 1131.70 mgEAGkg^{-1} y antocianinas totales entre 1.424 a 53.89 mg eq. de cianidina-3-glucósido por Kg^{-1} de muestra. Optando por el mejor tratamiento para capacidad antioxidante y fenoles el tratamiento de 50°C y para el contenido de antocianinas totales el mejor tratamiento fue de 60°C. Sin embargo, los contenidos de compuestos fitoquímicos en el maíz pigmentado no son afectados totalmente por el proceso de nixtamalización tradicional, encontrándose una variación entre las diferentes temperaturas de secado.

Palabras clave: maíz pigmentado, harina nixtamalizada, antocianinas.

ABSTRACT

In Mexico, there is a great diversity of varieties of corn (Zea Mays L.) within which pigmented grain phenotypes appear that have been little studied in relation to their anthocyanins. In this study, a flour was produced from nixtamalized pigmented corn, dried at different temperatures (40, 50 and 60°C) and the antioxidant activity, phenolic content and total anthocyanins of methanol extracts of purple variety maize (Zea Mays. L), 1.5 g of the sample was used to prepare the methanol extract, it was dissolved in acidified methanol, it was stirred to obtain more quantitative results and the absorbance was read at 535 and 700 nm in anthocyanins, 760 nm in phenols, 520 nm in antioxidant capacity and was compared to a control. The antioxidant capacity content varied from 17,006 to 75.69% inhibition, the phenolic content between 760.67 to 1131.70 mgEAGkg^{-1} and total anthocyanins between 1,424 to 53.89 Mg eq. Cyanidine 3 glucoside for Kg^{-1} sample. Choosing the best treatment for antioxidant capacity and phenols, the treatment of 50°C and for the content of total anthocyanins, the best treatment was 60°C. However, the content of the phytochemical compounds in pigmented corn is not totally affected by the traditional nixtamalization process, there being a variation between the different drying temperatures.

Key words: pigmented corn, nixtamalized flour, anthocyanins.

INTRODUCCIÓN

El maíz es de los principales cereales de consumo en México. Aproximadamente el 70% de la producción se destina al consumo humano y el resto se utiliza en la industria y como forraje (González y Avila, 2014). Es uno de los cereales más cultivados en el mundo, con mil millones de toneladas de maíz cosechadas en 2014 (FAOSTAT, 2013). El maíz no solo se consume como un grano entero por humanos y animales, sino que también se utiliza para producir harina, almidón, jarabes de azúcar y aceite en la industria alimentaria; así como otras ramas de la industria, como la química, los productos farmacéuticos y los cosméticos (Moreira y col., 2015).

Actualmente, el maíz es uno de los granos básicos más importantes producidos en México. En el 2010 se registró una producción de 23 millones de toneladas de maíz de las cuales el 99.5% de esta producción se comercializó en el mercado en forma de grano de maíz de color amarillo o blanco y solo el 0.5% en grano de maíz pigmentado. El uso de maíces pigmentados es básicamente en alimentos tradicionales como elotes cocidos, tortillas y antojitos hechos con la masa obtenida después de nixtamalizarlo, también se utilizan para la elaboración de bebidas fermentadas de maíz como el pozol y el tesgüino (Salinas, 2012).

México posee la mayor variedad de fuentes genéticas de maíz en el mundo, con aproximadamente 59 diferentes variedades, entre ellas muchas del tipo pigmentado, siendo las más comunes el azul, el rojo y el morado (Zilic y col., 2012). La estructura de todos los granos es similar y consta de tres partes: el endospermo, parte interna compuesta por el almidón, el germen o embrión y el salvado o parte externa que forma una capa protectora al rededor del grano (Urias y col., 2015).

Los colores que presentan los maíces se deben a las antocianinas que se ubican en el pericarpio, en la capa aleurona o en ambos. Se ha encontrado que los extractos etanólicos de maíz morado y azul poseen importantes actividades biológicas entre las que destacan sus capacidades antioxidantes y antimutagénicas, anti-proliferativas del crecimiento de células cancerosas de diversos tipos y es también reconocida la actividad anti-inflamatoria de las antocianinas (Li y col., 2012; Zhu y col., 2013).

Las antocianinas son compuestos derivados de metabolitos secundarios y pertenecen al grupo de fitoquímicos conocidos como flavonoides. Una de sus propiedades ópticas es el color; por lo que se denominan pigmentos, los cuales pueden encontrarse acumulados en vacuolas de hojas, flores, frutos y semillas. Su estructura química se compone de una antocianidina, de la cual se compone varios tipos (pelargonidina, cianidina, delfinidina, petunidina, peonidina y malvidina) con base en el número y posición del grupo hidroxilo y metoxilo, de una o varias moléculas de carbohidratos, comúnmente glucosa y de varios ácidos orgánicos. De esta manera, las combinaciones de las moléculas originan más de 500 estructuras de antiocianinas, de las cuales el 50% se basa en cianidina, 12% en pelargonidina, 12% de delfinidina, 7% en petunidina y el 7 % en malvidina (Agama, 2005). El objetivo de este estudio fue analizar el contenido de antocianinas, compuestos fenólicos y actividad antioxidante de harina elaborada a partir del maíz pigmentado nixtamalizado, secado a diferentes temperaturas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras experimentales

En éste estudio se utilizó maíz morado (*Zea mays L.)* adquirido en El Salto, Durango. El cual se transportó y fue almacenado en un lugar fresco y seco. El grano de maíz seleccionado mantuvo las características de un grano sano y sin ninguna materia extraña dentro de la población de estudio.

Preparación de las muestras experimentales

El grano de maíz fue cosechado de la comunidad del Salto, Dgo., como cultivo de temporal, el cual se llevó en contenedores de 25 kg hasta los laboratorios de la Facultad de Ciencias Químicas, campus Gómez palacio de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Enseguida se seleccionaron los granos que estén libres de contaminación. En una primera etapa, para las pruebas analíticas, los granos fueron molidos para producir una harina donde se le midió el contenido de antocianinas, fenoles y capacidad antioxidante.

En una segunda etapa, los granos de maíz se sometieron a una nixtamalización a 90°C por 40 min. Posteriormente el grano nixtamalizado se sometió a secado por bandeja a 3 temperaturas diferentes de secado (40, 50 y 60°C).

Después el grano se molió (con un molino manual) para la obtención de la harina, finalmente se le midió

el contenido de antocianinas, fenoles y capacidad antioxidante.

Antocianinas

Se pesaron 0.5 g de harina, después se mezclaron con 10 mL de metanol acidificado (metanol 95%, HCl 1N, 85:15). Se agitó la mezcla por 30 min en un agitador orbital a 150 rpm. Después se centrifugo a 2400 RPM por 10 min y en seguida se separó el sobrenadante. Finalmente se leyó la absorbancia a 535 nm y 700 nm (Abdel-Aal y Hucl, 1999).

Fenoles

Se realizó la curva de calibración con 25 mg de ácido gálico para 25 mL de solución en agua, se realizaron 10 muestras con diferentes cantidades de agua y la solución de ácido gálico, 250 µL de Folin-Ciocalteu, 1250 µL de carbonato de sodio, en seguida se prepararon los extractos (metanol acidificado con ácido fórmico). Para la determinación de fenoles totales se midieron 100 µL del extracto metanólico, se colocan en un vial ámbar. Añadir 250 µL de Folin-Ciocalteu y dejar reposar 6 min. Posteriormente se agregaron 1,250 µL de carbonato de sodio 20% y completar 3 mL con agua destilada (1,400 µL). Después se agitó con vortex y se dejó reposar 90 min en obscuridad. Finalmente, centrifugar por 5 min y leer absorbancia a 760nm (Singleton y col., 1999).

Capacidad antioxidante

Se realizó una curva de calibración para capacidad antioxidante con diluciones de trolox. A continuación, se pesaron 1.5 mg de DPPH, en seguida se disolvió con 20.5 mL de metanol y se aforó a 25 mL con agua destilada, sonificar por 5 min en baño ultrasónico. Posteriormente se midieron 2.4 mL de DPPH y se mezcló con 200 µL de MeOH. Finalmente se midieron 200 µL de cada dilución y se colocó en un vial ámbar y se adicionaron 2.4 mL de DPPH. También se midieron 20 µL del extracto metanólico de la muestra y se agregaron 200 µL de DPPH. Finalmente se leyó la absorbancia a 520 al minuto 0 y 10min (Fukomoto y Mazza, 2000).

Análisis estadístico

El análisis de datos se llevó a cabo mediante un ANOVA unifactorial con 3 tratamientos y 5 repeticiones. Con 15 unidades experimentales, con un nivel de significancia de 0.05. La comparación de medias se llevó a cabo con una prueba de LSD (Diferencia mínima significativa).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Antocianinas

La comparación de medias muestra que hay una diferencia significativa entre los tratamientos por lo que el mejor tratamiento para el contenido de antocianinas totales es de 60°C (Tabla 1). La mayor cantidad de antocianinas extraídas se observa en el tratamiento de 60°C, a pesar de que la nixtamalización provoca un efecto degradativo en este tipo de compuestos fitoquímicos, mejorando dicha recuperación a menor cantidad de agua presente en la matriz de análisis. De acuerdo con Salinas-Moreno y col. (2010) reporto 1.042 mg equivalentes de cianidina-3-glucósido en maíces pigmentados; López- Martínez y col. (2009) reportan el contenido de antocianinas está dentro del rango de 1.50 a 2050 mg de cianidina 3-glucósido/ 100 g de harina de maíz, los autores utilizaron la misma técnica de extracción que la utilizada en el presente estudio por lo cual los datos obtenidos en el presente trabajo están relacionados.

Fenoles

La comparación de medias muestra que hay una diferencia significativa entre los tratamientos por lo que la mejor temperatura para el contenido de fenoles es el de 50°C (Tabla 2). En base a los resultados obtenidos para el contenido de fenoles, el mejor tratamiento resultó ser el de 50°C. Aseverando que dicho contenido se ve influenciado por la localización de estos compuestos en el grano de maíz y que éste correlaciona con la dureza del grano y la temperatura de nixtamalización, como se puede observar en el tratamiento de 60°C y este compuesto se encuentra en el pericarpio en forma libre o esterificada a heteroxilanas, las cuales conforman la hemicelulosa de la pared celular del grano de maíz. Los resultados obtenidos para este análisis concuerdan con los resultados obtenidos por López-Martínez y col. (2009) quienes reportaron valores entre 65.75 y 3400 mg en extractos metanólicos y acuosos de distintas variedades de maíz pigmentado mexicano.

Por su parte, López-Martínez y col. (2011) evaluaron la masa y tortilla del maíz morado 'Veracruz 42' presentaron una mayor capacidad antioxidante, lo que atribuyeron al elevado contenido de antocianinas y fenoles presentes en esta variedad de maíz, demostrando así que la pérdida de antocianinas

está relacionada con la variedad de maíz utilizada. Estos autores también reportaron un incremento en la capacidad antioxidante al tratamiento térmico sometido, debido probablemente al aumento de fenoles solubles.

Capacidad antioxidante

La comparación de medias muestra que hay una diferencia significativa entre los tratamientos por lo que el mejor tratamiento para capacidad antioxidante es el de 50°C (Tabla 3). Con los resultados presentes se muestra que el mejor tratamiento para capacidad antioxidante es el de 50°C obteniendo 45.128 % de inhibición, al obtener este resultado fue beneficiado por la temperatura en la que fue nixtamalizado el maíz para obtener la harina, ya que a 40°C el maíz se encuentra más rígido, con presencia de humedad en el grano secado y no se pueden extraer los polifenoles y a 60°C se degradan mucho por las altas temperaturas. De acuerdo con los autores Gorriti-Gutiérrez y col. (2009) se encontraron resultados relacionados con este trabajo obteniendo valores de capacidad antioxidante de 17.06 % - 68.80 %. Los compuestos fenólicos tienen un efecto significativo sobre la actividad antioxidante del material vegetal y las variedades de maíz pigmentado. Por esta razón, se produce una mayor actividad antioxidante en las variedades de maíz pigmentado azul, rojo y morado en comparación con las otras variedades no pigmentadas (López-Martínez y col., 2009).

CONCLUSIÓN

El contenido de los compuestos bioactivos en el maíz pigmentado no son afectados totalmente por el proceso de nixtamalización, habiendo una variación entre las diferentes temperaturas de secado. La temperatura de 50°C de secado se considera que obtiene mejores resultados, debido a que mantiene mayor contenido de fenoles y capacidad antioxidante. En el análisis de antocianinas totales la temperatura ideal fue de 60°C, a esta temperatura se obtuvieron valores más altos.

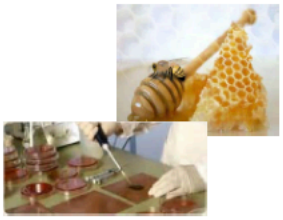
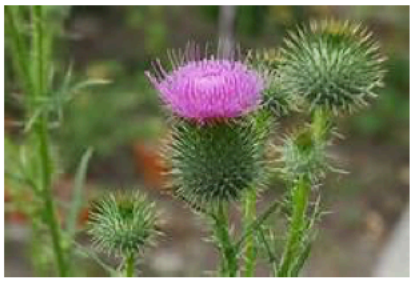
REFERENCIAS

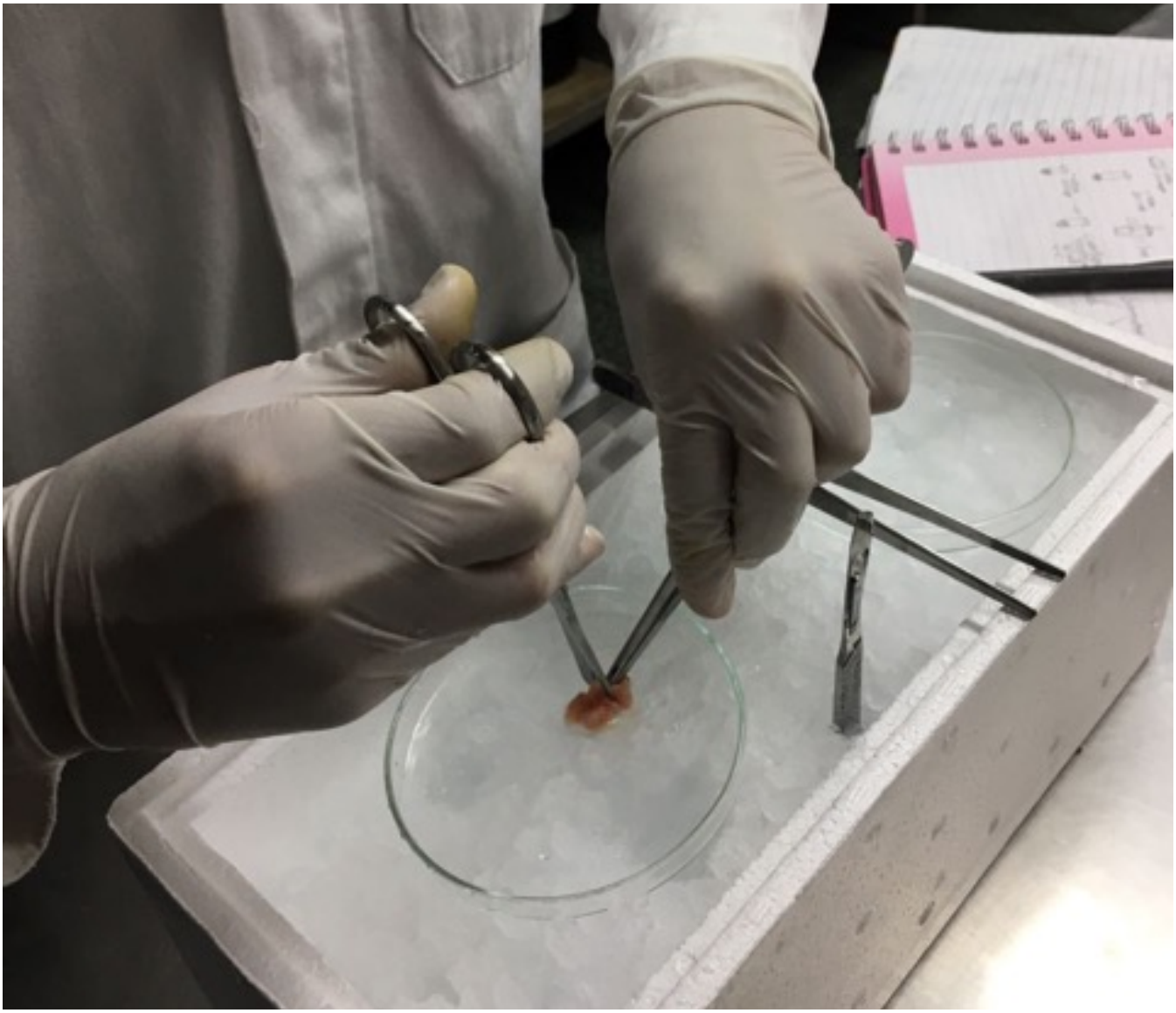
- Abdel-Aal E. S., Hucl P. 1999. A rapid method for quantifying total anthocyanins in blue aleurone and purple pericarp wheats. Cereal Chemistry,76(3):350-354.
- Agama A. 2005. Aislamiento y caracterización de maíces pigmentados. Agrociencia. Vol. 39: 419-429.
- FAOSTAT. 2013. Food and Agricultural Commodities Production. Food and Agricultural Organization of the United Nations Statistics. http://faostat.fao.org/site/339/default.aspx.
- Fukumoto L. R., Mazza G. 2000. Assesing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. J. Agric. Food Chem. 48(8):3597-3604.
- González M., Ávila C. 2014. El maíz en Estados Unidos y en México. Hegemonía en la producción de un cultivo. Argumentos (Méx.) 75 (21):215-237.
- Gorriti G. A., Arroyo A. J., Negron B. L., Jurado T. B., Purizaca L. H., Santiago A. I., Taype E. 2009. Antocianinas, fenoles totales y actividad antioxidante de las corontas del maíz morado (Zea mays L.): método de extracción. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, vol. 8 (6):509-518.
- Li J., S. S. Lim, J. Y. Lee, J. K. Kim, S. W. Kang, J. L. Kim, Y. H. Kang. 2012. Purple corn anthocyanins dampened high-glucose-induced mesangial fibrosis and inflammation: possible renoprotective role in diabetic nephropathy. J. Nutr. Biochem. 23:320-331.
- Lopez-Martinez, L. X., R. M. Oliart-Ros, G. Valerio-Alfaro, L. Chen-Hsien, K. L. Parkin, H. S. Garcia. 2009. Antioxidant activity, phenolic compounds and anthocyanins content of eighteen strains of Mexican maize. LWT-Food Sci. Tech. 42:1187-1192.
- López-Martínez L. X., Parkin K. L., García H. S. 2011. Antioxidant and quinone reductase inducing activities of ethanolic fractions from purple maize**.** LWTeFood Science and Technology, 59:270-275.
- Moreira R., Chenlo F., Arufe S., Rubinos S. 2015. Physicochemical characterization of white, yellow and purple maize flours and rheological characterization of their doughs. J Food Sci Technol 52(12):7954–63.
- Salinas. 2012. Caracterización física y composición química de razas de maíz de grano azul/morado de las regiones tropicales y subtropicales de Oaxaca. Rev. Fitotec. Mex. Vol. 36 (1):23-31.

- Salinas-Moreno, Soria-Ruiz y Espinoza-Trujillo. 2010. Aprovechamiento y distribución de maíz azul en el Estado de México. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, 42:5-42.
- Singleton V. L., Orthofer R., La muela-Raventos R. M. 1999. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. Meth. Enzymol, 299:152-178.
- Urias L. D. A, Heredia J. B., Valdez-Torres J. B, Muy-Rangel M. D, Serna-Saldivar S. O, García-Lara S. 2015. Physical properties and chemical characterization of macro- and micronutriments of elite blue maize hybrids (*Zea mays* L). Cereal Res Commun, 10:1556-0044.
- Zhu Y., W. Ling, H. Guo, F. Song, Q. Ye, T. Zou, D. Li, Y. Zhang, G. Li, Y. Xiao, F. Liu, Z. Li, Z. Shi, Y. Zhang. 2013. Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanins in adult with hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. Nutr. Metab. Cardiovas. 23:842-849.
- Zilic S., A. Serpen, G. Akillioglu, V. Gökmen, J. Vancetovic. 2012. Phenolic compounds, carotenoids, anthocyanins, and antioxidant capacity of colored maize (Zea mays L.) kernels. J. Agric. Food Chem. 60:1224-1231.

Cuerpo Académico UJE-CA-131 Ciencias Farmacoquímicas de Productos Naturales

LGAC: Farmacoquímica de los Productos Naturales

Nombre proyecto	Investigador responsable	
Resistencia bacteriana a los antibióticos y búsqueda de serotipos bacterianos de interés clínico	Concepción García Luján	
Productos naturales con propiedades bioactivas en plantas del semidesierto y en productos de la colmena		
Desarrollo de diversos productos a base de cera de candelilla (*Euphorbia Antisiphylitica*)	Miguel Téllez López	
Aislamiento e identificación de alcaloides presentes en las hojas de *Coffea arabica*		
Evaluación hipoglucemiante de diversas especies vegetales		
Actividad biológica, farmacológica e inhibición enzimática de los géneros Cirsium Silybum	Ruth Alanís Bañuelos	
Relevancia de polimorfismos genéticos para las reacciones adversas y la respuesta clínica a fármacos		
Biofortificación de Phaseolus vulgaris L. con selenio		
Evaluación fitoquímica, toxicológica e identificación molecular de Ibervillea sonorae Greene	Ángeles Sáenz Esqueda	
Evaluación del contenido de compuestos fenólicos y la capacidad antioxidante de mezclas del gel de aloe vera (Aloe barbadensis Miller) y pasta prensada de uva (Vitis vinifera) obtenidas mediante la aplicación de ultrasonidos de potencia.		



"Donde una puerta se cierra, otra se abre"
Miguel de Cervantes Saavedra (1547-1616); escritor español.

El uso de la biomasa de la cáscara de naranja (*Citrus sinensis*) para la eliminación de cobalto de aguas contaminadas

[1]Aradillas Andrade Daniel A., [1]Gutiérrez Gómez Paola E., [2]Cárdenas González Juan Fernando, [2]Rodríguez Pérez Adriana, [3]Martínez Juárez Víctor Manuel, [1]Tovar Oviedo Juana, [1*]Acosta Rodríguez Ismael.

[1]Laboratorio de Micología Experimental. Facultad de Ciencias Químicas. UASLP. Av. Dr. Manuel Nava No. 6. Zona Universitaria. C.P. 78320. San Luis Potosí, S.L.P. Tel. 4448262440 ext. 6482. Fax. 4448262372

[2]Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Media. Carretera Río Verde san Ciro Km 4.5. Colonia Puente del Carmen, C.P. 79617. Río Verde, San Luis Potosí.

[3]Área Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Instituto de Ciencias Agropecuarias. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo.

*Email: iacosta@uaslp.mx.

RESUMEN

En este trabajo, se analizó la capacidad de remoción de Cobalto (II) en solución acuosa por la biomasa de la cáscara de naranja por el método colorimétrico de la Metilisobutilcetona, Se evaluó la bioadsorción a diferentes pH´s (4,0, 5,0, 6.5 y 7.5), temperaturas en el intervalo de 28°C hasta 50°C y a diferentes concentraciones iniciales del metal. La mayor bioadsorción (200 mg/L) fue a las 4 horas, a pH 6.5 y 28°C, mientras que a 50°C fue la más alta remoción (63%). A las concentraciones de metal analizadas, la biomasa mostró una buena capacidad de remoción, además de que remueve eficientemente el metal de aguas contaminadas (93%, 7 días de incubación y 10 g de biomasa), por lo que se puede utilizar para la biorremediación de aguas residuales.

Palabras clave: Bioadsorción, Cobalto (II), biomasas naturales, cáscara de naranja

ABSTRACT

In this work, the Cobalt (II) removal capacity in aqueous solution by the orange peel biomass was analyzed by the colorimetric method of Methylisobutylketone, evaluating the bioadsorption at different pH's (4.0, 5.0, 6.5 and 7.5), temperatures in the range of 28°C to 50°C and at different initial concentrations of the metal. The highest bioadsorption (200 mg/L) was at 4 hours, at pH 6.5 and 28°C, while at 50°C it was the highest removal (63%). At the metal concentrations analyzed, the biomass showed a good removal capacity, in addition it efficiently removing the metal from contaminated waters (93%, 7 days of incubation and 10 g of biomass), so it can be used for the bioremediation of wastewaters.

Keywords: Bioadsorption, Cobalt (II), natural biomass, orange peel

INTRODUCCIÓN

La naranja es el fruto del naranjo dulce, árbol que pertenece al género *Citrus* de la familia de las rutáceas. En México, es una de las frutas que más se consume, y del total de la producción citrícola en la zona media del estado de San Luis Potosí, el 30% se produce en Ciudad Fernández, 6% en Rio Verde y 5% por ciento en Lagunillas (Centro de Investigación Regional Noreste. 2017; Rivera López *et al*., 2020). La naranja es una fruta de escaso valor calórico, con un buen aporte de fibra soluble (pectinas), que se relacionan con la disminución del colesterol y la glucosa en sangre, asi como con el desarrollo de la flora intestinal. También contiene una elevada cantidad de ácido ascórbico o vitamina C (82 mg/naranja) y menos vitamina A, carotenoides con actividad provitamínica A: α y β-carotenos, y criptoxantina, los cuales se han relacionado en la prevención de distintos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares (Moreiras Tuni *et al*., 2013; Hernández Hernández y Galindo Mendoza, 2019), luteína y zeaxantina, que están presentes en la retina y el cristalino del ojo, y se asocian inversamente con el riesgo de padecer cataratas y degeneración macular (del Pozo de la Calle *et al*., 2012). Además, tiene ácidos málico y cítrico, el cual es capaz de potenciar la acción de la vitamina C, así como favorecer la absorción intestinal del calcio y la eliminación de residuos tóxicos del organismo, como el ácido úrico (Hernández Hernández y Galindo Mendoza, 2019).

Por otro lado, el gran crecimiento industrial ha producido un aumento progresivo de los vertidos de aguas residuales provenientes de las mismas y, por lo tanto, un deterioro en la calidad del agua para consumo humano. Las sustancias contaminantes suponen un peligro para la salud tanto humana como medioambiental. Algunos contaminantes son de origen orgánico, como hidrocarburos y pesticidas, e inorgánico, como los metales pesados, los cuales tienen un papel fundamental por su importancia y potencial peligrosidad (Díaz-de Alba *et al*., 2019). Algunos de los metales que tienen una gran importancia toxicológica y exotoxicológica son: mercurio, cromo, plomo, cadmio, cobalto, níquel y zinc, los cuales, una vez emitidos al medio ambiente, se acumulan y concentran en el suelo y sedimentos, donde pueden permanecer cientos de años afectando los ecosistemas (Dusengemungu *et al*., 2020). Por lo tanto, resulta más factible controlar el problema desde el origen y la fuente de emisión, antes de que éstos lleguen al medioambiente (Díaz-de Alba *et al*., 2019).

En México, y debido a su crecimiento en los últimos años, la agroindustria es una de las actividades más importantes, siendo la que genera más subproductos que no son aprovechados (Valdez *et al*., 2010), entre los cuales se encuentran: cascara de naranja, bagazo de café, agave, maguey, caña de azúcar, pajas de distintos cultivos, residuos orgánicos de frutas y verduras (Sánchez-Silva *et al*., 2020). También, se ha reportado el uso de la cascara de naranja para acumular y/o bioadsorber metales pesados, como: la remoción de Cromo (VI) en solución acuosa (Acosta Rodríguez *et al*., 2012), la eliminación de Plomo (II) y Zinc (II) (Cardona Gutiérrez *et al*., 2013), la biosorción de Plomo (II), Cobre (II) y Cadmio (II) en solución acuosa por xantatos sintetizados a partir de desechos de cáscara de naranja (Mondragón Rivera, 2018), la remoción de Cobre, Fierro y Plomo de efluentes minero-metalúrgicos a escala de laboratorio mediante cáscaras de frutas (Fernández *et al*., 2020), la evaluación de la capacidad de remoción de Cr (VI) en solución con una mezcla de cáscaras de naranja y banano como bioadsorbente (Arias Patiño, 2019), la bioadsorción de arsénico del agua del río Locumba, Tacna, Perú (Torres *et al*., 2020), la adsorción de Plomo (II) por carbón activado de cáscara de naranja (Ruíz Menéndez, 2018), y la utilización de subproductos agroindustriales para la bioadsorción de metales pesados (Sánchez Silva *et al*., 2020). Además, con el mismo objetivo, se han analizado otras biomasas de diferentes plantas, como: hojas de Té Verde (Imessaoudene *et al*., 2020), *Agave lechuguilla* y *Yucca carnerosana* (Medellín-Castillo *et al*., 2017), naranja y tuna (Vizcaíno Mendoza y Fuentes Molina, 2015), *Theobroma cacoa* (Ajifack *et al*., 2014), *Persea americana* (Hernández López *et al*., 2020), *Anacardium occidentale* (Amaku *et al*., 2021) y Lirio acuático (Acosta Rodríguez *et al*., 2021), y otro tipo de bioadsorbentes muy usados en la actualidad son los microrganismos, como las algas, hongos y levaduras (Romo y Gutiérrez-Corona, 2019).

Por anterior, el objetivo de este trabajo fue analizar la capacidad de bioadsorción de Cobalto (II) en solución por la biomasa de la cáscara de naranja (*C. sinensis*).

MATERIALES Y MÉTODOS

Bioadsorbente utilizado

La biomasa se obtuvo a partir de la cáscara de naranja (*C. sinensis)*, adquirida en el mercado República de la ciudad capital de San Luis Potosí, S.L.P., entre los meses de julio-agosto de 2020 (Figura 1).

Figura 1. Obtención de la biomasa celular a partir de la cáscara de naranja

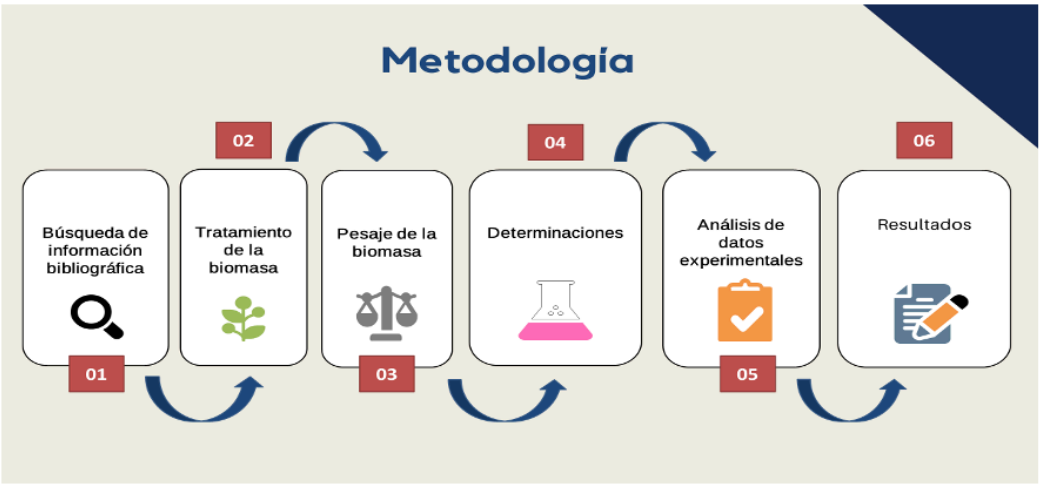


Figura 2. Metodología utilizada para la remoción de Cobalto (II) en solución.

Figura 3. Determinación de la concentración de Cobalto (II) en solución.

Estudios de remoción de Cobalto (II)

Se preparó una serie de soluciones de Cobalto ($CoCl_2$) de 200 mg/L, se ajustó el pH de la solución a analizar con H_2SO_4 1 M y/o NaOH 1 M, antes de adicionarla a la biomasa. La cantidad de biomasa añadida a cada matraz es de 1.0 g/100 mL de solución de Cobalto. Se toman muestras a determinados tiempos, la biomasa es removida por centrifugación (3000 rpm/5 min) y el sobrenadante es analizado para determinar la concentración del ion metálico por el método colorimétrico de la Dimetilisobutilcetona, con la que

se forma un complejo de color azul, el cual se lee a una absorbancia de 622 nm (Charlott, 1964). La remoción del metal se realizó a diferentes pH´s, temperaturas, concentración inicial del metal y biomasa, así como el posible uso de la biomasa para eliminar Cobalto (II) de desechos industriales (Figuras 2 y 3). La preparación de las soluciones se realizó en campana de flujo laminar, utilizando bata, cubrebocas, guantes y todas las medidas de seguridad adecuadas. Una vez terminado los experimentos, las soluciones y biomasas utilizadas, se guardan en recipientes especiales para su eliminación por empresas especializadas, las cuales las guardan en lugares adecuados donde no producen daño al ambiente. También, las biomasas se pueden reutilizar hasta 6-8 veces, tratándolas con diferentes soluciones, que desorben el metal casi al 100%, se lavan, se secan y se vuelven a esterilizar, quedando aptas para volver a utilizarlas.

Ensayos de biorremediación

A dos matraces Erlenmeyer de 250 mL conteniendo cada uno 10 g de biomasa, se les agregaron 90 mL de agua contaminada con 50 mg/L de Co (II) (ajuistado), proveniente de efluentes de una laguna de desechos industriales (Tanque Tenorio), ubicada en la zona poniente de la ciudad de San Luís Potosí, México, y contaminados por dicho metal. La mezcla se incubó a 28°C con agitación constante (100 rpm), y a diferentes intervalos de tiempo se le determinó la concentración de Co (II) en solución.

Determinación de la concentración de Cobalto divalente.

La concentración de Co (II) en solución acuosa se determinó por un método colorimétrico utilizando Metilisobutilcetona (Charlott, 1964). Todos los experimentos se realizaron 3 veces y por duplicado.

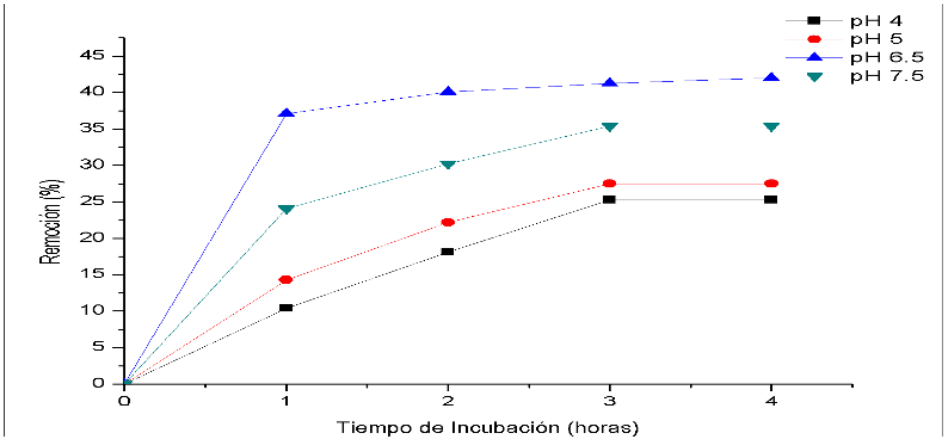


Figura 4. Efecto del pH y tiempo de incubación sobre la remoción de 200 mg/L de Co (II). 1 g de biomasa, 28°C, 100 rpm.

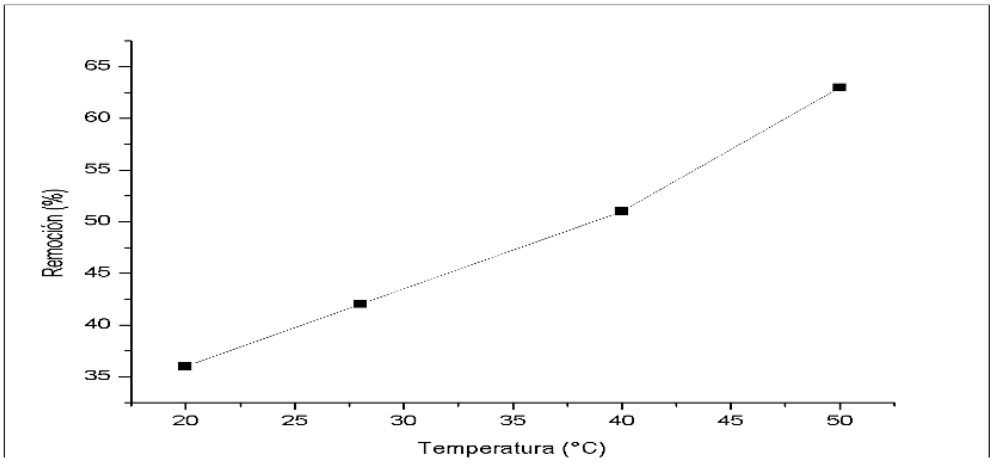


Figura 5. Efecto de la temperatura de incubación sobre la remoción de 200 mg/L Co (II). 1.0 g de biomas., pH 6.5. 100 rpm. 4 h de incubación.

Técnica

1.- En un embudo de separación, a 500 µL de la solución problema se le agregan 0.5 mL de solución de tiocianato de amonio (Productos Químicos Monterrey) al 20% (p/v).

2.- Agregar 5 mg de fluoruro de sodio (Productos Químicos Monterrey).

3.- Agregar 4 mL de metilisobutilcetona (Golden Bell Reactivos), y agitar suavemente durante 60 segundos.

4.- Incubar 5 minutos a temperatura ambiente, para obtener el desarrollo de un color azul (cobalto), leyendo a 622 nm en Espéctrofotometro Uv-Vis.

5.- Se determina la concentración de Cobalto (II) con una curva de calibración de 0-100 mg/L del metal.

RESULTADOS

Inicialmente, se analizó la bioadsorción de 200 mg/L de Co (II), a diferentes tiempos de incubación y a los siguientes valores de pH: 4.0, 5.0, 6.5 y 7.5, encontrando que el pH óptimo de remoción fue de 6.5 (42% a las 4 horas de incubación a 28°C) (Figura 4). Con respecto a la temperatura de incubación, se observó que a medida que se aumenta ésta, es mayor la bioadsorción del metal en solución, pues a 50°C y 20°C, se elimina el 63% y 36%, con un tiempo de incubación de 4 horas (Figura 5).

En cuanto al efecto de diferentes concentraciones de Co (II) en solución, sobre la remoción de éste, se encontró que, si se incrementa la concentración del metal hasta 225 mg/L, la remoción es mayor (43%, 4 horas, pH 6,5, 1 g de biomasa, 28°C y 100 rpm) mientras que, a mayores concentraciones del metal, no se incrementa la remoción de éste (Figura 6).

En la figura 7, se observa el efecto de la concentración de biomasa sobre la remoción del metal, encontrando que, a una mayor concentración, se incrementa la eliminación del metal en solución, pues con 10 y 1 gramo de biomasa, se elimina el 100% y 43% a las 4 horas de incubación, respectivamente.

Finalmente, para analizar el posible uso de la biomasa de la cáscara de naranja en la biorremediación de desechos

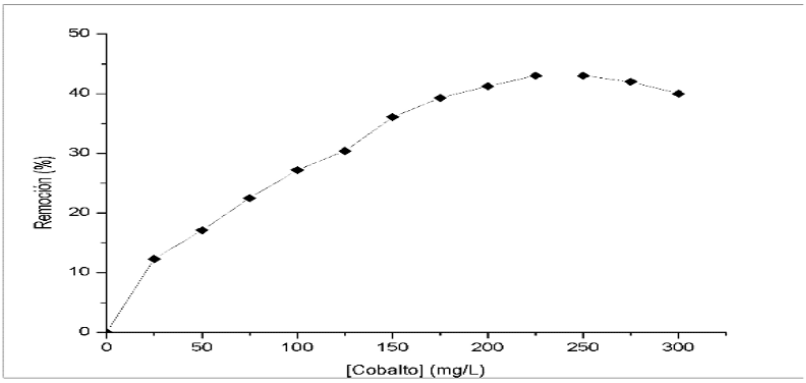


Figura 6. Remoción de diferentes concentraciones de Co (II) por 1 g de biomasa de cáscara de naranja. 28°C, 100 rpm, pH= 6.5. 4 h de incubación.

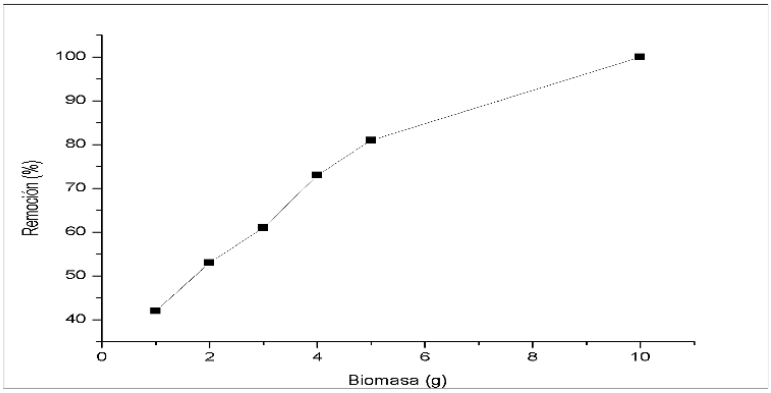


Figura 7. Efecto de la concentración de biomasa de cáscara de naranja, sobre la remoción de 200 mg/L de Co (II) en solución, 28°C, 100 rpm, pH=6.5. 4 h de incubación

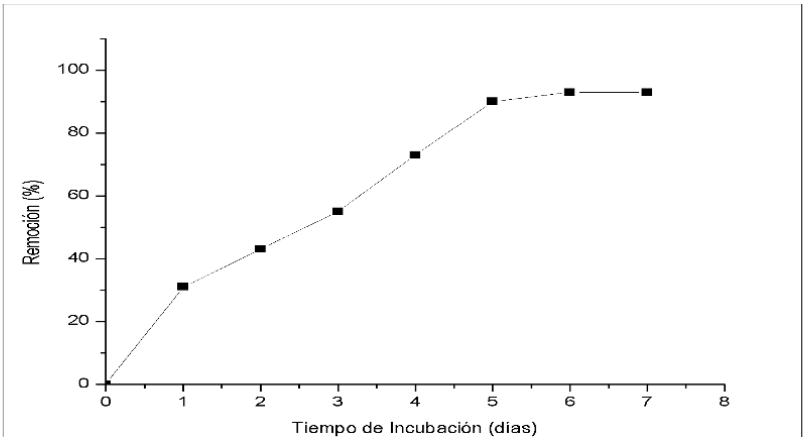


Figura 8. Biorremediación de agua contaminada con 50 mg/L de Cobalto (II) (ajustado). 28ºC. 100 rpm, 10 g de biomasa de cáscara de naranja. 90 mL de agua.

industriales, se adaptó un ensayo de biorremediación en solución acuosa, incubando 10 gramos de biomasa natural con aguas residuales contaminadas con 50 mg/L de Co (II) (ajustado), a 28ºC y 100 rpm (muestras obtenidas de una laguna de desechos industriales: "Tanque Tenorio", localizada al oeste de la Ciudad de San Luis Potosí) (López Álvarez, 2012; Comité Técnico del Agua Subterránea; Norma Oficial Mexicana Nom-127-SSA1-1994), observando que después de 7 días de incubación se remueve el 93% de la concentración inicial del metal de la muestra de agua contaminada, (Figura 8).

DISCUSIÓN

Se han descrito 3 formas básicas por las cuales el Cobalto causa daños en el ser humano: una ingesta en exceso, una excesiva inhalación, o el contacto constante con la piel, por lo que es muy importante el tratar de eliminarlo de los diferentes ambientes, utilizando tecnologías como las biomasas naturales, las cuales son eficientes, baratas y que no contaminan el medio ambiente (Dusengemungu *et al*., 2020), por lo que en este trabajo, se analizó la capacidad de la biomasa de la cáscara de naranja para eliminar Cobalto (II) en solución.

En relación al tiempo de incubación óptimo para la remoción del metal, se han reportado 24 horas para la eliminación de 93%, 77.5% y 70.4%, para los hongos *Paecilomyces* sp., *Penicillium* sp. y *Aspergillus niger*, respectivamente (Cárdenas González *et al*., 2019), para el polvo de hojas de *Cocos nucifera,* que reduce la concentración de Co (II) en un 84.82% en 70 minutos (Hymavathi y Prabhakar, 2017), de 28 horas para la remoción del mismo metal por la biomasa del Lirio acuático (Acosta Rodríguez *et al*., 2021), 20 minutos con 20 mg/L usando polvo de hojas de *Citrus limon* (Ullah *et al*., 2021), 60 minutos para la remoción de 2.5 mg/g con *Luffa cylindrica* (Fang *et al*., 2019), para la eliminación de iones de Co^{2+} y Ni^{2+} con la penca de maguey (Sánchez Nava, 2018), 2 horas para la biosorción de 32.2 mg/L y 100 mg/L de Co^{2+} por *Lemna gibba* pretratada con K_2HPO_4 0.1 M y amberlite XAD-4 cubierta con *Anoxybacillus kestanboliensis* (Reyes Ledezma *et al.,* 2021; Ozdemir *et al*., 2020) y 120 minutos para la remoción de 27-27 mg/L (76%) y 24.3 mg/L (24.3%) con la biomasa del alga roja *Callithamnion corymbosum* (Lucaci *et al*., 2020).

Con respecto a la influencia del pH inicial sobre la eficiencia de remoción se encontró que la mayor actividad se evidenció a un valor de 6.5 (43%, 4 horas de incubación). En relación con lo anterior, se ha reportado un pH óptimo de 4.0-6.0, para la biomasa de Té verde (Imessaoudene *et al*., 2020), de 5.0 para los hongos *Paecilomyces* sp., *Penicillium* sp. y *A. niger* (Cárdenas González *et al*., 2019), para amberlite XAD-4 cubierta con *A. kestanboliensis* (Ozdemir *et al*., 2020) y para la biomasa de *E. crassipes* (73.1% a las 28 horas) (Acosta-Rodríguez *et al*., 2021). Un pH de 6.0 para la biomasa libre e inmovilizada de la cianobacteria *Spirulina platensis* (Vannela y Verma, 2006), con el hongo *Paecilomyces catenlannulatus*, en el cual se incrementa la remoción de Co (II), cuando se aumenta el pH de 4.5 a 7.0 (Li *et al*., 2013), para el alga *Hypnea valentiae*, con un valor de pH de 6.0 (Vafajoo *et al*., 2018), *Pseudomona aeruginosa* SPB-1, en la cual la máxima adsorción de [Co(III)-EDTA] fue a un pH de 7.0 (Paraneeiswaran *et al*., 2014), el polvo de hojas de *C. nucifera,* cuyo pH óptimo fue de 5.0 (Hymavathi y Prabhakar, 2017), las hojas modificadas de *Ficus carica*, con una remoción del 57.15% a pH de 6.0 (Dabbagh *et al*., 2016), un pH de 10.0 para la eliminación de iones de Co^{2+} y Ni^{2+}, con la penca de maguey (Sánchez Nava, 2018), y un pH de 7.0 para la biosorción de 32.2 mg/L de Co^{2+} por

L. gibba, pretratada con K_2HPO_4 0.1 M (Reyes Ledezma *et al.,* 2021), lo cual puede deberse a que el metal se precipita como $Co(OH)_2$, y que hay menos competencia entre los grupos H^+ y Co^{2+} (Kapahi y Sachdeva, 2019).

También, se observó que a una mayor temperatura era mejor la capacidad de remoción de la biomasa analizada, lo cual es similar a lo reportado para los hongos *Paecilomyces* sp., *Penicillium* sp. y *A. niger*, con una adsorción máxima de 100%, 97.1% y 94.1%, respectivamente, a 50°C y 24 horas de incubación (Cárdenas González *et al*. 2019), para el hongo *P. catenlannulatus*, en el cual se incrementa la remoción de Co (II), a medida que se aumenta la temperatura de 20°C a 40°C (Li et al., 2013), para *P. aeruginosa* SPB-1 (Li *et al*., 2013), polvo de hojas de *C. nucifera* (Hymavathi y Prabhakar, 2017), y de *F. benghalensis* (Hymavathi y Prabhakar, 2017), pero son diferentes a lo reportado para el alga *H. valentiae* (Vafajoo *et al*., 2018), en la cual se ha reportado que la capacidad de adsorción disminuye de 47.44 a 46.03 mg/L, al aumentar la temperatura de 25°C a 45°C, pero son diferentes para la remoción del mismo metal con las hojas de Té Verde (Imessaoudene *et al*., 2020) y alginatos del alga roja *C. corymbosum* (Lucaci *et al*., 2020), para los cuales la temperatura óptima fue de 22°C, para *L. cylindrica*, en la cual una temperatura entre 10°C a 40°C, no afecta la remoción del metal (Bouzida *et al.,* 2021), y los 25°C reportados para amberlite XAD-4 cubierta con *A. kestanboliensis* (Ozdemir *et al*., 2020). Por el contrario, el aumento en la capacidad de la biomasa analizada puede atribuirse a la activación de la superficie del adsorbente y al aumento de la difusibilidad del metal al incrementar la temperatura y la movilidad de los iones metálicos (Li *et al*., 2013; Dusengemungu *et al*., 2020).

En cuanto al efecto de diferentes concentraciones del metal, se encontró que a una mayor concentración, es más eficiente la eliminación de éste, lo cual es similar para lo reportado con los hongos *Paecilomyces* sp., *Penicillium* sp. y *A. niger* (Cárdenas González *et al*. 2019), el polvo de hojas de *C. nucifera,* que reduce la concentración de Co (II) en un 84.82% (Hymavathi y Prabhakar, 2017), para la paja de arroz y el alga marina *Macrocistis piryfera*, en las cuales la adsorción del metal aumenta al incrementarse la concentración de éste (Swelam *et al*., 2017: Rabanal, 2006), para la eliminación de 24.3 mg/g de Cobalto por amberlite XAD-4 cubierta con *A. kestanboliensis* (Ozdemir *et al*., 2020), para la biomasa de Eucalipto en un rango de concentración de 20-200 mg/L (Essaadaoui *et al*., 2018), en la cianobacteria *S. platensis*, en la cual la remoción de Cobalto (II), aumenta a mayores concentraciones de éste (Vannella *et al*., 2006), aunque son diferentes para lo reportado para el alga *H. valentiae* (Vafajoo *et al*., 2018), en la cual se ha reportado que la capacidad de adsorción aumenta al incrementar la concentración inicial de Co (II) de 181 a 600 mg/L, para las hojas de *T. grandis,* obtenida de tierras de cultivo del distrito de Vellore, India (Vilvanathan y Shanthakumar, 2017), y para la biomasa de *Eichhornia crassipes,* hasta una concentración de 500 mg/L (Acosta Rodríguez *et al*., 2021).

También, se encontró que, a una mayor concentración de biomasa, se incrementa la eliminación del metal en solución. Estos resultados son similares a los reportados para algunas biomasas naturales y microorganismos como *P. aeruginosa* SPB-1 (Paraneeiswaran *et al*., 2014), el polvo de hojas de *C. nucifera* (Hymavathi y Prabhakar, 2017), la paja de arroz (Swelam *et al*., 2017), el alga marina *M. pyrifera* (Rabanal, 2006), y un compuesto formado por nanocelulosa/nanobentonita (Anirudhan *et al*., 2016), la biomasa de penca de maguey, para la cual se reporta que se incrementa la adsorción del metal al aumentar su concentración hasta 300 mg/L (Sánchez Nava, 2018), la biomasa de amberlite XAD-4 cubierta con *A. kestanboliensis*, en la cual si se aumenta la concentración del bioasdsorbente de 100 a 300 mg/L la remoción aumenta de 92% a 100% (Ozdemir *et al*., 2020), aunque, son diferentes a lo reportado para la biomasa de Té verde (83.5% de remoción con 0.25 g de biomasa) (Imessaoudene *et al*., 2020), y para la biomasa de *E crassipes,* hasta una concentración de biomasa de 5 g (Acosta Rodríguez *et al*., 2021). Esto puede deberse a que hay más sitios de unión de éste, pues la cantidad de bioadsorbente añadido, determina el número de sitios de unión disponibles para la bioadsorción del metal (Hymavathi y Prabhakar, 2017).

Finalmente, la biomasa analizada tiene la capacidad de eliminar el metal de aguas contaminadas, con resultados satisfactorios, lo cual coincide con algunos reportes de la literatura con diferentes biomasas y microorganismos en la remoción del mismo metal como: los hongos *Paecilomyces* sp., *Penicillium* sp. y *A. niger* (Cárdenas González *et al*. 2019), la acumulación de Cobre y Cobalto por *E. crassipes* (Acosta Rodríguez *et al*., 2021; Leenu y Sheela, 2016), la bioremediación de aguas contaminadas con diferentes metales pesados con las biomasas de la cáscara de naranja amarga verde (*Citrus aurantium*), kumquat (*Citrus japonica*) y semilla de uva palomino fino (*Vitis vinifera* "Palomino") (Sánchez Ponce, 2018), la bioadsorción de diferentes metales pesados por el hongo *A. niger* (Flores Rivera

et al., 2019), la eliminación de cobalto con tratamiento electroquímico de aguas fluviales contaminadas por complejos mineros del río Calera, sector "El Pache" provincia de El Oro, Ecuador (Blacio Torres y García Espinosa, 2021), para la extracción de cobalto de relaves mineros en Antioquía, Colombia (Ramírez Arias, 2020), la eliminación tierra y agua contaminadas con Cobalto y Mercurio en Mardin, Turquía, utilizando amberlite XAD-4 cubierta con *A. kestanboliensis* (Ozdemir *et al*., 2020), la fitorremediación de cuerpos de agua en Colombia por *E. crassipes* (Jiménez Rodríguez 2021), la utilización de subproductos agroindustriales para la bioadsorción de metales pesados (Sánchez-Silva *et al*., 2020), y para la capacidad degradadora de *P. aeruginosa* frente a metales pesados presentes en muestras de sedimentos del río Chibunga, Ecuador (Paredes Páliz *et al*., 2021).

Los datos obtenidos demuestran que esta biomasa tiene la capacidad para remover Cobalto (II) en solución, lo cual coincide con algunos reportes de la literatura, teniendo además la ventaja de que, utilizando la misma biomasa, se pueden eliminar otros diferentes contaminantes, como Cromo (VI) cadmio, Zinc, Cobalto, Níquel, Plomo, Cobre y Arsénico (Acosta Rodríguez *et al*., 2012; Li *et al*., 2008; Cardona Gutiérrez *et al*., 2013; Mondragón Rivera, 2018; Torres *et al*., 2020).

CONCLUSIONES

La biomasa de la cáscara de naranja mostro una buena capacidad para bioabsorber 200 mg/L de Co (II) en solución, después de 240 minutos de incubación, a 28°C, una agitación constante de 100 rpm con 1 g de biomasa; por otro lado, la biomasa puede remover eficientemente el metal *in situ* (93% de remoción, con 7 días de incubación, 10 g de biomasa, en agua contaminada con el metal). Estos resultados sugieren la potencial aplicabilidad esta biomasa para la remediación de lugares contaminados con dicho metal, además de que es muy económica, se puede obtener en grandes cantidades, no contamina y fácil de manipular.

REFERENCIAS

- Acosta-Rodríguez I, González Sánchez HM, Moctezuma-Zárate MG, Cárdenas González JF, Martínez Juárez VM. Remoción de Cromo (VI) en solución por la biomasa de la cáscara de naranja (*Citrus sinensis* Osbeck). Tlatemoani. Rev. Acad. de Inv. UASLP. 2012. 9:1-17.
- Acosta-Rodríguez I, Rodríguez-Pérez A, Pacheco-Castillo NC, Enríquez-Domínguez E, Cárdenas-González JF, Martínez-Juárez VM. 2021. Removal of Cobalt (II) from Waters Contaminated by the Biomass of *Eichhornia crassipes*. Waters. 2021. 13, 1725. 1-13. https:// doi.org/10.3390/w13131725.
- Ajifack DL, Ghogomu JN, Noufame TD, Ndi JN, Ketcha JM. Adsorption of Cu (II) Ions from Aqueous Solution onto Chemically Prepared Activated Carbon from *Theobroma cacoa*. British Journal of Appled Science & Technology. 2014. 4(36): 5021-5044. DOI: 10.9734/BJAST/2014/12742
- Amaku JF, Ogundare SA, Akpomie KG, Ngwu CM, Conradie J. Enhanced chromium (VI) removal by *Anacardium occidentale* stem bark extractcoated multiwalled carbon nanotubes. International Journal of Environmental Science and Technology. 2021. 1-14. DOI:10.1007/s13762-021-03364-5
- Anirudhan TS, Deepa J, Christa J. Nanocellulose/ nanobentonite composite anchored with multi-carboxyl functional groups as an adsorbent for the effective removal of Cobalt(II) from nuclear industry wastewater simples. Journal of Colloid Interface Science. 2016. 467: 307–320. doi: 10.1016/j.jcis.2016.01.023.
- Arias Patiño LC. Evaluación de la capacidad de remoción de Cr (VI) en solución con una mezcla de cáscara de naranja y cáscara de banano como bioadsorbente. Trabajo de Grado. Ingeniería Ambiental y Sanitaria. Facultad de Ingeniería. Universidad Lasalle. Bogota, Colombia. 2019. https://ciencia.lasalle.edu.co/ing_ambiental_sanitaria
- Blacio Torres AM, García Espinosa VJ. Aplicación electroquímica para tratar aguas fluviales contaminadas por complejos mineros: Caso Río Calera, Sector "El Pache" provincia de el Oro. Tesis Licenciatura. Ingeniería Química. Facultad de Ingeniería Química. Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador. 2021. epositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/53885/1/BINGQ-IQ-21P02.pdf
- Bouzida A, Djedid M, Ad C, Benalia M, Hafez B, Elmsellem H. Biosorption of Co (II) ions from aqueous solutions using selected local *Luffa Cylindrica*: Adsorption and characterization studies. Moroccan Journal of Chemistry. 2021. 9, 156–167. DOI: https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v9i1.23215

- Cárdenas González JF, Rodríguez Pérez AS, Vargas Morales JM, Martínez Juárez VM, Acosta Rodríguez I, Michel Cuello Ch, Gallegos Fonseca G, Escalera Chávez ME, Muñoz Morales A. Biosorption of Cobalt (II) from aqueous solutions by fungal biomasses. Bioinorganic Chemical and Applications. Volume 2019. Article ID 8757149, 8 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2019/8757149.
- Cardona Gutiérrez, AF, Cabañas Vargas DD, Zepeda Pedreguera A. Evaluación del poder biosorbente de cáscara de naranja para la eliminación de metales pesados, Pb (II) y Zn (II). Ingeniería. 2013. 17(1): 1-9. http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46729718001 Centro de Investigación Regional Noreste. INIFAP. 2017. www.inifapcirne.gob.mx
- Charlot G. Colorimetric Determination of Elements, Elsevier Publishing Company-Amsterdam-London-New York, New York, NY, USA, 12th edition, 1964.
- Comité Técnico del Agua Subterránea (COTAS). Estudio técnico respecto a las condiciones geohidrológicas y sociales del acuífero 2411 "San Luis Potosí" en el Estado de San Luis Potosí: San Luis Potosí. Reporte, 74: Comité Técnico de Agua Subterránea del Acuífero del Valle de San Luis Potosí, Rio Verde, San Luis Potosí, 2005.
- Dabbagh R, Moghaddam ZA, Ghafourian. H. Removal of cobalt(II) ion from water by adsorption using intact and modified *Ficus carica* leaves as low-cost natural sorbent. Desalination Water Treatment. 2016. 57 (42): 19890-19902. https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1103311
- Díaz-de Alba MI, Gestos-Trojas JA, Granado-Castro MD, Galindo-Riaño MD, Casanueva-Marenco MJ. Potencial uso de residuos agroalimentarios en la eliminación de metales contaminantes para la mejora del medioambiente. XLI Jornadas de Viticultura y Enología de la Tierra de Barros. I Congreso Agroalimentario de Extremadura. 2019. 367-385. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7617885
- Dusengemungu L, Kasali G, Gwanama C. Ouma KO. Recent advances in biosorption of copper and cobalt by filamentous fungi. Frontiers in Microbiology 2020. 11: 1-16 https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582016
- Essaadaoui Y, Lebkiri A, EL Houssein R, Kadiri L, Ouass A. Adsorption of cobalt from aqueous solutions onto Bark of Eucalyptus. Medical Journal of Chemistry. 2018. 7: 145–155. DOI: https://doi.org/10.13171/mjc72/01808150945-essaadaoui
- Fang YH. Biosorption of Cobalt (II) ions using palm kernel mesocarp fiber. Bachelor's Thesis, Faculty of Engineering and Green Technology, University Tunku Abdul Ramhan, Petaling Jaya, Malaysia, 2019. Available online: http://eprints.utar.edu.my/id/eprint/3913 (accessed on 21 June 2021).
- Fernandez M, Florez D, Yactayo M, Lovera D, Quispe J, Landauro C, Pardave W. Remoción de metales pesados desde efluentes mineros, mediante cáscaras de frutas. Aibi Revista de Investigación, Administración e Ingeniería. 2020. 8 (1): 21-28. **DOI:** https://doi.org/10.15649/2346030X.627
- Flores Rivera M, Pacheco Castillo N, Cárdenas González JF, Moctezuma Zarate MG, Martínez Juárez VM, Rodríguez Pérez A, Acosta Rodríguez I. Bioadsorción de Diferentes Metales Pesados por el Hongo *Aspergillus niger.* Actas Inageq. 2019. 25: 167-180.
- Hernández Hernández CL, Galindo Mendoza G. Breve Historia de la citricultura en la zona media potosina. Universitarios Potosinos. 2019. 241: 18-23.
- Hernández López V, Nájera Pérez MM, Cárdenas González JF, Martínez Juárez VM, Acosta Rodríguez I. Utilidad de la cáscara de aguacate (*Persea americana*) para la eliminación de Cromo (VI) de aguas contaminadas. Transversalidad Científica y Tecnológica. 2020. 4 (1): 110-117. www.atictac.org.mx, atictac2011@gmail.com.
- Hymavathi D, Prabhakar G. Optimization, equilibrium, and kinetic studies of adsorptive removal of cobalt(II) from aqueous solutions using *Cocos nucifera* L. Chemical Engineering Communication. 2017. 204 (9): 1094–1104. DOI 10.1002/ep
- Hymavathi D, Prabhakar G. Studies on the removal of Cobalt(II) from aqueous solutions by adsorption with *Ficus benghalensis* leaf powder through response surface methodology. Chemical Engineering Communication. 2017. 204 (12): 1401–1411. DOI:10.1080/00986445.2017.1365063

- Jiménez Rodríguez JA. *Eichhornia crassipes* y su uso en técnicas de aprovechamiento y fitorremediación de cuerpos de agua. Tesis Licenciatura. Ingeniería Ambiental. Escuela de Ciencias Agrícolas, Pecuarias y del Medio Ambiente. Universidad Nacional Abierta y a Distancia. Bogotá, Colombia. 2021. https://repository.unad.edu.co/handle/10596/40340
- Imessaoudene D, Bensacia N, Chenoufi F. Removal of cobalt(II) from aqueous solution by spent green tealeaves. Journal of Radioanalytical Nuclear Chemistry. 2020. 324: 1245–1253. CODEN JRNCDM; v
- Kapahi M, Sachdeva S. Bioremediation options for heavy metals. Journal Health & Pollution. 2019. 9(24): 1-20. https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.24.191203
- Leenu S, Sheela D. Impact of Co and Cu (heavy metals) on *Eichhornia crassipes* (Mart) solms, with special reference to bioaccumulation and phytoremediation. Asian Journal of Science and Technology. 2016. 7 (05): 2996-2998. http://www.journalajst.com
- Li F, Gao Z, Li X, Fang L. The effect of environmental factors on the uptake of ^{60}Co by *Paecilomyces catenlannulatus*. Journal of Radioanalytical Nuclear Chemistry. 2013. 299 (3): 1281–1286. CODEN JRNCDM; v.
- López Álvarez B. Cambios de uso de suelo y su impacto en el sistema acuífero del valle de San Luís Potosí, aplicando modelación numérica. Tesis Doctoral En Ciencias Ambientales. Instituto Potosino de Ciencia y Tecnología, San Luis Potosí, SLP, México, 2012. https://repositorio.ipicyt.edu.mx
- Lucaci AR, Bulgariu D, Ahmad I, Bulgariu L. Equilibrium and Kinetics Studies of Metal Ions Biosorption on Alginate Extracted from Marine Red Algae Biomass (*Callithamnion corymbosum* sp.). Polymers. 2020. 12(9): 1-16. https://doi.org/10.3390/polym12091888
- Medellín-Castillo NA, Hernández-Ramírez MG, Salazar-Rábago JJ, Labrada-Delgado GJ, Aragón-Piña A. Bioadsorción de Plomo (II) presente en solución acuosa sobre residuos de fibras naturales procedentes de la industria ixtlera *Agave lechuguilla* Torr. y *Yucca carnerosana* (Trel). Revista Internacional de Contaminación Ambiental. 2017. 33 (2): 269-280. https://doi.org/10.20937/rica.2017.33.02.08
- Mondragón Rivera CE. Efecto del pH en la biosorción de metales pesados (Pb2+, Cu2+, Cd2+) en solución acuosa mediante los xantatos sintetizados a partir de desechos de cáscara de naranja. Tesis Licenciatura. Ingeniería Química. Facultad de Química. Universidad Autónoma del Estado de México. 2018. http://ri.uaemex.mx
- Norma Oficial Mexicana Nom-127-SSA1-1994. Salud ambiental, agua para uso y consumo humano-límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización, Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud. México, 1994.
- Ozdemir S, Kılınç E, Fatih S. A Novel Biosorbent for Preconcentrations of Co(II) and Hg(II) in Real Samples. Scientific Reports. 2020. 10 (455): 1-9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-57401-y
- Paraneeiswaran A, Shukla SK, Subba Rao T, Prashanth K. Removal of toxic Co-EDTA complex by a halophilic solar-salt-pan isolate *Pseudomonas aeruginosa* SPB-1. Chemosphere. 2014. 95: 503–510. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.09.107
- Paredes Páliz KI, Santillán-Quíroga, LM, Viteri-Uscátegui MR. Capacidad degradadora de *Pseudomonas aeruginosa* frente a metales pesados presentes en muestras de sedimentos del río Chibunga. Polo del Conocimiento. 2021. 58(6): 496-519. DOI: 10.23857/pc.v6i5.2675
- Rabanal Atalaya M. Estudio de la biosorción de Co(II) por el alga marina *Macrocistis piryfera*. Tesis Profesional. Químico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. 2006. https://repositorio.ucv.edu.pe
- Ramírez Arias D. Factibilidad de extracción de cobalto en relaves mineros Proyecto el Roble.
- Tesis Magister en Ingeniería. Recursos Minerales. Departamento de Materiales y Minerales. Facultad de Minas. Universidad Nacional de Colombia. Medellín, Antioquía. Colombia. 2020. D Ramírez Arias - repositorio.unal.edu.co
- Reyes-Ledezma JL, Ramírez-Rodríguez AE, Ballinas-Cesatti CB, Cristiani-Urbina E, Morales-Barrera L. K_2HPO_4 pretreatment significantly enhances the biosorption capacity of Co2+ by *Lemna gibba*. Revista Mexicana de Ingeniería Química. 2021. 20(2): 581-605. https://doi.org/10.24275/rmiq/IA2042

- Rivera-López S, Perales-Salvador A, del Valle-Sánchez M. Caamal-Cauich I. Panorama de la producción y comercialización de naranja en México. Agro Productividad. 2020. 13 (7): 9-14. https://doi.org/10.32854/agrop.vi.1614
- Romo-Rodríguez P, Gutiérrez-Corona JF. Fungal processes of interaction with chromium. In: Fungal bioremediation: Fundamentals and Applications. Boca Ratón: CRC Press, 2019: 173-185. DOI:10.1201/9781315205984-6
- Ruiz Menéndez AP. Obtención de carbón activado a partir de cáscara de naranja (*Citrus sinensis* L. Obseck) y su aplicación como adsorbente de Plomo (II) en disolución acuosa. Tesis Licenciatura. Ingeniería Ambiental. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Agraria La Molina. Lima, Perú. 2018. http://repositorio.lamolina.edu.pe › UNALM
- Sánchez Nava DM. Estudio de la biosorción de cobalto y níquel con la penca de maguey. Tesis Licenciatura. Ingeniería Química. Tecnológico de Estudios Superiores de San Felipe del Progreso. Estado de México. 2018. https://inis.iaea.org
- Sánchez Ponce L. Aplicación de residuos vegetales en el tratamiento de aguas contaminadas por metales. Trabajo de Fin de Grado en Química. Facultad de Ciencias. Universidad de Cádiz. España. 2018. URI: http://hdl.handle.net/10498/23560
- Sánchez-Silva JM, González-Estrada RR, Blancas-Benítez FJ, Fonseca-Cantabrana A. Utilización de subproductos agroindustriales para la bioadsorción de metales pesados. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas. 2020. 23: 1-18. https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.261
- Swelam AA, Awad MB, Salem AMA, El-Feky AS. Biosorption of cobalt(II) ions from aqueous solution using rice straw and its modification. Journal of Science and Engineering Research. 2017. 4 (1):121–129. e www.jsaer.com
- Torres L, Choquecota Mena R, Mamani Coaquera G, Ticona Quispe P, Sanga Franco M, Gutierrez Flores I. Bioadsorción de arsénico del agua del río Locumba utilizando cáscara de naranja (*Citrus sinensis*). Tacna. Ciencia y Desarrollo, 2020. (26), 41–47. DOI: https://doi.org/10.33326/26176033.2020.26.931
- Ullah A, Ali I, Rasheed S, Shah M, Munir T, Nawaz S. Adsorptive Removal of Cobalt (II) and Chromium (III) from Aqueous Solution onto *Citrus Limon* Leaves Powder. Letter Applied Nano Bioscience. 2021, 10, 2446–2458. DOI:10.33263/LIANBS103.24462458
- Vafajoo L, Cheraghi R, Dabbagh R, McKay G. Removal of cobalt (II) ions from aqueous solutions utilizing the pre-treated 2-*Hypnea Valentiae* algae: equilibrium, thermodynamic, and dynamic studies. Chemical Engineering Journal. 2018. 331, 39–47. DOI:10.1016/j.cej.2017.08.019
- Valdez VI, Acevedo BJ, Hernández SC. Distribution and potential of bioenergy resources from agricultural activities in Mexico. Renewable and Sustainable Energy Reviews. 2010). 14: 2147-2153. RePEc:eee:rensus:v:14:y:2010:i:7:p:2147-2153
- Vannela R, Verma SK. Co^{2+}, Cu^{2+}, and Zn^{2+} accumulation by Cyanobacterium *Spirulina platensis*. Biotechnology Progress. 2006. 22 (5). 1282-1293 https://doi.org/10.1021/bp060075s
- Vizcaíno Mendoza L, Fuentes Molina N. Biosorción de Cd, Pb y Zn por biomasa pretratada de algas rojas, cáscara de naranja y tuna. Ciencia e Ingeniería Neogranadina. 2015. 25 (1): 43–60. DOI:10.18359/rcin.432
- Vilvanathan S, Shanthakumar S. Column adsorption studies on nickel and cobalt removal from aqueous solution using native and biochar form of *Tectona grandis*. Environmental Progress & Sustainable Energy. 2017. 36 (4): 1030–1038. https//doi.org10.1002/ep.12567

Los exosomas como herramientas diagnósticas y terapéuticas para investigaciones sobre cáncer cervicouterino

[1]González-Pérez Martha Esmeralda, [2*]Alcántara-Quintana Luz Eugenia

[1]Maestría en Investigación Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Venustiano Carranza 2405, Lomas Los Filtros. 78210, San Luis Potosí.

[2*]Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y Tecnología, Universidad Autónoma de san Luis Potosí. Avenida Sierra Leona 550, Lomas 2da sección, 78120, San Luis Potosí.

*Email correspondencia: luz.alcantara@uaslp.mx, lealcantara@conacyt.mx

RESUMEN

Los exosomas son microvesículas membranosas extracelulares, que miden entre 30 y 150 nm, y contienen ARN complejo y proteínas, se encuentran principalmente en fluidos corporales, mantienen una comunicación celular importante, y por dicha función tienen un papel relevante en cáncer, ya que se cree que estos transfieren proteínas oncogénicas. Actualmente se les ha dado un futuro prometedor respecto al potencial que tienen como biomarcadores de enfermedades, por lo cual tenemos el interés en ellos para encontrar un biomarcador que brinde características para facilitar la prevención, control y seguimiento de cáncer cervicouterino. En el Mundo, el cáncer cervicouterino constituye un problema de salud pública, ya que es uno de los cánceres más comunes. Según Observatorio Global del Cáncer (GCO) ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre los tumores malignos de la mujer con un estimado de 528, 000 nuevos casos en el año 2020. En México, se posiciona en la segunda causa de muerte y el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), menciona que se presentan por semana 59 casos nuevos. El objetivo del presente trabajo es una revisión de la literatura existente referente a la utilización de los exosomas como herramientas diagnósticas, terapéuticas y sus implicaciones económicas para su uso en investigaciones sobre cáncer, particularmente el de cáncer de cuello uterino.

Palabras clave: exosomas, vesículas extracelulares, cáncer de cuello uterino, biomarcador.

ABSTRACT

Exosomes are extracellular membranous microvesicles, measuring between 30 and 150 nm, and contain complex RNA and proteins, are found mainly in body fluids, maintain important cellular communication, and due to this function they have a relevant role in cancer, since it is believed that these transfer oncogenic proteins. Currently, they have been given a promising future regarding their potential as biomarkers of diseases, so we are interested in them to find a biomarker that provides characteristics to facilitate the prevention, control and monitoring of cervical cancer. In the world, cervical cancer constitutes a public health problem, since it is one of the most common cancers. According to Global Cancer Observatory (GCO), it ranks fourth in frequency among malignant tumors in women with an estimated 528,000 new cases in 2020. In Mexico, it ranks as the second cause of death and the National Epidemiological Surveillance System (SINAVE), mentions that 59 new cases are presented per week. The objective of this work is a review of the existing literature regarding the use of exosomes as diagnostic and therapeutic tools and their economic implications for their use in research on cancer, particularly Uterine Cervical Neoplasms.

Key words: exosomes, extracellular vesicles, Uterine Cervical Neoplasms, biomarker.

INTRODUCCIÓN

EL cáncer de cuello uterino (CaCu) es una enfermedad causada por el crecimiento anormal de las células del cuello uterino [1]. Es la enfermedad más común causada por VPH (Virus de papiloma Humano) el cual se presenta en el 99% de los casos de CaCu [2]. En la actualidad se sigue considerando un problema de salud pública por su alta incidencia y mortalidad a nivel mundial, y sobre todo en países en vías de desarrollo[3].

El Observatorio Global del Cáncer (GCO) refiere que el cáncer de cuello uterino (CaCu), ocupa el 2° lugar a nivel mundial, dentro del grupo de mujeres de 25 a 64 años con una tasa de incidencia ajustada de 24 por cada 100,000 mujeres y una tasa de mortalidad ajustada de 11,6 por cada 100,000 mujeres, durante el 2020[4].

Los países en vías de desarrollo son los más afectados, en nuestro país a pesar de existen herramientas de cribado poblacional como el Papanicolau con el fin de disminuir la incidencia, a su vez esta enfermedad en México ocupa el 2° lugar, en mujeres de entre 25 años a 69 años con una tasa de incidencia ajustada de 22.1 por cada 100,000 mujeres, y una tasa de mortalidad de 9.3 por cada 100,000 mujeres [4]. Por otro lado, el boletín del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) menciona que en el 2020 los casos de Tumor Maligno del Cuello del Útero en toda la República fueron 3,479 [5].

Como se ha mencionado anteriormente existen técnicas que nos pueden ayudar en la prevención de la enfermedad. Sin embargo, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) menciona que se necesita de un equipo de expertos para poder realizar análisis de todas las muestras y que puede depender de la experiencia del intraobservador [6].

En la actualidad se están buscando alternativas de manera general para poder detectar de manera temprana la enfermedad y los exosomas son vesículas a las que se les ha considerado de relevancia e interés en la actualidad como auxiliares en la detección en varias enfermedades y entre ellas el cáncer de cuello uterino.

Si bien nace la importancia de la investigación de exosomas desde hace aproximadamente tres décadas cuando dos grupos de investigadores independientes en 1983 encontraron algunas observaciones importantes de desechos de unas vesículas extracelulares, las cuales eran liberadas por los glóbulos rojos en maduración [7,8,9]. Cinco años después, Rose Johnstone, quien fue la autora de los principales estudios de vesículas extracelulares (VE), le dio el nombre de "exosomas" a estas vesículas extracelulares [7,10].

Johnstone menciona que el descubrimiento inicial de su grupo fue "inusual", ya que ellos se encontraron con los exosomas cuando buscaban un sistema apropiado para identificar una proteína de transporte específica [9,11]. Por

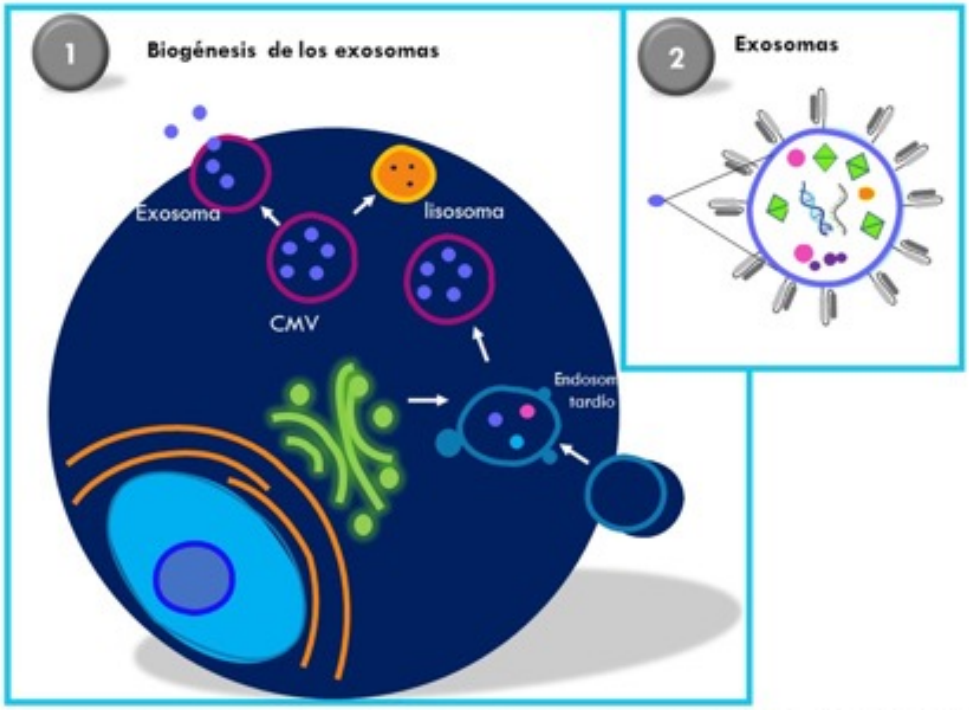


Figura 1. Biogénesis de los exosomas. 1.La gemación hacia adentro crea vesículas intraluminales, que pueden seguir uno de dos caminos: degradación lisosomal, (cuando el CMV se fusiona con un lisosoma) o liberación al espacio extracelular (cuando el CMV se fusiona con la membrana plasmática y vacía su contenido). 2. Una vez liberada, cada vesícula intraluminal recibe su nombre de "exosoma".

Tabla 1 Morfología y contenido de exosomas

Morfología de los exosomas, de acuerdo con diversos artículos			
EXOSOMAS	Tamaño	Contenido	Referencia
	30-100 nm	proteínas y materiales genéticos que incluyen ADN, ARNm, miARN e lncRNA, pueden revelar información genética de sus células madre lncRNA.	Zhang, J. [xvi]
	30-120 nm	ARNm, miARN, ADN, proteínas y lípidos	Rahbarghazi, R. [xvii]
	50-100 nm	ARN, microARN, receptores oncogénicos presentación de antígenos, activación inmune y actividades inmunosupresoras, expresando D63, CD81, CD9, LAMP1, TSG101 y otros marcadores	Li, H. [xviii]
	40-180 nm	carga de ácidos nucleicos, incluidos ADN, ARN mensajero (ARNm) y microARN (miARN)	Logozzi, M [xix]

ADN: Ácido desoxirribonucleico, ARN: Ácido Ribonucleico, ARN m: Ácido Ribonucleico mensajero, miARN: microARN, lncRNA: ARN no codificantes largos

otra parte, en uno de los artículos de Johnstone, refiere que sus investigaciones eran vistas de forma incrédula ya que se creía que estaban inducidas [11]. Durante estos años y gracias al seguimiento de investigaciones, los exosomas se consideran como un fenómeno natural, los cuales se han convertido en biomoléculas prometedoras en relación con diversas enfermedades [10].

En la actualidad los investigadores buscan apresurar el potencial que tienen los exosomas en las diferentes enfermedades, en relación con lo anterior podemos realizar una búsqueda rápida en Pubmed colocando la palabra Mesh **Exosome** y nos encontraremos con que este término se añadió en el 2009, y durante estos años sigue aumentando el numero de investigaciones relacionadas, en donde se representa en el año 2010 con un total de 184 resultados a más de 9000 en el 2021.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura referente a la utilización de los exosomas como herramientas diagnósticas, terapéuticas para su uso en investigaciones sobre cáncer, particularmente el de cuello uterino. Proporcionamos primero una descripción general de la biología de los exosomas y exploramos sus usos potenciales como herramientas de diagnóstico y terapéuticas, puesto que hoy en día es valorado en más de $ 41 millones de dólares y que se prevé que alcance los $ 358,91 millones de dólares en el 2027.

Para la siguiente revisión se buscaron las siguientes palabras, "Exosomes", "Extracellular Vesicles", "Uterine Cervical Neoplasms" como palabras Mesh. En donde se obtuvieron 39 resultados. ("Exosomes"[Mesh]) OR "Extracellular Vesicles"[Mesh]) AND "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]). Entre otros artículos encontrados con la palabra Mesh "Exosome"

La biología de los exosomas

Los exosomas son un subconjunto de vesículas extracelulares (VE) que se definen por la forma en cómo se forman, que es a través de la gemación hacia adentro de la membrana endosomal durante la maduración de los cuerpos multivesiculares (MVB). la gemación hacia adentro de la membrana plasmática para formar endosomas tempranas, a medida que este va madurando se convierte en endosoma tardío después estos se invaginan parcialmente y brotan en la luz circundante con contenido citoplasmático para formar vesículas intraluminales (ILV), que pueden seguir uno de dos caminos: degradación lisosomal (cuando el MVB se fusiona con un lisosoma) o liberación al espacio extracelular (cuando el MVB se fusiona con la membrana plasmática y vacía su contenido). Una vez liberada, cada vesícula intraluminal recibe el nombre de "exosoma" [12,13,14] **Figura 1.**

Composición de exosomas

Con un diámetro típico de 30 a 150 nm, los exosomas son la clase más pequeña de vesículas extracelulares. Tienen una membrana lipídica de doble capa y contienen todas las biomoléculas celulares básicas, incluidas proteínas, lípidos, ADN, ARNm (ARN mensajero) y miARN (microARN) [12,15] en la **Tabla 1** se muestra la morfología y el contenido de los exosomas. Homogeneidad en la abreviatura

Función de los exosomas

Una vez considerados desechos celulares, los exosomas ahora se reconocen como un modo fundamental de comunicación célula-célula y transportadores, que

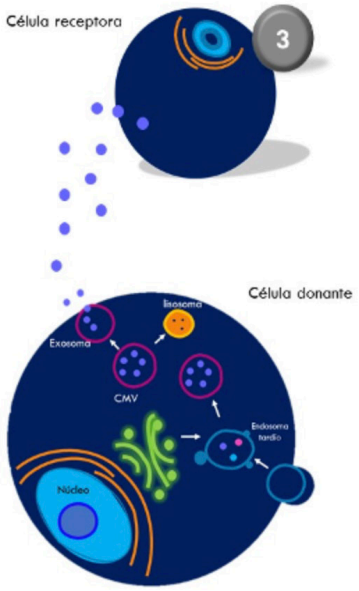


Figura 2. Los exosomas ahora se reconocen como un modo fundamental de comunicación célula-célula y transportadores, que entregan contenidos bioactivos (proteínas, ácidos nucleicos y cargas lipídicas) a las células receptoras.

entregan contenidos bioactivos (proteínas, ácidos nucleicos y cargas lipídicas) a las células receptoras permitiendo además que mantengan homeostasis celular [16,17,18] **(Figura 2).** Dentro del campo de la investigación de exosomas, se han planteado muchos desafíos, como su exploración de la dinámica, la búsqueda de marcadores establecidos y heterogeneidad de los protocolos de aislamiento [14]. Sin embargo; hay un progreso constante dentro del campo ya que los primeros estudios sugirieron que los exosomas podrían apuntar a células específicas, por ejemplo: los informes de que los exosomas purificados derivados de células B se unen específicamente a las células dendríticas foliculares, pero no a otros tipos de células [19]. En conjunto, los estudios indican que las células receptoras absorben los exosomas a través de la endocitosis mediada por receptores y / o fusión. Al ser captadas, parecen influir en muchos procesos como la proliferación celular, la apoptosis y la polaridad [21,20].

Recientemente, los desarrollos en las tecnologías de imágenes y marcadores han permitido que la secreción de exosomas y los eventos de tráfico interno se capturen en las células del donante y el receptor [20, 22].En un estudio publicado en Nature Communications, una proteína reportera novedosa de dos colores reveló la secreción de exosomas en la parte frontal de células migratorias, así como un fuerte comportamiento de búsqueda de rutas de las células a lo largo de los rastros de exosomas subsiguientes, sorprendentemente, las células cancerosas no solo siguieron el rastro también, sino que endocitosaron activamente los exosomas. Reporteros ***en vivo*** como estos pueden revelar comportamientos celulares inesperados al permitir la visualización en tiempo real de la secreción e interacción de los exosomas con las células [20]. Aunque sabemos que los exosomas son importantes para la migración direccional, es sorprendente que las células siguieran los rastros del exosoma, como si los exosomas estuvieran liberando un factor de atracción o feromona [20].

Los hallazgos respaldan estudios previos que muestran que los exosomas guían la migración celular, lo que se suma a la larga lista de roles biológicos potenciales [21,22], En última instancia, el progreso en la tecnología de marcadores representa un gran paso adelante para el campo de la investigación de exosomas.

Exosomas como herramientas de diagnóstico

Teniendo en cuenta que los exosomas contienen cargas únicas, tienen una fuerte presencia en casi todos los biofluidos [19], ofrecen una alta estabilidad biológica y sirven como mensajeros intercelulares, la exploración de su utilidad como biomarcadores en la biopsia líquida era inevitable **(Figura 3)** [23,24]. Por otro lado, Li, W. menciona que aproximadamente el 40% de los marcadores de superficie de células cancerosas se encontraron en la superficie exosomal, el refiere que la detección de estos marcadores podría reemplazar parcialmente a las biopsias y crear biomarcadores ideales a través de los fluidos corporales [25]. Además, la implicación de los exosomas en ciertas patologías, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respaldan aún más su utilidad como biomarcadores y se cree que puedan ser una herramienta para evitar procedimientos que son

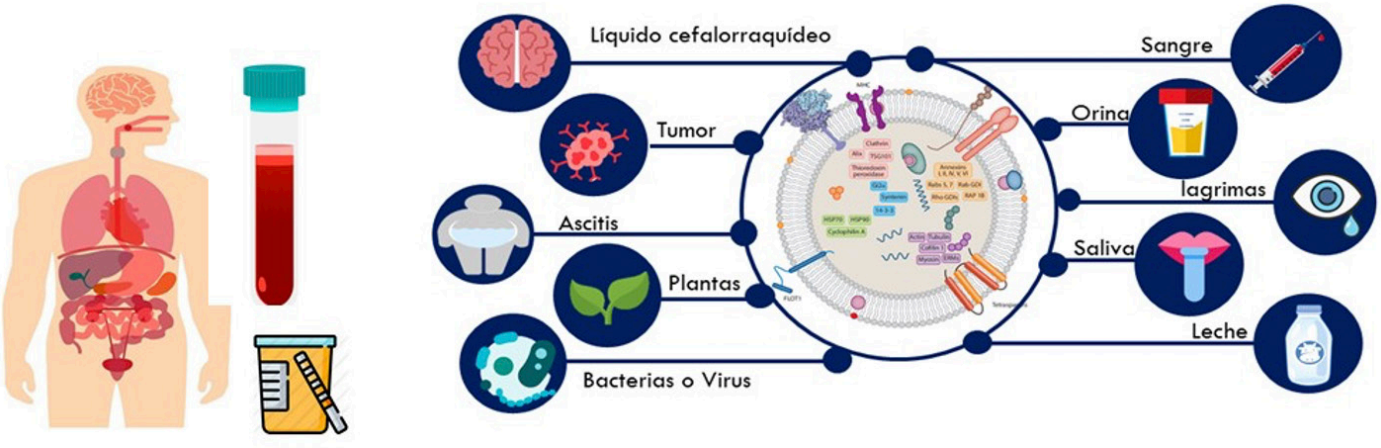


Figura 3. Los exosomas tienen una fuerte presencia en casi todos los biofluidos, ofrecen una alta estabilidad biológica y sirven como mensajeros intercelulares, la exploración de su utilidad como biomarcadores en la biopsia líquida es inevitable, y actualmente se realizan varios estudios.

invasivos [26]. La caracterización del proteoma del exosoma podría ser útil para identificar vías de señalización amplificadas indicativas de cáncer y para observar la respuesta estromal de los tumores y la respuesta a las terapias contra el cáncer [27,28].

En el caso del cáncer de cuello uterino, se sabe que el ADN del Virus Papiloma Humano se ha encontrado en muestras cervicales, también en suero y otros fluidos, aunque su origen en estos últimos no está claro. Las vesículas extracelulares (VE) podrían ser el medio de transporte del ADN viral considerando su papel emergente en la comunicación celular. El contenido de las VE derivadas de células cervicales ha sido poco explorado y la presencia en ellas de ADN de Virus de Papiloma humano sigue siendo desconocida [29]

De tal forma el potencial diagnóstico que se le ha atribuido a los exosomas no se limita al cáncer, también se están explorando otras áreas terapéuticas, como el dolor, las enfermedades autoinmunes y los trastornos hipertensivos del embarazo [30,31,32] .

El camino hacia la verificación de biomarcadores, sin embargo, no es sencillo; los exosomas son difíciles de aislar y caracterizar. La ultracentrifugación, es el método más común para el aislamiento de exosomas, sin embargo; adolece metodológicamente ya que es un proceso de varios pasos, laborioso, costoso y que posiblemente puede dañar la integridad del exosoma, de la manera que se busca la estandarización de cómo se extraen, y su clasificación (**Figura 4).** A causa de esto, se están buscando otros métodos de aislamiento de exosomas [28].

El diagnóstico de exosomas es definitivamente un área que vale la pena seguir, ya que los exosomas están presentes en todos los fluidos corporales y están involucrados en muchos aspectos del comportamiento del cáncer [33].

Exosomas como vehículos de administración de fármacos

Además de ser prometedores como herramientas de diagnóstico, los exosomas también tienen muchas características que los hacen atractivos para la administración de fármacos, son altamente biocompatibles ya que entregan cargas útiles a las células receptoras y en teoría, provocan una baja inmunogenicidad y citotoxicidad. En última instancia, si se aprovecharan sus capacidades de localización y se superara la depuración hepática, los exosomas podrían servir como excelentes nanoportadores de fármacos [34]. Esta posibilidad se está tomando en serio en el mundo comercial, en junio de 2020, solo tres grandes compañías farmacéuticas anunciaron más de mil millones de dólares en acuerdos relacionados con exosomas [35]. Además de que hay compañías que buscan la comercialización de exosomas en donde presentan un modelo de negocio innovador, por lo tanto, han obtenido financiamiento catalogado como serie A, donde han recaudado de entre 25 a 900 millones para esta tecnología. Se cree que los exosomas puedan brindar un beneficio en relación con la terapia génica [36].

La mejora de la especificidad de la administración de fármacos reduce la probabilidad de interacciones potencialmente tóxicas fuera del objetivo, lo que crea nuevas posibilidades para enfermedades previamente intratables. Evitar las toxicidades únicas de la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), por ejemplo, es un desafío importante para el campo de

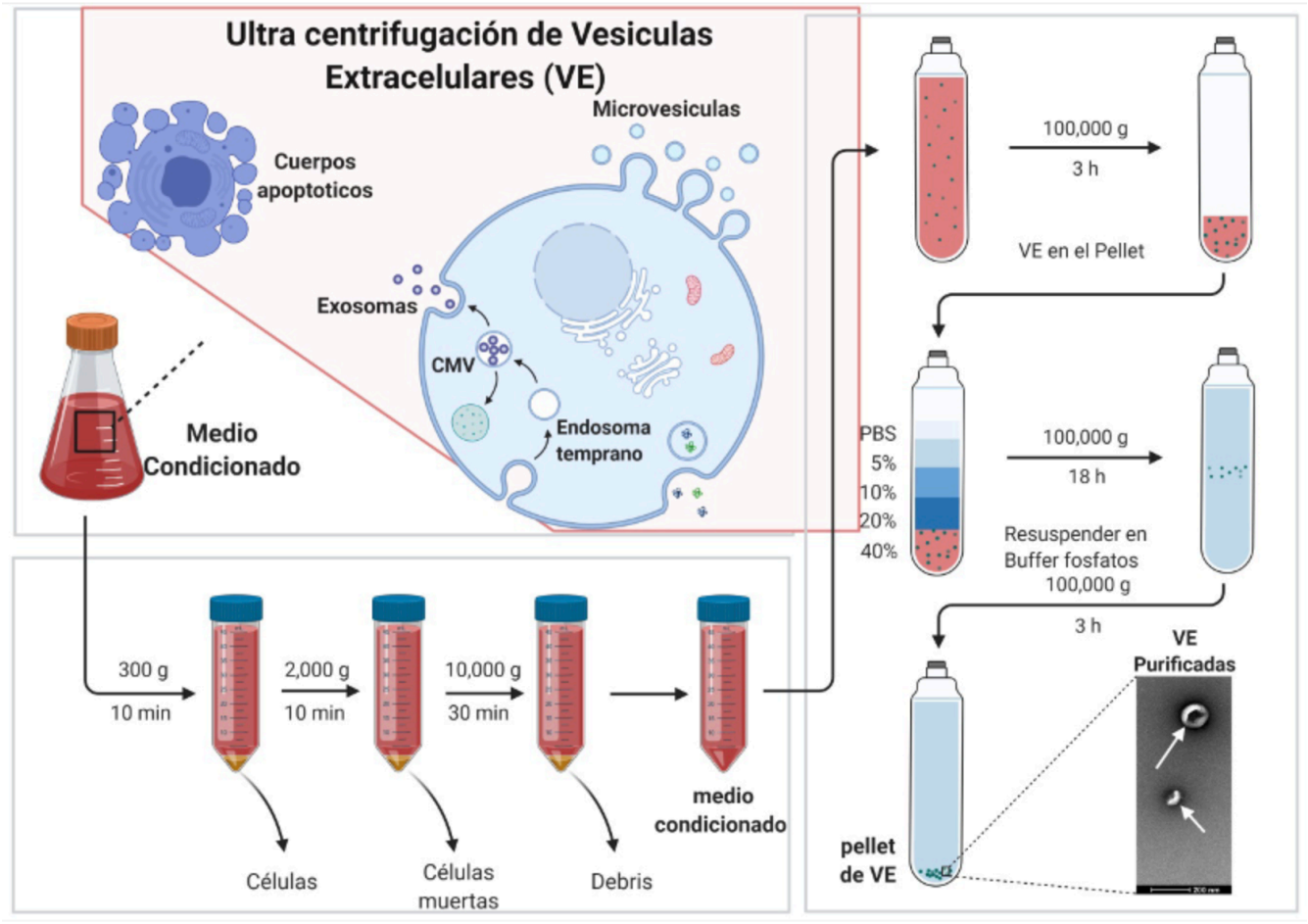


Figura 4.- Proceso metodológico para la obtención de exosomas.

la inmunoterapia, siendo el síndrome de liberación de citocinas y el síndrome de encefalopatía relacionada con CAR T los dos efectos tóxicos más comúnmente notados [37], por su tamaño nanoescala los exosomas pueden ser más adecuados para las terapias de tumores sólidos. Con estas toxicidades y las características prometedoras de los exosomas en mente, los investigadores han comenzado a explorar la idea de los exosomas como agentes dirigidos al cáncer [38].En un modelo preclínico *in vivo* del síndrome de liberación de citocinas, los exosomas derivados de las células CAR T mostraron una eficacia antitumoral prometedora, la cual expresó un alto nivel de moléculas citotóxicas y de manera prometedora. No causó el síndrome de liberación de citocinas, lo que respalda el uso potencial de exosomas como estrategias terapéuticas contra los tumores [39].

Terapéutica inspirada en exosomas

Las vesículas extracelulares terapéuticas en los ensayos clínicos generalmente se separan mediante ultracentrifugación y filtración de flujo tangencial, que pueden no ser escalables para estudios más grandes y fabricación comercial [41]. Por lo tanto, han surgido estrategias para combatir el desafío de la purificación ya que consume mucho tiempo y tienen bajo rendimiento, con el avance de empresas en el desarrollo de biotecnología han canalizado sus energías hacia la mejora de la tecnología disponible para la purificación de exosomas. Mientras tanto, existe un interés creciente en los miméticos de exosomas, es decir la producción de vesículas que retienen las principales características de los exosomas, pero ofrecen un mayor rendimiento. Los miméticos de exosomas representan un camino a seguir en su misión de desarrollar nanomedicinas personalizadas, efectivas y seguras dirigidas al cáncer cervicouterino metastásico. El enfoque, descrito recientemente en el Journal of Controlled Release, tiene como objetivo mejorar la administración de fármacos dirigiendo los miméticos del exosoma cargados con el fármaco a las lesiones de cáncer avanzadas y metastásicas mediante la combinación de la afinidad intrínseca de los miméticos del exosoma [40]. Los miméticos de exosomas también brindan una oportunidad para los teranósticos,

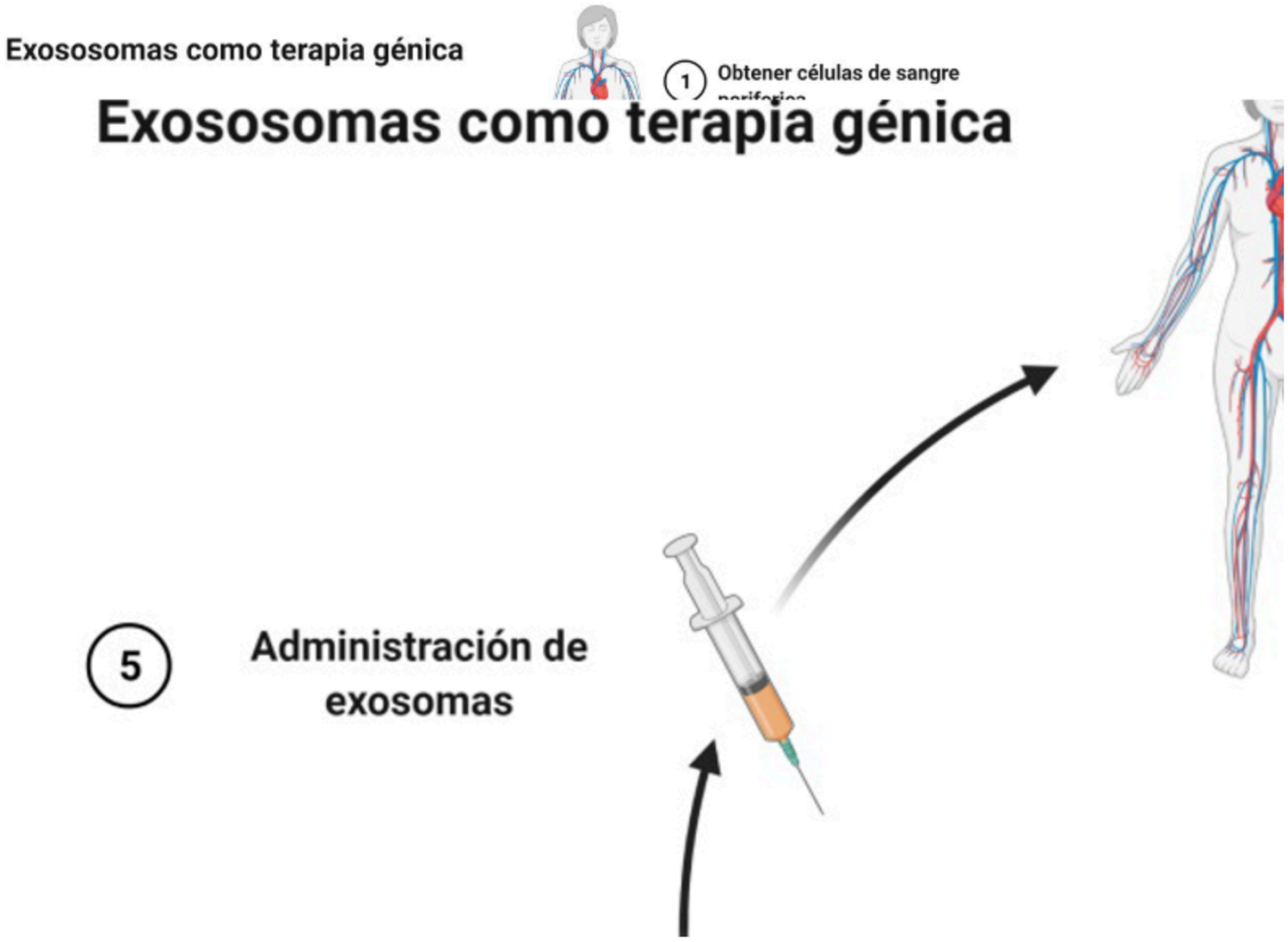


Figura 5.- Representación del uso de exosomas en la terapia génica.

es decir, la combinación de aplicaciones diagnósticas y terapéuticas para predecir los resultados de la terapia en modelos animales y pacientes. Al-Jamal explica cómo se podría lograr la entrega conjunta de diagnósticos y terapias en un solo nanoportador: debido a la naturaleza vesicular de los miméticos de exosomas, los fármacos y agentes de imagen podrían co-cargarse en las mismas vesículas. Alternativamente, los agentes de imagen podrían conjugarse a la superficie de las vesículas (**Figura. 5**) [44].

El camino hacia la aplicación clínica

Hoy en día, los exosomas podrían considerarse como las vesículas del futuro ya que tienen un futuro prometedor de los procedimientos de diagnóstico para muchas enfermedades, entre ellas las del aparato reproductor [41].

La noción de que las vesículas derivadas de células podrían ser actores clave en la comunicación intercelular, y estos tienen un papel importante en todos los procesos fisiológicos y patológicos, ya que contienen información de la célula de origen y estos actúan como mediadores para la comunicación intercelular, además se les acuña características que los hacen atractivos como biomarcadores de diagnóstico y portadores terapéuticos [45,42,43]. En el futuro, comprender las funciones biológicas básicas de los exosomas en la salud y la enfermedad será fundamental para permitir el progreso clínico.

Para el cáncer de cuello uterino en particular, se sabe que los exosomas son actores importantes en la conducción y mantenimiento de la metástasis del cáncer, ya que los exosomas se sintetizan y liberan desde diferentes partes del tracto reproductivo femenino. Por lo que es necesario realizar mayores investigaciones en este campo, porque se coincide con que menciona que hay biomarcadores potenciales para el cáncer de cuello uterino, y que estos podrían ser muy importantes para tener un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno[45].

REFERENCIAS

- ¿Qué es el cáncer? - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 1980 [citado el 07 de octubre de 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es
- Cáncer de cérvix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado el 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix
- Lesińska-Sawicka, M. Un estudio transversal para evaluar el conocimiento de las mujeres sobre el cáncer de cuello uterino: una comparación urbana y rural. Environ Health Prev Med 26, 64 (2021).https://doi.org/10.1186/s12199-021-00986-6
- Cancer today [Internet]. [citado el 9 de octubre de 2021]. Disponible en: http://gco.iarc.fr/today/home
- Salud S de. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información [Internet]. gob.mx. [citado el 10 de octubre del 2021]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/614743/sem53.pdf
- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Báez". Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de cáncer del cuello del útero. 2016;(1):97.
- Pan B-T, Johnstone RM. Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: Selective externalization of the receptor. Cell. 1983;33(3):967-978. doi:10.1016/0092-8674(83)90040-5.
- Harding C, Stahl P. Transferrin recycling in reticulocytes: pH and iron are important determinants of ligand binding and processing. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1983;113(2):650-658. doi:10.1016/0006-291x(83)91776-x
- Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). J. Biol. Chem 1987;262(19):9412-9420.
- Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomas: mirando hacia atrás tres décadas y hacia el futuro. J Cell Biol .2013; 200 (4): 367-371. doi: 10.1083 / jcb.201212113
- Johnstone RM. Revisiting the road to the discovery of exosomes. Blood Cells Mol Dis. 2005;34(3):214-219. doi:10.1016/j.bcmd.2005.03.002
- Doyle L, Wang M. Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. Cells. 2019;8(7):727. doi:10.3390/cells8070727
- Margolis L, Sadovsky Y. The biology of extracellular vesicles: The known unknowns. PLoS Biol. 2019;17(7):e3000363. doi:10.1371/journal.pbio.3000363
- Wei D, Zhan W, Gao Y, et al. RAB31 marks and controls an ESCRT-independent exosome pathway. Cell Res. 2020. doi:10.1038/s41422-020-00409-1
- Zhang J, Liu S, Luo X, Tao G, Guan M, Yuan H, et al. Exosomal Long Noncoding RNAs are Differentially Expressed in the Cervicovaginal Lavage Samples of Cervical Cancer Patients. J Clin Lab Anal. el 17 de mayo de 2016;30(6):1116–21.
- Zhang J, Liu S, Luo X, Tao G, Guan M, Yuan H, et al. Exosomal Long Noncoding RNAs are Differentially Expressed in the Cervicovaginal Lavage Samples of Cervical Cancer Patients. J Clin Lab Anal. el 17 de mayo de 2016;30(6):1116–21.
- Rahbarghazi R, Jabbari N, Sani NA, Asghari R, Salimi L, Kalashani SA, et al. Tumor-derived extracellular vesicles: reliable tools for Cancer diagnosis and clinical applications. Cell Commun Signal [citado el 24 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617682/
- Li H, Chi X, Li R, Ouyang J, Chen Y. HIV-1-infected cell-derived exosomes promote the growth and progression of cervical cancer. Int J Biol Sci. el 7 de septiembre de 2019;15(11):2438–47.
- Logozzi M, Mizzoni D, Di Raimo R, Fais S. Exosomes: A Source for New and Old Biomarkers in Cancer. Cancers. 2020;12(9):2566.
- Sung BH, von Lersner A, Guerrero J, et al. A live cell reporter of exosome secretion and uptake reveals pathfinding behavior of migrating cells. Nat. Commun. 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-15747-2
- Gonda A, Kabagwira J, Senthil GN, Wall NR. Internalization of exosomes through receptor-mediated endocytosis. Mol Cancer Res. 2018;17(2):337-347. doi:10.1158/1541-7786.mcr-18-0891

- Bebelman MP, Bun P, Huveneers S, van Niel G, Pegtel DM, Verweij FJ. Real-time imaging of multivesicular body–plasma membrane fusion to quantify exosome release from single cells. Nat Protoc. 2019;15(1):102-121. doi:10.1038/s41596-019-0245-4
- Denzer K, van Eijk M, Kleijmeer MJ, Jakobson E, de Groot C, Geuze HJ. Follicular dendritic cells carry MHC Class II-expressing microvesicles at their surface. J. Immunol. 2000;165(3):1259-1265. doi:10.4049/jimmunol.165.3.1259
- Huang J, Ding Z, Luo Q, Xu W. Cancer cell-derived exosomes promote cell proliferation and inhibit cell apoptosis of both normal lung fibroblasts and non-small cell lung cancer cell through delivering alpha-smooth muscle actin. Am. J. Transl. Res. 2019;11(3):1711-1723.
- Kriebel PW, Majumdar R, Jenkins LM, et al. Extracellular vesicles direct migration by synthesizing and releasing chemotactic signals. J. Cell Biol. 2018;217(8):2891-2910. doi:10.1083/jcb.201710170
- Sung BH, Weaver AM. Exosome secretion promotes chemotaxis of cancer cells. Cell Adh Migr. 2017;11(2):187-195. doi:10.1080/19336918.2016.1273307
- Cheruvanky A, Zhou H, Pisitkun T, et al. Rapid isolation of urinary exosomal biomarkers using a nanomembrane ultrafiltration concentrator. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2007;292(5):F1657-F1661. doi:10.1152/ajprenal.00434.2006
- Zhou B, Xu K, Zheng X, et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1). doi:10.1038/s41392-020-00258-9
- Li W, Li C, Zhou T, Liu X, Liu X, Li X, et al. Role of exosomal proteins in cancer diagnosis. Molecular Cancer. el 29 de agosto de 2017;16(1):145.
- Genschmer KR, Russell DW, Lal C, et al. Activated PMN exosomes: Pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung. Cell. 2019;176(1-2):113-126.e15. doi:10.1016/j.cell.2018.12.002
- LeBleu VS, Kalluri R. Exosomes as a multicomponent biomarker platform in cancer. Trends Cancer. 2020;6(9):767-774. doi:10.1016/j.trecan.2020.03.007
- Li I, Nabet BY. Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance. Mol. Cancer. 2019;18(1). doi:10.1186/s12943-019-0975-5
- Mata, M. Rodríguez, RM. Chávez, P. Garrido, E. Robles, C. Aguilar, et.al. Presence of HPV DNA in extracellular vesicles from HeLa cells and cervical samples. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2020 Apr;38(4):159-165. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2019.06.011. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31395428.
- D'Agnelli S, Gerra MC, Bignami E, Arendt-Nielsen L. Exosomes as a new pain biomarker opportunity. Mol. Pain. 2020;16. doi:10.1177/1744806920957800
- Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, et al. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: Potential role of exosomal microRNAs across gestation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017;102(9):3182-3194. doi:10.1210/jc.2017-00672
- Tavasolian F, Moghaddam AS, Rohani F, et al. Exosomes: Effectual players in rheumatoid arthritis. Autoimmun. Rev. 2020;19(6):102511. doi:10.1016/j.autrev.2020.102511
- Luga V, Zhang L, Viloria-Petit AM, et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. Cell. 2012;151(7):1542-1556. doi:10.1016/j.cell.2012.11.024
- Wolfram J, Ferrari M. Clinical cancer nanomedicine. Nano Today. 2019;25:85-98. doi:10.1016/j.nantod.2019.02.005
- Nahand JS, Taghizadeh□boroujeni S, Karimzadeh M, Borran S, Pourhanifeh MH, Moghoofei M, et al. microRNAs: New prognostic, diagnostic, and therapeutic biomarkers in cervical cancer. Journal of Cellular Physiology. 2019;234(10):17064–99.
- Zipkin M. Big pharma buys into exosomes for drug delivery. Nat. Biotechnol. 2020;38(11):1226-1228. doi:10.1038/s41587-020-0725-7
- Fu W, Lei C, Liu S, et al. CAR exosomes derived from effector CAR-T cells have potent antitumour effects and low toxicity. Nat. Commun. 2019;10(1). doi:10.1038/s41467-019-12321-3
- Xu Z, Zeng S, Gong Z, Yan Y. Exosome-based immunotherapy: A promising approach for cancer treatment. Mol. Cancer. 2020;19(1). doi:10.1186/s12943-020-01278-3

- Witwer KW, Wolfram J. Extracellular vesicles versus synthetic nanoparticles for drug delivery. Nat. Rev. Mater. 2021. doi:10.1038/s41578-020-00277-6
- Severic M, Ma G, Pereira SGT, Ruiz A, Cheung CCL, Al-Jamal WT. Genetically-engineered anti-PSMA exosome mimetics targeting advanced prostate cancer in vitro and in vivo. J. Control. Release. 2021; 330:101-110. doi:10.1016/j.jconrel.2020.12.017
- Esfandyari S, Elkafas H, Chugh RM, Park HS, Navarro A, Al-Hendy A. Exosomes as Biomarkers for Female Reproductive Diseases Diagnosis and Therapy. Int J Mol Sci . 2021; 22 (4): 2165. Publicado 22 de febrero de 2021 doi: 10.3390 / ijms22042165
- Tang Z, Li D, Hou S, Zhu X. The cancer exosomes: Clinical implications, applications and challenges. Int J Cancer. 2020 Jun 1;146(11):2946-2959. doi: 10.1002/ijc.32762. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31671207.
- Rahbarghazi R, Jabbari N, Sani NA, et al. Tumor-derived extracellular vesicles: reliable tools for
- Cancer diagnosis and clinical applications. Cell Commun Signal. 2019;17(1):73. Published 2019 Jul 10. doi:10.1186/s12964-019-0390-y

Principales usos y aplicaciones del gel de Aloe vera (*Aloe barbandensis* Miller)

[1]Morales-Reyes María Guadalupe, [1]Téllez-López Miguel Ángel, [1]Avalos-Soto Joaquín, [1]Alba-Romero José de Jesús, [1*]García-Luján Concepción

[1]Facultad de Ciencias Químicas, Gómez Palacio, Universidad Juárez Del Estado de Durango. Av. Articulo 123 s/n Fracc. Filadelfia, Gómez Palacio Dgo. C.P. 35010. Tel. (871 7 15 88 10, FAX (871) 7 15 29 64.

*Email correspondencia: conygarcialujan@hotmail.com

RESUMEN

El Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) tiene amplios usos en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética; así la parte que más se utiliza de esta planta es el gel, debido a sus propiedades funcionales, a su alto contenido de compuestos químicos como vitaminas, minerales, aminoácidos, y otros compuestos que le confieren propiedades que aceleran la cicatrización de heridas entre los cuales están las glucoproteinas y la alantoína principalmente, otra de sus propiedades es su efecto inmunomodulador y antiviral específicamente del acemanano ya que éste estimula el sistema inmunológico actuando principalmente en los macrófagos, además tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas, esto se debe a su alto contenido de micronutrientes esenciales como vitaminas, minerales y también de fibra presentes en el gel, por lo cual se ha mostrado como un excelente protector gástrico. Un adecuado aprovechamiento de esta planta, está asociado al contenido de sus componentes bioactivos, microestructura y los métodos para preservar y estabilizar los productos obtenidos a partir del gel. En este trabajo se realizó una recopilación de información actualizada y relevante de los usos y aplicaciones de la planta.

Palabras clave: Gel de *Aloe vera*, usos y aplicaciones, composición química, actividad biológica.

ABSTRACT

Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) has wide uses in the food, pharmaceutical and cosmetic industries; thus, the most used part of this plant is the gel, due to its functional properties, its high content of chemical compounds such as vitamins, minerals, amino acids, and other compounds that give it properties that accelerate wound healing, among which There are glycoproteins and allantoin mainly, another of its properties is its immunomodulatory and antiviral effect specifically of acemannan since it stimulates the immune system acting mainly on macrophages, it also has antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial properties, this is due to its high content of essential micronutrients such as vitamins, minerals and fiber present in the gel, for which it has been shown to be an excellent gastric protector. An adequate use of this plant is associated with the content of its bioactive components, microstructure and the methods to preserve and stabilize the products obtained from the gel. In this work, a compilation of updated and relevant information on the uses and applications of the plant was carried out.

Keywords: Aloe vera gel, uses and applications, chemical composition, biological activity.

INTRODUCCIÓN

El Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) ha disfrutado de una larga historia al proporcionar una gran cantidad de beneficios para la salud, y es uno de los remedios herbales más utilizados en todo el mundo (Guo, 2016). Hemos establecido que al menos el 25% de los aloes (~120 especies) se usan para medicina (Grace, 2015). Según los informes, el Aloe vera tiene una variedad de propiedades farmacológicas, como actividades antibacterianas y antioxidantes (Choi, 2019).

El Aloe vera (También conocido como *A. barbadensis* Miller) es una planta suculenta en flor de la familia de *Asphodelaceae*, actualmente naturalizada en muchos países tropicales y subtropicales. Hoy en día, esta especie se usa en todo el mundo como un ingrediente valioso para alimentos funcionales (como bebidas saludables), cosméticos (incluidas cremas, lociones, jabones y champús) y medicamentos (como tabletas y cápsulas) (Añibarro-Ortega, 2019). El Aloe vera contiene ingredientes farmacológicamente activos asociados con diversas actividades biológicas, incluidos los efectos fungicidas, antivirales, antibacterianos, antiinflamatorios, antimicrobianos, laxantes, inmunomoduladores y anticancerígenos (Guo, 2016). La presencia de 75 compuestos activos en el *Aloe vera* satisface las necesidades de las industrias cosméticas y farmacéutica para la producción de productos naturales (Soltanizadeh, 2015).

A esta planta se le han identificado más de 75 compuestos bioactivos como enzimas, ligninas, mucopolisacáridos, antraquinonas, hormonas, ácidos grasos, aminoácidos, vitaminas y minerales, los que actuando de manera individual o en sinergia son responsables de sus acciones medicinales (Alarcón, 2016). Durante los siguientes capítulos se describirán las propiedades de la planta de *Aloe vera*, resaltando los principales usos y aplicaciones en la industria farmacéutica y cosmética.

Desde hace miles de años, los productos a base de hierbas han sido la base de los tratamientos médicos y son reconocidos como una forma de medicina alternativa (Amjed, 2017). Las plantas medicinales abarcan una amplia variedad de plantas, que se utilizan para la prevención o el tratamiento de infecciones (Yavari, 2013). Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los países en desarrollo, aproximadamente el 80% de la población depende principalmente de las terapias tradicionales y el uso de extractos de plantas como la principal fuente medicinal para tratar diversas enfermedades infecciosas (Goudarzi, 2015).

Por todo lo anterior, el objetivo de este trabajo de investigación es describir los principales usos y aplicaciones del gel de Aloe vera (*A. barbandensis* Miller), en base a información actualizada y relevante.

Componentes fitoquímicos y propiedades del gel de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

La pulpa o gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) es la parte de la planta que es de gran uso comercial, importancia farmacológica, alimentaria, industrial y cosmética (Martínez, 2019). Esta planta posee hojas que contienen una pulpa o parénquima incoloro que forma el gel/cristal del Aloe, el cual representa aproximadamente el 65 a 80 % del peso de la planta. Este gel está conformado por carbohidratos que son sintetizados en exceso, agua, minerales y ácido málico almacenado. Los polisacáridos mucilaginosos (**Figura 1**) son los principios activos responsables de la actividad biológica del gel; en tal sentido, se ha demostrado una cierta actividad antimicrobiana del mismo (Díaz, 2018).

El gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) contiene compuestos con propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas, antioxidantes, antiinflamatorias, antidiabéticas, inmunomoduladoras y cicatrizantes de heridas comprobadas (Shokraneh, 2016). Se han identificado 75 nutrientes en el gel estabilizador de Aloe vera los más importantes son: lignina es una sustancia a base de celulosa que se encuentra en el gel sin propiedades medicinales específicas conocidas, aunque se cree que su presencia en preparaciones tópicas de aloe proporciona la capacidad de penetrar en la piel humana. Las saponinas son glucósido que se cree que comprenden aproximadamente el 3% del gel de Aloe vera.

El acemanano tiene varias acciones:

Propiedades inmunomoduladoras: ayudan a devolver la normalidad a la inmunidad al aumentar el nivel de anticuerpos

Antiviral: Particularmente contra virus que producen tumores, como la leucemia felina

Reduce las infecciones secundarias

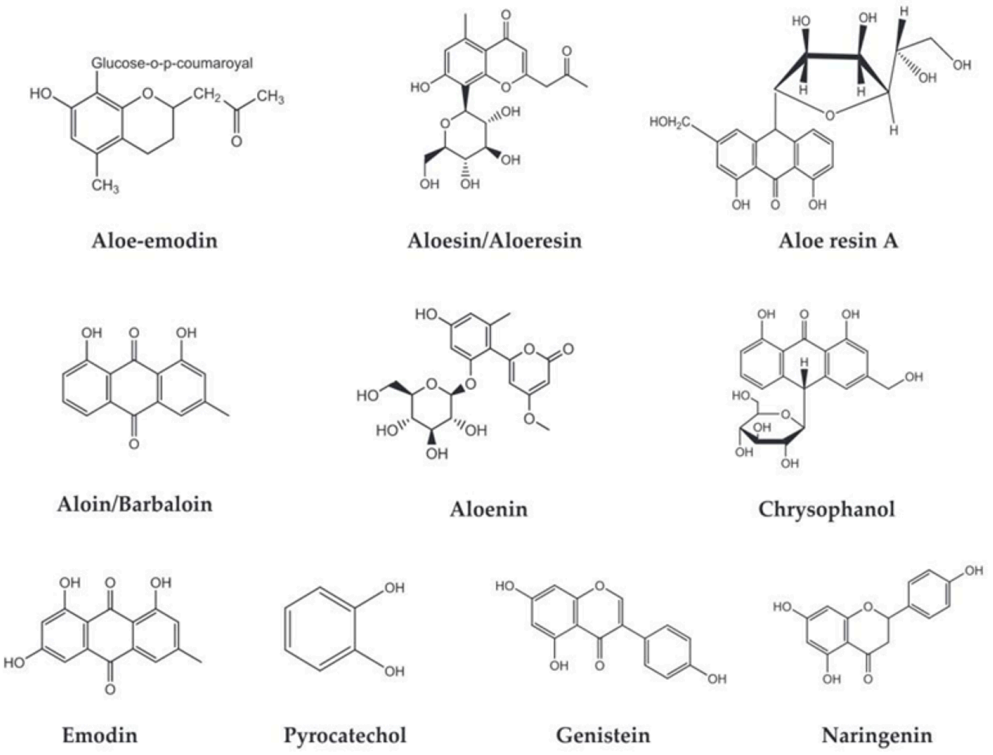


Figura 1. Fitoquímicos principales presentes en Aloe vera (*A. barbadensis* Miller)(Kumar, 2019).

Aumenta la actividad de los linfocitos T hasta en un 50%

Aumenta la actividad de los glóbulos blancos grandes células (macrófagos) que conducen a una mayor cicatrización de heridas (Mangaiyarkarasi, 2015).

Se cree que las actividades biológicas del gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) se deben al efecto sinérgico de los componentes químicos presentes en lugar de una sola entidad química. Las antraquinonas son los metabolitos secundarios más importantes presentes en el gel de Aloe vera, que son los principales responsables de diversas actividades biológicas, como las propiedades astringentes, hemostáticas, antidiabéticas, antiulcerosas, antibacterianas, antiinflamatorias, antioxidantes y anti cancerígenas, y también eficaces en el tratamiento intestinal. Trastornos y lesiones por radiación, heridas y quemaduras (Kumar, 2019).

La aplicación tópica del gel de sábila estimula la actividad de los fibroblastos y la proliferación de colágeno favoreciendo la cicatrización y la angiogénesis. Todas estas sustancias aportan al organismo muchos nutrientes necesarios para su función y aunque de origen vegetal, son reconocidas por el organismo como propias, siendo perfectamente asimiladas sin producir ningún efecto colateral indeseable. También hay evidencia que sugiere que el gel de la sábila contiene diversas sustancias que aisladas o en conjunto presentan efectos terapéuticos por lo que una mejor comprensión de estos componentes y de sus efectos es esencial para desarrollar productos a partir de gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) con fines terapéuticos (Fernández, 2012).

Usos y aplicaciones medicínales de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

El Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) se usa de manera empírica como emoliente, antiséptico, cicatrizante, hidratante, antialérgico, antiinflamatorio, astringente, laxante y protector gástrico entre otras funciones (Alarcón, 2016). La planta se usa en la preparación de productos de consumo que incluyen bebidas, lociones para la piel, cosméticos o ungüentos para quemaduras leves y quemaduras solares. La planta se cultiva para usos agrícolas y medicinales. También se cultiva en macetas pequeñas para la decoración de casas y con fines ornamentales (Kant, 2018).

Diferentes partes de esta planta tienen diferentes aplicaciones. El gel espeso y transparente de la planta, que se almacena dentro de las hojas, se usa para el

Cuadro 1. Utilidad del gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) o de sus extractos derivados (Buiza, 2017).

U S O S	AUTOR
Actividad antitóxica	Anshoo *et al.* (2005)
Actividad bacteriogénica y mejor producción de acidos grasos de cadena corta por la flora intestinal	Prato *et al.* (2008)
Antibacterial (*Shigella* spp, *Streptococcus* spp)	Ferro *et al.* (2003)
Anticancer o paliativo de enfermedades cancerígenas	Kim *et al.* (1999), Wasserman *et al.* (2002), Schmidt y Ernst (2004), Wang *et al* (2004)
Antiinflamatorio, cicatrizante, tratamiento de hemorroides y fisuras anales	León *et al.* (1999), Beyra *et al* (2004)
Antiparasitario, antiasmático, contra hepatitis, inflamación pélvica, artritis, candidiasis, desordenes digestivos, fatiga, acné, psoriasis, herpes genitales, hipertensión	Vogler y Ernst (1999), Castellanos *et al.* (2001)
Antitumoral, estimulación de la proliferación de células T y B	Leung *et al.* (2004)
Antitusígeno, expectoral	Bennett y Prance (2000)
Antiviral e immunoestimulante	Djeraba y Quere (2000), Pugh *et al.* (2001)
Cicatrizante óseo	González *et al.* (2002)
Materia prima para alimentos	Vega *et al.* (2005)
Protección de la piel contra quemaduras e infecciones	Esteban et al. (2000), Beyra *et al.* (2004), Richardson *et al.* (2005)
Mejora la viscosidad y conductividad del apósito de gasa sobre heridas y quemaduras	Ulsum *et al.* (2010)
Estimulación del sistema hematopoyético	Naranjo *et al.* (2005)
Disminución de los niveles de glucosa en sangre y control de la glicemia para el tratamiento de la diabetes	

tratamiento de diferentes tipos de heridas (Mozalem, 2015).

La mayor parte de las propiedades son producto de la sinergia de varios componentes fenólicos y carbohidratos. Estas propiedades incluyen mejorar la cicatrización y proliferación celular, la actividad antifúngica, antibacteriana y antiviral, el efecto antiinflamatorio y analgésico, anticanceroso, inmunomodulador, gastroprotector entre otros (Bonilla, 2016). Durante la fabricación de productos de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller), el gel se ha tratado bajo diferentes operaciones, tales como la pasteurización, la concentración y/o la fritura, la deshidratación es el proceso más utilizado. Aunque existe una gama de sustancias sintéticas para el tratamiento de heridas, el consumo de prácticas terapéuticas basadas en heridas medicinales se ha destacado en los últimos años en el contexto de la salud, posiblemente asociado con la percepción de que el consumo de productos naturales es sinónimo de buena calidad de vida. Por lo tanto se están desarrollando estudios que involucran hierbas medicinales que actúan en el proceso de curación y, entre ellos hay nuevos estudios que integran el uso de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller), que se ha reincorporado como un complemento alternativo o terapéutico (Terra, 2017). Ahora, Aloe vera

también se ha utilizado ampliamente como humectante cosmético, como componente en pastas de dientes, compuestos aromatizantes de alimentos y conservantes en los campos farmacéuticos y alimentario (Jiang, 2016).

Aplicaciones benéficas del gel de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

El Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) se usa contra la irritación de la piel, la exposición de la piel a la radiación UV y gamma, escaldaduras, heridas por quemaduras solares, eczema, psoriasis, acné, dermatitis, ulceras y para estimular la regeneración celular. Las plantas de Aloe vera tienen efectos hipoglucémicos, citotóxicos, antiulcerosos, antidiabéticos, antibacterianos, antioxidantes y también efectos benéficos en el sistema cardiovascular en humanos. Se han demostrado también propiedades curativas, antiinflamatorios, antivirales y antitumorales, humectantes, efecto antienvejecimiento, propiedades antisépticas además estimulan el sistema inmunitario, solo unas pocas especies de Aloe se han considerado para importancia comercial, de las cuales Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) considera la planta más potente y, por lo tanto, la más popular en el campo de investigación. Se ha informado que todo el extracto de gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) promueve la cicatrización de heridas, quemaduras y congelaciones, además de tener propiedades antiinflamatorias, antifúngicas, hipoglucémicas y gastroprotectoras (Tummalapalli, 2015).

De hecho, las plantas de Aloe han sido reportadas por múltiples propiedades biológicas (ver **Cuadro 1**), incluyendo actividades antibacterianas y antimicrobianas, antitumorales, antiinflamatorias, antiartríticas, antirreumáticas, anticancerígenas y antidiabéticas, como desintoxicante, para el tratamiento del estreñimiento, para la eliminación de toxinas y desechos del cuerpo, para la promoción de la digestión (en el tratamiento de trastornos gastrointestinales) y la reducción de la probabilidad de enfermedades, así como de deficiencias del sistema inmunitario (Salehi, 2018).

Actividad cicatrizante del gel de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

La actividad cicatrizante del gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) se ha confirmado en numerosas investigaciones. Los compuestos activos responsables de la rápida mejoría y curación de las heridas son las glucoproteínas, la alantoína y otros compuestos de bajo peso molecular, y los azúcares, polisacáridos y compuestos fenólicos. El conjunto de estos compuestos estimula el crecimiento de los fibroblastos y, por tanto, reduce el tiempo de reepitelización, con repercusión inmediata en la menor frecuencia de contaminaciones bacterianas, formación de queloides y cambios pigmentarios. Además, también reducen la fase inflamatoria (Luengo, 2004).

Los efectos beneficiosos del Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) en la piel no sólo afectan a las heridas por incisión, sino que también se manifiestan en otras lesiones debidas a otras causas, tales como quemaduras por radiación o calor, úlceras crónicas, etc. La cicatrización acelerada de heridas se manifiesta tanto si el gel de Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) se administra por vía oral como por vía tópica (Luengo, 2004).

Actividad antioxidante del gel de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

El efecto antioxidante que se le confiere a la planta, se ha justificado por su alto aporte de micronutrientes esenciales. El ácido ascórbico o vitamina C, la vitamina E y diversos compuestos fenólicos presentes en Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) tienen la capacidad de reducir los radicales libres que desencadenan las reacciones de oxidación ligadas a una gran variedad de enfermedades y diversos padecimientos como el envejecimiento, enfermedades cardiovasculares debidas a la disfunción endotelial producida por estrés celular o estrés oxidativo, la diabetes mellitus y también carcinogénesis (Bonilla, 2016).

Actividad antiinflamatoria del gel de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

El Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) tiene un efecto antiinflamatorio potencialmente significativo, por lo tanto, podría usarse en el tratamiento de: gingitivitis, heridas en la piel y quemaduras de primer a segundo grado. Las quininas aromáticas tricíclicas de aloe vera se sintetizaron mediante la vía de biosíntesis de polipéptidos tipo III. Son los metabolitos secundarios más importantes encontrados en el gel de Aloe vera muchos metabolitos secundarios reportaron tener potentes actividades antiinflamatorias, hipoglucemiantes y antioxidantes (Ahmed, 2015). La información en este punto puede ser ampliada, no solo para la vía metabólica que sintetiza los metabolitos secundarios, sino sobre las quininas aromáticas tricíclicas.

Actividad Antimicrobiana del gel de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

Muchas de las actividades biológicas, incluyendo antiviral, antibacterial, han sido atribuidas al Aloe vera (*A. barbadensis* Miller), en particular a los polisacáridos presentes en el. Las antraquinonas como la aloemodina en general actúan sobre los virus que tipo de virus de cadena sencilla, de membrana etc., lo que trae como resultado la prevención de la adsorción del virus y consecuentemente impedir su replicación. El acemanano es una sustancia producida por nuestro organismo hasta antes de la pubertad, posterior a esta etapa del crecimiento, solo es absorbida a través de los alimentos (Vega, 2006).

El gel de Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) como protector gástrico.

Las enfermedades gástricas son problemas comunes en la población y se han asociados a procesos inflamatorios y al estrés oxidante, que son condiciones que se presentan durante las lesiones en la mucosa y en episodios de aumento en la producción de jugos gástricos. En la inflamación gástrica crónica los neutrófilos y las células mononucleares producen diferentes tipos de citosinas que son pro inflamatorias (interleucina 6, interleucina 8) y citosinas antiinflamatorias (interleucina 10). En la práctica tradicional el Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) se usa para aliviar malestares gástricos, de ahí el interés de estudiar el Aloe en diversos padecimientos gástricos (Calderón, 2011). Información demasiado general, ya que no indica si los componentes del aloe tienen una función con la expresión o restricción de las IL6 e IL8 antes mencionadas.

El Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) como alimento funcional.

El Aloe vera contiene algunas vitaminas hidrosolubles como: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido fólico y ácido ascórbico (C); y entre las liposolubles las vitaminas A y E. Algunas investigaciones sugieran que también presenta trazas de vitamina B12, la cual es normalmente extraída de fuente animal (Vega, 2006). La composición fitoquímica le confiere propiedades específicas y beneficiosas para la salud y nutrición humana, por tanto, el Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) puede ser considerado como materia prima o ingrediente principal en la elaboración de alimentos funcionales. Consecuentemente, se convierte en una excelente fuente de productos químicos nutricionales para el desarrollo y comercialización de nuevos productos (Vega, 2006).

Como bebida, el Aloe vera purifica y desintoxica el organismo (siempre que no contenga aloína), penetrando en el los tejidos de la piel, elimina las células muertas de la dermis, mejora el estado general de los tejidos y favorece el crecimiento de nuevas células, acelerando así la curación de las heridas, lesiones y úlceras (Ruiz, 2012).

CONCLUSIONES

El uso de plantas medicinales ha sido de gran impacto en la salud del ser humano debido a las múltiples propiedades curativas que estas poseen. La sábila como se conoce comúnmente es una planta rica en compuestos fitoquímicos y antioxidantes presentes principalmente en su gel y en el acíbar, los cuales le brindan una amplia variedad de efectos curativos, como lo son la protección de la piel con cicatrices, heridas por quemaduras y el paso del tiempo.

Las investigaciones recientes con Aloe vera (*A. barbadensis* Miller) en sus diferentes aplicaciones pueden propiciar el desarrollo de productos a base de los componentes bioactivos de esta planta como una importante alternativa farmacológica para enfermedades que involucren procesos inflamatorios, infecciosos o daños en los tejidos de la piel y las mucosas. Existen muchas evidencias de los efectos benéficos descritos para el Aloe vera (*A. barbadensis* Miller), pero se debe reconocer que aún se requieren estudios biodirigidos para comprender completamente los mecanismos de acción de los componentes fitoquímicos que han demostrado tener diversos usos benéficos en la salud humana y así poder generar alternativas importantes para el tratamiento y control de diversos padecimientos.

REFERENCIAS

- Guo, X, Mei, N. 2016. *Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects.* Journal of Environmental Science and Health. Vol. 34(2): 77-96.
- Grace, O, Buerki, S, Symonds, M. 2015. Evolutionary history and leaf succulence as explanations for medicinal use in aloes and the global popularity of *Aloe vera*. *BMC Evolutionary Biology*. 15:29 DOI 10.1186/s12862-015-0291-7

- Choi, J, Lee, Heeun Soo, Y. 2019. Aloe vera and its components inhibit influenza a virus-induced autophagy and replication. *Aloe vera and its components inhibit influenza a virus induced autophagy and replication*. Vol.47(6):1307-1324.
- Añibarro, M, Pinela, J, Barros, L. 2019. Compositional features and bioactive properties of aloe vera leaf (Fillet, Mucilage, and Rind) and Flower. *Antioxidants*. Vol. 8(10):44
- Soltanizadeh, N, Mousavinejad, M. 2015. The effects of Aloe vera (*Aloe barbadensis*) coating on the quality of shrimp during cold storage. *J Food Sci Technol*. Vol. 52(10): 86-93.
- Alarcon, M, Fraile, S, Michelangeli, F. 2016. Evaluación in vitro de dos extractos de Aloe vera en bacterias patógenas. *Salus*. Vol. 20(3): 41-46.
- Amjed, S, Junaid, K, Jafar, J. 2017. Detection of ntibacterial activities of Miswak, Kalonji and Aloe vera against orl pathogens & anti-proliferative activity against cancer cell line. *BMC Complementary and Alterntive Medicine*. 17:265.
- Yavari, Z. Moradi, H, Sadeghi, H. 2013. Evaluation of Aloe vera (*Aloe barbadensis Miller*) Antioxidant activity and some of the morphological characteristics in different vermicompost field. *Journal of Chemical Healt Risks*. Vol 3(4).
- Goudarzi, M, Fazeli, M, Azad, M. 2015. *Aloe vera* Gel: Effctive therapeutic agent against multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa isolated recovered from burn wound infections. *Chemotherapy research and practice*. Vol. 2015, Article ID 639806.
- Martínez, W, Paternina, C. 2017. Optimización del proceso de eliminación de aloína del gel fileteado mecánico de *Aloe vera* concentrado 10X. *Revista cientifica cumbres*. Vol. 11(1): 32-43.
- Díaz, O, Toledo, B, Veloz, M. 2018. El Aloe vera su aplicación terapéutica en la enfermedad periodontal inflamatoria crónica. *Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara*. Vol. 40(3):744-754.
- Kumar, R, Kumar, A, Gupta, A. 2019. Therapeutic potencial of Aloe vera-A miracle gift of nature. *ELSEVIER*. 60: 152996 PMID: 31272819.
- Shokraneh, M, Gholamreza, G, Toghyani, M. 2016. Influence of drinking water containing Aloe vera (*Aloe barbadensis Miller*) gel on growth performa, intestinal microflora, and humoral immune responses of broilers. *Veterinary World*. Vol. 9(11): 1197-1203.
- Mangaiyarkarasi, S, Manigandan, T, Elumalai, M. 2015. Benefits of *Aloe vera* in dentistry. *Dental Science*. Vol. 1 (Suppl 1): S 255-9.
- Fernandez, D, Arzate, I, Chanona, J. 2012. El gel de *Aloe vera*: Estructura, composición quimica, procesamiento, actividad biologica e importancia en la industria farmaceutica y alimentaria. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*. Vol. 11(1): 23-43.
- Alarcon, M, Fraile, S, Michelangeli, F. 2016. Evaluación in vitro de dos extractos de Aloe vera en bacterias patógenas. *Salus*. Vol. 20(3): 41-46.
- Kant, R. 2018. Nutraceutical, therapeutic, and pharmaceutical potential of Aloe vera: A review. *International Journal of Green Pharmacy*. Vol. 12(1):S51.
- Mozalem, Z, Mohseni, F, Younsei, M. 2015. *Aloe vera* gel and cesarean wound healing; A randomized controlled clinical trial. *Global Journal of Health Science*. Vol. 7(1): 203-209.
- Bonilla, M. Jimenez, L. (2016). Potencial Indutrial del Aloe vera. *Revista Cubana de Farmacia*. Vol. 10(2): 251-259.
- Terra, L, Mendez, R, Siqueira, L. 2017. El uso del *Aloe sp* (sábila) en heridas agudas y crónicas: revisión integradora. *Universidad de la Sabana*. Vol. 17(1): 7-17.
- Jiang, M, Deng, K, Jiang, C. 2016. Evaluation of the antioxidative, antibacterial, and anti-inflamatory effects of the Aloe fermentation supernatant containing *Lactobacillus plantarum* HM218749.1. *Hindawi Publishing Corporation*. DOI 1155/2016/2945650.
- Tummalapalli, M, Morgane, B, Verrier, B. 2016. Composite wound dressings of pectin and gelatin with *Aloe vera* and curcumin as bioactive agents. *International Journal of Biological Macromolecules*. DOI 10.106/j.ijbiomac.2015.10.087 104-113.
- Salehi, B, Albayrak, S, Antolak, H. 2018. Aloe genus plants: from farm to food applications and phytopharmacotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 19(9): 2843.
- Buiza, J. Ozols, W. (2017). Atributos biológicos y terapéuticos de la sábila (*Aloe vera*). *Universidad de Oriente, Venezuela*. Vol. 29 267-281.
- Luengo, M. 2004. Áloe vera actividad farmacologica, indicaciones y reacciones adversas. *Ambitos farmaceuticos fitoterapia*. Vol. 23(9): 96-100.

- Ahmed, A, Soliman, M. 2015. Effect ot topical aloe vera on the process of healing of full-thickness skin burn: a histogical and immunohistochemical study. *Journal of Histology & Histopathology*. DOI 10.7243/2055-091X-2-3.
- Vega, G, Nevenka, A, Diaz, L. 2006. El Aloe vera (*Aloe barbadensis Miller*) como componente de alimentos funcionales. *Revista Chilena de Nutrición*. Vol. 23 (3).
- Calderón, M, Quiñones, M, Pedraza, J. 2011. Efectos beneficos del Aloe vera en la salud. *Revista especializada en ciencias de la salud.* Vol. 14(2): 53-73.
- Ruiz, A, Ruiz, J, Brito, E. 2012. Aplicaciones terapeuticas del Aloe vera. *Canarias medica y quirurgica*. ISSN 1696-6864 No. 27 pag. 42.

Producción de Celulosa Bacteriana a partir de microorganismos aislados de cáscaras de piña

[1]Frías Trejo Génesis Pamela, [1]Pineda Escareño María Guadalupe, [1]Ramírez Moreno Agustina, [1]E. Marszalek Jolanta, [1]Gámez Escobedo Idalia Analí, [1]Meza Velásquez Francisco, [1*]Flores Loyola Erika.

[1]Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Coahuila. Carretera Torreón-Matamoros Km 7.5, Torreón Coah. México CP 27400.

*Email: erika-flores@uadec.edu.mx

RESUMEN

La nanocelulosa es un material extraído de la celulosa nativa y producida de forma natural por algunos organismos como, algas, hongos y bacterias como *Acetobacter, Rhizobium, Agrobacterium, y Sarcina,* entre estas la especie con mayor producción del biopolímero es *Acetobacter xylinum*, la cual se encuentra de manera natural en el suelo, en frutas y verduras en etapa de descomposición.

La celulosa bacteriana (BC) combina de manera eficaz elementos y propiedades estructurales significativos de la celulosa vegetal con las características únicas de los materiales a nanoescala, como alta pureza, alta cristalinidad,microporosidad y contenido de fibrillas altamente hidratadas con capacidad de retención de hasta 99% de agua y alta resistencia mecánica, lo que la hace un biomaterial con muchas aplicaciones potenciales en las áreas de alimentos y medicina debido a su biocompatibilidad. En este trabajo se llevó a cabo el aislamiento de microorganismos productores de BC utilizando diferentes fuentes vegetales. Para tal fin, fueron utilizadas cáscaras de diferentes frutas, siendo las de piña, las únicas que produjeron BC por fermentación en un medio nutritivo enriquecido con glucosa ligeramente acidificado. Los microorganismos obtenidos de esta manera fueron aislados y purificados por estriado en cajas petri. Las cepas aisladas fueron identificadas por tinción de Gram, morfología y pruebas bioquímicas para su uso en la producción de BC en diferentes medios de cultivo. La estructura química de la BC obtenida fue confirmada por espectroscopía infrarroja cuyo espectro de absorción mostró los grupos funcionales característicos de este polímero. La producción de BC en medio Hestrin-Schram generó 5.5 g/L de masa seca, valor superior a lo reportado por otros autores.

Palabras clave: celulosa bacteriana, producción, acetobacter, aislamiento

ABSTRACT

Nanocellulose is a material extracted from native cellulose and produced naturally by some organisms such as algae, fungi, tunicates and bacteria such as Acetobacter, Rhizobium, Agrobacterium, and Sarcina. From these, the most efficient species is *Acetobacter Xylinum*, which can naturally be found in soil, as well as in the fruits and vegetables in decomposition stage.

Bacterial cellulose (BC) effectively combines elements and significant structural properties of plant cellulose with the unique characteristics of nanoscale materials, such as high purity, high crystallinity and microporosity and highly hydrated fibrils with water absorption capacity up to 99% water and with high mechanical resistance, which makes it a biomaterial with many potential applications in food and medicine areas because of its biocompatibility. At this work, the isolation of a producing BC microorganism was carried out from a vegetable source. For this aim, the skin of different fruits was proven, being those of pineapple the ones which effectively produced BC through the fermentation in a nutritive culture lightly acidic media added with glucose. Microorganisms were isolated by striatum in Petri dishes several times to separate and purify the strains. The purified strains were analyzed by Gram dying and morphology; these strains were cultured in different culture media. BC structure was confirmed by FTIR spectroscopy through which the main bonds of this polymer were identified. The strain cultured in medium HS produced 5.5.g/L of dry BC, which is superior to the values reported for other authors.

Key words: bacterial cellulose, production, acetobacter, isolation.

INTRODUCCIÓN

La celulosa es el biopolímero más abundante en la naturaleza por ser el componente principal de la pared celular de las plantas, ésta es producida de manera extracelular por diferentes organismos como bacterias, protozoarios, hongos, algas, plantas y algunos animales marinos (Limayem & Ricke, 2012; McNamara *et al.,* 2015; McFarlane *et al.,* 2014).

Anualmente la producción de celulosa se estima en más de $7.5x10^{10}$ toneladas que son empleadas para cumplir con diversas funciones biológicas de interés industrial (Khalil *et al.,* 2014; McNamara *et al.,* 2015; McFarlane *et al.,* 2014). Los materiales a base de celulosa y sus derivados, como la nanocelulosa, se han utilizado durante siglos en una amplia variedad de aplicaciones en el área de alimentos, industria textil, producción de papel, biomateriales y productos farmacéuticos, entre otros (Zain *et al.,* 2015; Peng *et al.,* 2011).

La nanocelulosa se define como los materiales de celulosa que tienen dimensiones nanométricas. Estos materiales son clasificados en tres tipos por su forma de síntesis; nanocelulosa cristalina (CNC), nanocelulosa microfibratada (MFC), ambas obtenidas por métodos químicos, y por último la nanocelulosa bacteriana (BC) obtenida por síntesis enzimática a partir de microorganismos como algas, mohos y bacterias de los géneros *Acetobacter*, *Agrobacterium, Alcaligenes, Pseudomonas, Rhizobium, Aerobacter*, *Achromobacter*, *Azotobacter*, *Salmonella* y *Sarcina* (Lin *et al.,* 2014; Cerruti *et al.,* 2016).

De los microorganismos antes mencionados, los del género *Acetobacter,* como el *Acetobacter xylinum* o también llamado *Gluconobacter xylinus*, son capaces de sintetizar nanocelulosa en grandes cantidades, ya que secretan BC en la interfase aire-liquido de un medio de cultivo en forma de una estructura fina y ordenada construida por nanofibras de celulosa de alta pureza y propiedades físicas, biológicas y mecánicas únicas (Cerruti *et al.,* 2016). Estas presentan una sección transversal rectangular con espesores alrededor de 3-10 nm, 30-100 nm de ancho y 1-9 µm de longitud.

La ventaja que presenta la BC con respecto a los otros tipos de nanocelulosa es que esta última es obtenida en forma ultra pura, no se requiere del uso de agentes agresivos con el medio ambiente y los microorgansmos que la producen se encuentran fácilmente disponibles en la naturaleza y en las cáscaras de diferentes frutas.

Por lo anterior, en este trabajo se plantea el aislamiento de una cepa bacteriana a partir de cáscaras de piña, uva y manzana, capaz de producir BC con propiedades que permitan la formación de películas con un alto rendimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se preparó un medio de cultivo rico en glucosa el cual fue inoculado con cáscaras de material vegetal con el fin de favorecer el crecimiento de bacterias productoras de nanocelulosa. Este medio fue preparado por triplicado en 100 mL de agua destilada adicionada con 12 g de dextrosa, el cual una vez estéril fue adicionado con 50 mL de vino tinto y 50 mL de vinagre de manzana orgánico, ambos de marca comercial. Finalmente, en tres matraces por separado las cáscaras de piña, uvas y manzanas, en periodo de descomposición, fueron añadidas. Posteriormente los medios de cultivo fueron incubados a una temperatura de 37°C, durante siete días. De aquellos matraces en que se formó una película visible se tomaron asadas las cuales fueron estriadas en cajas petri con agar nutritivo tomando diferentes colonias con el fin de aislar las bacterias productoras de celulosa.

Para caracterizar las cepas obtenidas se llevó a cabo una tinción diferencial de las bacterias aisladas de los medios de cultivo en que se produjo una película de celulosa, con el fin de observar su morfología y determinar el Gram al que pertenecen. Finalmente se llevó a cabo la identificación por pruebas bioquímicas en un equipo automatizado MicroScan (Siemens).

Las cepas aisladas por estriado fueron inoculadas en dos medios de cultivo con diferente composición, con el fin de determinar en cual de ellos generaba una mayor producción de celulosa. Para este fin se utilizó medio Hestrin-Schram y medio rico en Nitrógeno al cual se le llamó medio N. Para la preparación del medio Hestrin-Schramm se utilizó la siguiente composición para 100 mL: 2 g de glucosa, 0.5 g de extracto de levadura, 0.5 g de peptona, 0.15 g de ácido cítrico y 0.27 g de Na_2HPO_4 ajustado a pH 6 bajo condiciones estáticas. Este medio fue inoculado únicamente con las bacterias aisladas en el medio nutritivo sólido obtenido de la fermentación de las cáscaras de piña e incubado a 37ºC por siete días en condiciones estáticas (Yan *et al.,* 2017). Esto debido a que los medios inoculados con cáscaras de manzanas y uvas no presentaron formación de películas indicativas de la producción de nanocelulosa.

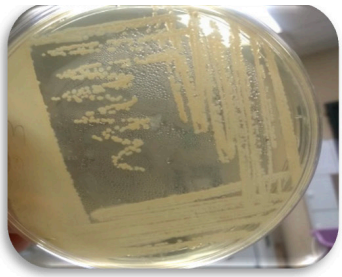


Figura 1. Microorganismos productores de celulosa aislados a partir de la fermentación de cáscaras de piña.

Para la preparación del medio N se utilizó la siguiente composicion para 100 mL: 2 g de glucosa, 0.2 g de Na_2HPO_4, 0.3 g de $(NH_4)_2SO_4$ y 0.05 g de $MgSO_4$ a pH 4.5. Éste fue inoculado de la misma forma que el medio HS e incubado a 37°C por siete dias en condiciones estáticas (Yan *et al.,* 2017).

Una vez concluido el tiempo de incubación, las películas de BC formadas en el medio de cultivo fueron lavadas con agua destilada y una solucion de NaOH al 2% (p/v) durante 24 h a 60°C, con el fin de eliminar los remanentes del medio de cultivo y de la biomasa que pudiera quedar adsorbida (Kang *et al.,* 2012). Posteriormente las películas fueron lavadas con agua destilada hasta pH 7, centrifugadas a 10,000 rpm por 15 minutos para eliminar el exceso de agua y secadas con vacio a 45 °C (Yan *et al.,* 2017).

Las películas de celulosa fueron caracterizadas por Espectroscopía Infrarroja con Transformadas de Fourier (FT-IR) utilizando la técnica de pastillaje con KBr grado espectroscópico en un intervalo de frecuencia de 4000-400 cm^{-1} utilizando un espectrofotómetro IR marca Nicolet IR 100 para lo cual las películas de nanocelulosa fueron secadas en una estufa de vacio a 60 °C durante dos horas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El producto de la fermentación de las cáscaras de piña en medio ácido después de 7 días de incubación dio lugar a la formación de una película delgada suspendida en el medio líquido utilizado, la cual corresponde, presumiblemente a BC.

El medio líquido resultante de la fermentación de las cáscaras de piña, fue utilizado para el aislamiento y purificación de las cepas productoras de BC. Para este fin, muestras de este medio estriadas en cajas petri con agar nutritivo de manera subsecuente tomando diferentes colonias hasta obtener cultivos con microorganismos con la misma morfología como las mostradas en la figura 1.

La determinación de la morfologia de las bacterias productoras de celulosa, asi como su género por tinción de Gram, dio como resultado (figura 2) bacterias Gram negativas, que es el género mayormente reportado para la producción de BC. La morfología observada, de acuerdo con Ross *et al.,* 1991; Ashjaran, 2013; Han y Robyt, 1998; Chávez-Pacheco *et al.,* 2004), indica que la cepa aislada podría pertenecer al género *Acetobacter,* el cual es el género con mayor rendimiento reportado para produccion de nanocelulosa. Esto fue confirmado con los resultados de las pruebas bioquímicas cuyos resultados afirman la presencia de células del género *Acetobacter,* sin embargo, la caracterización molecular de la cepa no fue realizada.

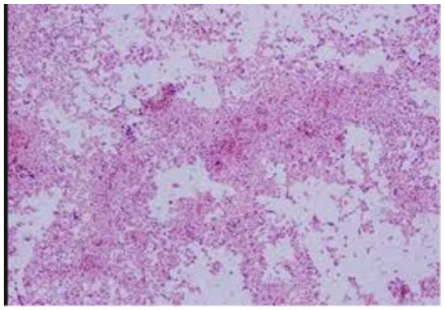


Figura 2. Micrografía óptica de bacterias Gram negativo obtenidas por fermentación de cáscaras de piña (40x).

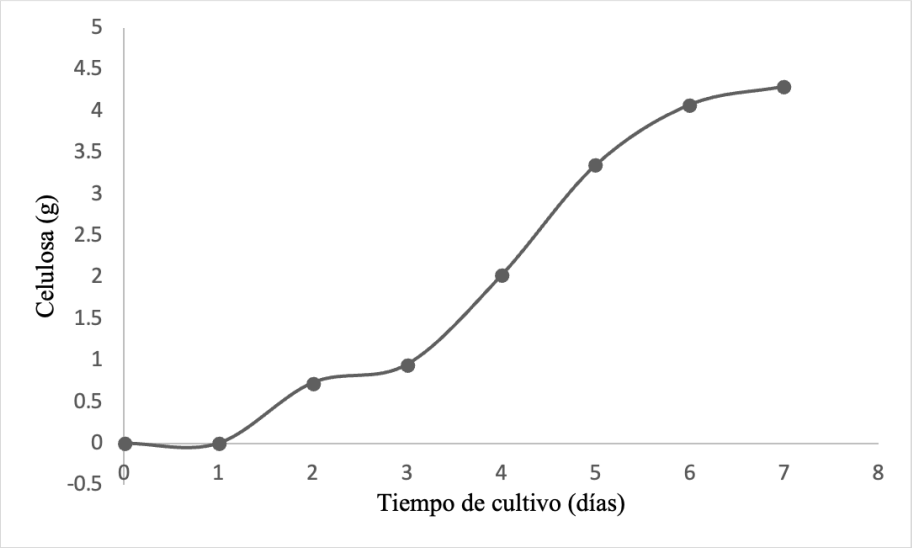


Figura 3. Cinética de producción de BC en medio N.

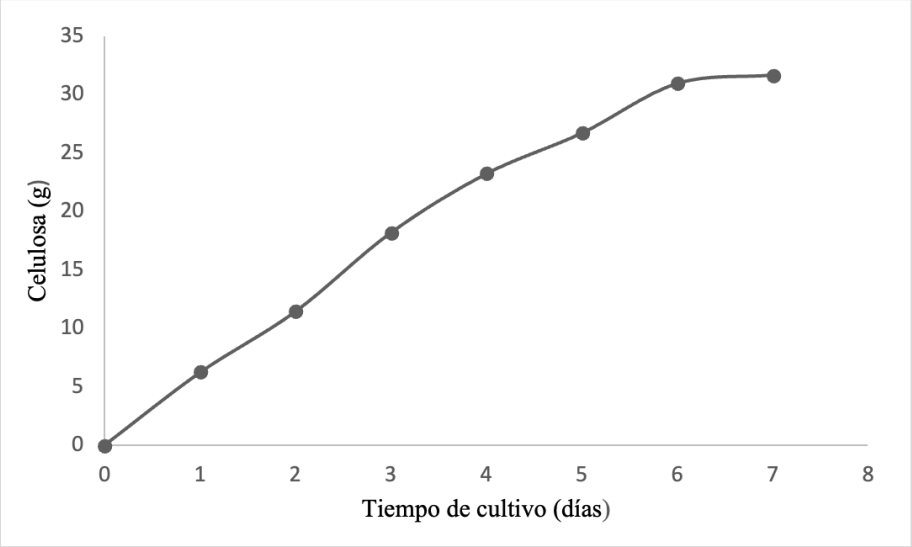


Figura 4. Cinética de producción de celulosa en medio HS.

La determinación de la producción de BC por cultivo de la cepa de *Acetobacter* en el medio N, con mayor concentracion de sales (**figura 3**), dio lugar a una producción de celulosa de 44.5 g de masa húmeda de nanocelulosa por litro de medio de cultivo, mientras que en el medio Hestrin-Schramm (**figura 4**) produjo un rendimiento de 327 g de masa húmeda de películas de celulosa por litro, en ambos casos el tiempo requerido para la producción fue de 7 días de incubación. Con esto se determina que el medio Hestrin-Schramm es el mas adecuado para el cultivo de la cepa aislada de cáscaras de piña para la mayor produccion de BC. El peso seco de BC producida fue de 5.5 g/L después de 7 días de incubación para el medio HS y de solo 0.43 g/L para el medio N lo cual confirma que el mejor medio para la producción de BC es el HS. La producción obtenida es superior a la obtenida por Bhattacharya y colaboradores en 2020, quienes obtuvieron rendimientos de 1.82 g/L empleando una cepa de *Komagataeibacter xylinus* en el mismo medio.

Las películas de BC obtenidas después del proceso de purificación cambiaron significativamente su apariencia. El tratamiento en medio alcalino remueve en su totalidad las impurezas del medio de cultivo, dando lugar a la formación de una película elástica y completamente transparente, la cual sugiere que las dimensiones de las fibras que la conforman estan en el rango nanométrico.

La caracterización por espectroscopia FTIR de las películas de BC purificadas dio lugar al espectro mostrado en la **figura 5** en el que se muestran las señales características

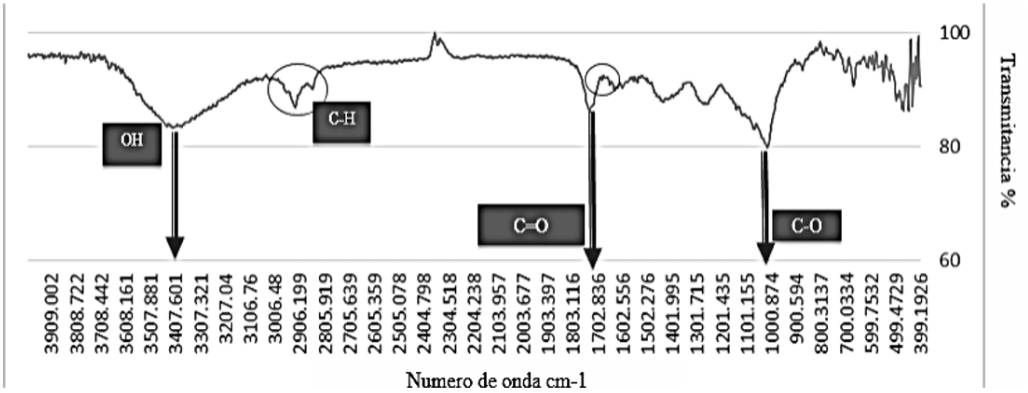


Figura 5. Espectro de absorción infrarroja de la celulosa bacteriana.

de la celulosa, el cual presenta un pico a 3407 cm^{-1} debido a las vibraciones de estiramiento característicos de los grupos O-H presentes en la celulosa. La intensidad de la banda a 2907 cm^{-1} es atribuida a las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H, mientras que el pico a 1703 cm^{-1} se relaciona con la vibración de tensión de los enlaces C=O de cetonas no conjugadas presentes en la estructura de la BC. Se genera también un pico intenso en la región alrededor de 1000 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces C-O.

El espectro de absorción obtenido para la BC concuerda con los estudios realizados por Bolio *et al.,* (2011) y Mohamed (2010), quienes reportaron bandas de absorción IR características para muestras de celulosa bacteriana sintetizada con cepas del género *Bacillus.* Los valores de frecuencia reportados para dichas bandas fueron: grupos O-H a 3384cm^{-1}, 2900cm^{-1} del enlace C-H, 1731cm-1 para el enlace C=O y 1030cm^{-1} para las bandas de C-O. Esto confirma que, las películas obtenidas, en el presente trabajo, por los microorganismos aislados de la fermentación de cáscaras de piña corresponden a celulosa bacteriana.

CONCLUSIONES

La fermentación de cáscaras de piña en medio ligeramente ácido permitió el aislamiento de microorganismos del género *Acetobacter* productores de celulosa bacteriana con un rendimiento de hasta 5.5 g/L de masa seca de BC en medio HS.

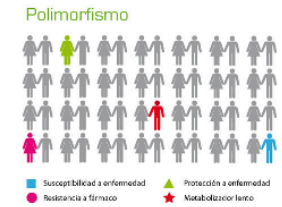
De los medios de cultivo estudiados, el medio HS genera mayor rendimiento que el medio N, lo que indica que la cepa aislada no requiere de altas concentraciones de N para su desarrollo.

REFERENCIAS

- Bhattacharya, A., Sadaf, A., Dubey, S. *et al.* Production and characterization of *Komagataeibacter xylinus* SGP8 nanocellulose and its calcite based composite for removal of Cd ions. *Environ Sci Pollut Res* **28,** 46423–46430 (2021).
- Bolio-López, G. I., Valadez-González, A., Veleva, L., & Andreeva, A. (2011). Whiskers de celulosa a partir de residuos agroindustriales de banano: Obtención y caracterización. *Revista mexicana de ingeniería química*, 10(2), 291-299.
- Cerrutti, P., Roldán, P., García, R. M., Galvagno, M. A., Vázquez, A., & Foresti, M. L. (2016). Production of bacterial nanocellulose from wine industry residues: Importance of fermentation time on pellicle characteristics. Journal of Applied Polymer Science, 133(14).
- Chávez-Pacheco, J. L., Martínez Yee, S., Contreras Zentella, M., & Escamilla Marván, E. (2004). Celulosa bacteriana en *Gluconacetobacter xylinum*: biosíntesis y aplicaciones. Tip *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 7(1).
- Chawla, P. R., Bajaj, I. B., Survase, S. A., & Singhal, R. S. (2009). Microbial cellulose: fermentative production and applications. *Food Technology and Biotechnology*, 47(2), 107-124.
- Han, N. S., & Robyt, J. F. (1998). The mechanism of Acetobacter xylinum cellulose biosynthesis: direction of chain elongation and the role of lipid pyrophosphate intermediates in the cell membrane. *Carbohydrate research*, 313(2), 125-133.

- Klemm, D., Schumann, D., Kramer, F., Heßler, N., Hornung, M., Schmauder, H. P., & Marsch, S. (2006). Nanocelluloses as innovative polymers in research and application. *In Polysaccharides Ii*, 49-96.
- Lin, N., & Dufresne, A. (2014). Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect. *European Polymer Journal*, 59, 302-325.
- McFarlane, H. E., Döring, A., & Persson, S. (2014). The cell biology of cellulose synthesis. *Annual review of plant biology*, 65, 69-94.
- McNamara, J. T., Morgan, J. L., & Zimmer, J. (2015). A molecular description of cellulose biosynthesis. *Annual review of biochemistry*, 84, 895-921
- Mohamed, F. (2010). Synthesis of Bacterial Cellulose by *Acetobacter Xylinum Sp*. Using Watermelon Rind Waste for Biocomposite Application (Doctoral dissertation, UMP).
- Peng, B. L., Dhar, N., Liu, H. L., & Tam, K. C. (2011). Chemistry and applications of nanocrystalline cellulose and its derivatives: a nanotechnology perspective. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 89(5), 1191-1206.
- Ross, P., Mayer, R., & Benziman, M. (1991). Cellulose biosynthesis and function in bacteria. *Microbiological reviews*, 55(1), 35-58.
- Yan, H., Chen, X., Song, H., Li, J., Feng, Y., Shi, Z., & Lin, Q. (2017). Synthesis of bacterial cellulose and bacterial cellulose nanocrystals for their applications in the stabilization of olive oil pickering emulsion. *Food Hydrocolloids*, 72, 127-135.
- Zain, N. F. M., Yusop, S. M., & Ahmad, I. (2015). Preparation and characterization of cellulose and nanocellulose from pomelo (Citrus grandis) albedo. Journal of Nutrition & Food Sciences, 5(1), 1

Cuerpo académico UJE-CA-125 Bacteriología Médica Diagnóstica y Salud Pública LGAC: Factores de virulencia y drogosensibilidad de las enfermedades infecciosas y Salud Pública		
Nombre proyecto	**Investigador responsable**	
Perfil microbiológico de úlceras de pie diabético y actividad antimicrobiana	Aurora Martínez Romero	
Identificación de fuentes de contaminación, una estrategia de saneamiento básico en la prevención de brucelosis humana		
Evaluación del efecto inhibidor y potenciador del plasma rico en plaquetas ante fármacos en microorganismos nosocomiales y su correlación con resistencia a fármacos		
Aplicación del árbol de neem en agricultura, industria, medicina y ambiente: una revisión.		
Diagnóstico de brucelosis caprina por serología y PCR múltiple		
Aislamiento de Mycobacterium abscessus en un paciente con afección cutánea		
Asociación entre el fenotipo del sistema sanguíneo AB0 y leucemias		
Análisis de los factores de crecimiento y su efecto inhibidor en microorganismos de importancia clínica	José de Jesús Alba Romero	
Aislamiento e identificación de Aeromonas productoras de biopelícula en peces del rio Nazas		
Aislamiento e identificación de microorganismos nosocomiales más frecuentes y análisis de sus factores de virulencia		
Análisis de expresión de los genes que codifican para bombas de expulsión y su correlación con resistencia a fármacos de primera y segunda línea por el método de azul de alamar en cepas de micobacterias		
Análisis de los genes lasI/lasR y rhli/rhlR como reguladores de transcripción de los factores de virulencia dependientes del Quorum sensing y su correlación a fármacos en cepas de Pseudomana aeruginosa aislada de pacientes hospitalizados		
Evaluación de los métodos para el diagnóstico de salmonelosis por ELISA y aglutinación en pacientes crónicamente expuestos		
Determinación de Plomo (Pb) y Arsénico (As) en cápsulas de gelatina dura y blanda para uso farmacéutico	Sandra Hernández González	

Cuerpo académico UJE-CA-108 Fisiopatología en Salud Ambiental LGAC: Bases Moleculares y Bioquímicas de la Salud Ambiental		
Nombre proyecto	**Investigador responsable**	
Nitrosaminas y óxido nítrico como derivados del metabolismo de los nitratos, su papel en la respuesta a la hipoxia mediada por HIF y su implicación en la carcinogenesis.	Rebeca Pérez Morales	
Variabilidad genética y caracterización bioquímica de las metaloproteinasas y la toxina		
Citotoxicidad del nitrato y nitrito en distintas líneas celulares y su posible mecanismo de acción		
Alteración en la síntesis de hormonas tiroideas mediada por los factores de transcripción FOXE1 y PAX8 durante la intoxicación crónica por nitratos Estudios de biomarcadores obesogénicos y angiogénicos (leptina, IGF-1 y VEGF) y su relación con la respuesta a la terapia en pacientes con cáncer de mama.		
Biomarcador de insuficiencia renal	Esperanza Yasmín Calleros Rincón	
Anemia asociada a factores ambientales en el estudiante Universitario		
Alteraciones de la glándula tiroides y determinación de oncogenes por consumo de agua contaminada por nitratos		
Interacciones medicamentosas más comunes en diferentes áreas de un hospital de alta especialidad en la Ciudad de México	Edgar Héctor Olivas Calderón	
Evaluación del daño oxidativo al ADN en niños con exposición prenatal al arsénico, flúor y compuestos organoclorados		
Evaluación de la función renal e hipertensión arterial en población expuesta a cadmio		
Detección de anticuerpos IgG e IgM contra Toxoplasma gondii en primigestantes y sus neonatos en el Hospital General de Gómez Palacio, Dgo.		

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PERFIL DE INGRESO

Conocimientos generales de: Química, Física, Matemáticas y Biología

Ser creativo y observador, tener capacidad de síntesis y análisis crítico

Tener espíritu emprendedor, una actividad proactiva y capacidad para trabajar en equipo.

PERFIL DE EGRESO

- Resuelve problemas en las áreas de biotecnología, ciencias de los alimentos, diagnóstico clínico, ambiental y farmacéutico
- Se dedica a la producción de bienes y servicios en las áreas relacionadas con la salud, química-farmacéutica, legal, patología, forense, diagnóstico clínico, etc.
- Se desarrolla con ética y responsabilidad la innovación de productos farmacéuticos con el propósito de mejorar la calidad de vida del paciente.

CIENCIAS BIOMÉDICAS

(Salud, Epidemiología, Nutrición)

"El hombre nunca sabe de lo que es capaz hasta que lo intenta"
Charles Dickens (1812-1870); escritor inglés.

Relation between cortisol secretion and gut microbiota composition under psychological stress

[1]Rivera Medina Ilse Lizeth, [1]Lozano Ochoa Iliana Itzel, [1]Muñoz Yáñez Claudia, [1]Zavala Romero Silvia Magdalena, [1*]Guangorena Gómez Janeth Oliva.

[1]Laboratory of Molecular and Cellular Microbiology and Department of Investigation Faculty of Health Sciences, Universidad Juárez del Estado de Durango, Calz. Palmas 1, Revolución, 35050 Gómez Palacio, Durango. México. Tel: 8717145122

*Email: janethguangorenagomez@gmail.com

ABSTRACT

Cortisol is the main glucocorticoid in humans; it is essential for homeostasis and adaptation to stressful events. It is regulated through active and passive mechanisms, and it has been observed that gut microbiota can affect its secretion. For gut microbiota to perform this function, it is supported by both the intestinal-brain axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In this way, it can help us in maintaining homeostasis, or on the other hand, cause us more stress. Physical and psychological stress can affect the gut microbiota, and dysbiosis can trigger physiological alterations in human beings. In this review, we focused on how the intestinal microbiota affects cortisol secretion due to psychological stress.

Keywords: cortisol; HPA axis; stress; gut microbiota; *Firmicutes*; *Bacteroidetes*; parasites, microbiota-gut-brain axis; *Blastocystis*; psychological stress

RESUMEN

El cortisol es el principal glucocorticoide en humanos; es importante para la homeostasis y para la adaptación a eventos estresantes. Se regula mediante mecanismos activos y pasivos, y se ha observado que la microbiota intestinal puede tener efectos sobre su secreción. Para que la microbiota intestinal realice esta función, es apoyada tanto por el eje intestino-cerebro como por el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. De esta forma puede ayudar a mantener la homeostasis, o por otro lado, provocar más estrés. El estrés físico y psicológico puede afectar la microbiota intestinal y la disbiosis puede desencadenar alteraciones fisiológicas en los seres humanos. Ésta revisión, se enfoca en cómo la microbiota intestinal afecta la secreción de cortisol debido al estrés psicológico.

Palabras clave: cortisol; Eje HPA; estrés; microbiota intestinal; *Firmicutes*; *Bacteroidetes*; parásitos, eje microbiota-intestino-cerebro; *Blastocystis*; estrés psicológico

INTRODUCTION

Cortisol is the principal endogenous glucocorticoid in humans (Jameson et al., 2016) which has functions in practically the entire organism (Lu et al., 2006). It is secreted in stressful events due to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis, recognized as the stress hormone (Rao & Androulakis, 2019). The activity of the HPA axis can be divided into three temporal rhythms: ultradian, circadian, and stimulus-induced activity (Focke & Iremonger, 2020). Although we do not have voluntary control over the activity of the HPA axis, this activation is closely related to the environment and experiences (Spencer & Deak, 2017). For the study of both cortisol and the HPA axis, blood, urine, and saliva samples are used for its acute measurement (Karlén et al., 2011) and in hair for evaluating chronic secretion (Kalliokoski et al., 2019a).

The HPA axis can be affected by several factors, such as the intestinal microbiota, which can modify the individual's response to stress, and vice versa; the gut microbiota is capable of causing modifications in the intestinal microbiota, this communication occurs due to the gut-brain axis (Foster et al., 2017). In the microbiota of the human large intestine, there are from 10^{12} to 10^{14} microorganisms, and there are two main phyla: *Firmicutes* and *Bacteroidetes* (Chávez, 2013). For this study, sequencing techniques have been developed since it is impossible to isolate and cultivate all the bacteria found in the colon (Hernández et al., 2019).

Some parasites can colonize the human intestine; few of them can be considered commensals. One parasite is *Blastocystis*, in which there is still controversy in considering it commensal (Tan et al., 2008). *Blastocystis* is an anaerobic intestinal parasite that lives in the colon of humans and animals (Tito et al., 2019; Yan et al., 2007). It is crucial to remark that the *Blastocystis* parasite has been found in both asymptomatic and symptomatic patients. In Mexico, a prevalence of up to 60% is reported (Ahmed & Karanis, 2019; Partida-Rodríguez et al., 2017). *Blastocystis* has been extensively studied in irritable bowel syndrome and disease (Ramírez-Miranda et al., 2011). The presence of *Blastocystis* may be the cause of dysbiosis and symptoms gastrointestinal and dermatological manifestations (Cakir et al., 2019); nevertheless, the associations found are not strong enough to attribute them to the parasite (Nourrisson et al., 2014). However, notably, the presence of the parasite increases the diversity of bacteria in the intestine (Audebert et al., 2016; Tito et al., 2019).

Investigation of the gut microbiota composition and its relationship with cortisol in hair as a marker of chronic stress has been little studied. To date, there is only one study where a positive correlation between *Firmicutes* and cortisol was found (Michels et al., 2019). Regarding the research on whether parasites can modify cortisol concentrations in the body, the results suggest that it depends on the type of organism that is infecting the host and the life cycle of the parasite (Romano et al., 2015; Silva et al., 2016; Sures et al., 2002).

In this review, it is summarized the recent findings on the physiological role of cortisol under stress situations and the response of the gut microbiota and other microorganisms to the stimulus; it was revised existing literature that evaluates cortisol levels and their relationship with the gut microbiota (bacteria and parasites) under stressful events.

Cortisol

Cortisol is the end product of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, part of the neuroendocrine system, and is considered the main endogenous glucocorticoid in humans. Daily 10-20 mg of cortisol are secreted, synthesized from cholesterol (Faravelli et al., 2012; Lu et al., 2006). This glucocorticoid affects several metabolic pathways, mainly those related to glucose: in the liver, it regulates gluconeogenesis, and in pancreatic β cells, it modulates glucose tolerance. In immunity, it prevents T cell proliferation - making them resistant to interleukin (IL) 1; it promotes lymphocyte redistribution and inhibits immunoglobulin synthesis, as well as monocyte differentiation and macrophage phagocytosis. It also affects various organs and tissues; for example, it regulates lipid metabolism in adipose tissue, the immune response in the colon, and filtration in the kidney (Greenwood-Van Meerveld & Johnson, 2018; Oster et al., 2016).

Cortisol is also secreted into the bloodstream during stressful events. In the brain, when an acute stressor secretes it, it improves working memory and cognitive processes. On the other hand, it is associated with memory consolidation deficits when a chronic stressor secretes it. In addition, it can regulate the plasticity and elimination of dendrites in cortical neurons during the circadian rhythm, which has an essential role in the learning and

memory processes (Rao & Androulakis, 2019). For its study, animal models have been used, mainly rodents, whose homologous hormone is corticosterone (Amini-Khoei et al., 2019).

The World Health Organization (WHO) has called stress the "health epidemic of the 21st century" because of its physiological and economic implications. The first to define stress was Hans Selye, who said that it is the body's nonspecific response to any demand (Fink, 2017). Stress is produced by a stressor, defined as any stimulus that interrupts cellular homeostasis or at the organismic level as a threat (real or perceived) to physiological or psychological integrity (Oster et al., 2016). Homeostasis is the dynamic control of physiological processes, kept within a narrow window of optimal values (Oken et al., 2015). Therefore, the stress response could be a homeostatic mechanism activated through neurological and hormonal pathways to optimize cognitive, immune, and metabolic functions. Nevertheless, the prolonged presence of a stressor can trigger negative changes in several of the body's systems (Herman et al., 2016).

The HPA axis activation depends on the environment and the assimilation of experiences related to similar events. However, in the first instance, some stimuli may not be considered stressful and trigger cortisol secretion (exercise, anxiolytics, sexual experiences). On the other hand, stressful situations do not stimulate cortisol secretion (such as chronic neuropathic pain or anxiety). (Spencer & Deak, 2017).

HPA axis activity, and consequent cortisol secretion, can be divided into three secretion rhythms (temporal patterns): ultradian, circadian, and stimulus-induced. The circadian rhythm is controlled by the paraventricular nucleus (PVN) and depends on the day's light/dark cycle. There is a peak in cortisol secretion before waking up, followed by a progressive concentration decrease throughout the day until it reaches its lowest level in the sleep phase. This previous information ensures that energy is available for the body's activities (Focke & Iremonger, 2020).

The ultradian rhythm occurs approximately every hour (Focke & Iremonger, 2020). Its origin seems to come from corticotropin-releasing hormone (CRH) pulses triggered by the hypothalamus, and its regulation is given by the negative feedback of cortisol in the anterior pituitary gland. In addition, it is related to memory, the learning process, certain genetic functions, and the stress response (if the event occurs during the secretion of a pulse, there will be a higher secretion of cortisol) (Lightman & Conway-Campbell, 2010; Sarabdjitsingh et al., 2010).

Activation of the HPA axis by an acute stressor is temporary and depends on the type of stressor, its duration, and the negative feedback from the axis. It begins with a peak of adrenocorticotropic hormone (ACTH) secretion, triggering cortisol's synthesis and secretion cascade. Secreted cortisol can inhibit PVN, resulting in the inhibition of its secretion. The effects of secreted cortisol depend on a combination of active

Table 1. Methods for measuring cortisol concentration.

SAMPLE	EVIDENCE	REFERENCE
Blood	Accumulation of cortisol within minutes or at a certain time of the day.	(Oken et al., 2015) (Lee et al., 2015).
Urine and saliva	Accumulation of cortisol within hours these are non-invasive methods that avoid additional stress on sampling.	(Oken et al., 2015) (Turpeinen & Hämäläinen, 2013)
Hair	Useful for retrospective analysis of cortisol secretion. It is used to measure chronic stress; each cm of hair represents the secretion of cortisol in a month.	(Karlén et al., 2011) (Liu & Doan, 2019) (Kalliokoski et al., 2019b; Stalder et al., 2017)
Feces	Helpful in assessing cortisol levels acutely or chronically. It is still being tested on animals.	(Palme, 2019)

(feedback) and passive (degradation) processes (Herman et al., 2016). Due to its short half-life, cortisol usually returns to its baseline concentrations between 60 and 90 minutes after the end of the stimulus, and if it is prolonged (>30 minutes), the cortisol concentration declines before the end of the stimulus (Spencer & Deak, 2017).

The HPA axis can stop activating if the stressor becomes chronic, although if we face a similar stressor, the axis can respond in a standard or even exaggerated way (McCarty, 2016). In the face of chronic stress, the size of the adrenal gland can be increased by prolonged exposure to ACTH, which amplifies the release of cortisol. On the other hand, the HPA axis can also become habituated and decrease cortisol secretion; however, this is not a general rule. Habituation appears to be carried out selectively by the PVN (Herman et al., 2016).

Several methods are available to quantify cortisol secretion derived from stressful events, both acute and chronic; these are summarized in Table 1.

Since cortisol works in practically any part of the body, stressful events can have significant physiological repercussions. Specifically, the colon intervenes in the immune system's response and increases the tissue's sensitivity (Greenwood-Van Meerveld & Johnson, 2018). In addition, chronic stress can alter the integrity of the intestinal barrier as it increases its permeability, thus inducing a systemic inflammation reaction. Both events promote dysbiosis of the gut microbiota since it reduces the abundance of "anti-inflammatory" bacteria such as *Lactobacillus* and decreases the *Firmicutes/ Bacteroidetes* ratio (a marker of intestinal microbiota integrity) (Dodiya et al., 2020). However, the effects on membrane permeability in a stressful event are not caused by cortisol but by CRH, which initiates the cascade for cortisol synthesis. Although these conditions can affect the microbiota, they can mediate hypersensitivity and restore intestinal permeability. (Galley et al., 2014; Konturek et al., 2011; Vanuytsel et al., 2013).

Gut Microbiota

The term microbiota refers to the living microorganisms that reside in a specific ecological niche. Gut microbiota is composed of indigenous and transient microorganisms. In this context, only a small number of opportunistic pathogens can be considered members of the microbiota and remain in the body without being a threat. The organisms that compose it are determined by the characteristics of the host's diet and genetic and environmental factors. If the microbiota composition is unbalanced, a state known as dysbiosis will occur, which is defined as the physiological disturbances of the host caused by alterations in the composition of the microbiota. Nevertheless, there is controversy regarding this term since there is no consensus on what constitutes "normal" or "healthy" microbiota because only about 30% of it has been characterized (Chávez, 2013; Milani et al., 2017).

The diversity and abundance of bacteria present in the gut have been linked to health status. For example, the higher the abundance, the lower the prevalence of metabolic diseases and obesity. Conversely, pro-inflammatory bacteria are mainly harbored when there is less abundance, related to inflammatory bowel disease, type 1 and 2 diabetes, obesity. (Valdes et al., 2018).

For the study of the intestinal microbiota, sequencing techniques have been developed since, at the moment, it is not possible to isolate and cultivate all bacteria. The gene encoding the 16S ribosome minor subunit (16S rRNA), which contains nine hypervariable regions (V1 to V9) and highly conserved regions, is amplified. Thus, it is possible to carry out the unequivocal identification of any bacterium because the sequencing of the conserved region is characteristic for each species (Hernández et al., 2019).

The human colon microbiota is composed of 10^{12} to 10^{14} microorganisms: bacteria, archaea, yeast, helminth parasites, viruses, and protozoa. Bacteria are the most abundant microorganisms, and the two main phyla present are *Firmicutes* and *Bacteroidetes* (~80%), while *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, and *Verrucomicrobia* are present in fewer proportions (Foster et al., 2017; García Peña et al., 2017). To date, there is no clear record of which ones can be considered pathogens and which commensals, and the interactions between them are very complex. In general, it can be said that humans are symbionts since we need all these microorganisms for our development and function. On the other hand, the most controversial microorganisms have recently been parasites since they could promote a eubiotic environment by

coexisting with humans without causing disease (Hirt, 2019).

The gut microbiota has multiple functions in the body, which is currently considered an endocrine organ (Clarke et al., 2014). There is a symbiotic relationship between the microbiota and the host, which involves a complex communication network between the microorganisms and the human metabolism and immune and neuroendocrine systems. However, the exact mechanism by which these interactions develop is unknown (Kho & Lal, 2018).

The most recognized function of gut microbiota is the fermentation of carbohydrates, which produces short-chain fatty acids (SCFAs) and vitamin K (Rowland et al., 2018). The intestinal microbiota also operates as a barrier in the intestine by synthesizing substances that prevent the growth of pathogens, competing for their nutrients, stimulating the production of mucus, and producing substances that maintain tight junctions between cells (Jandhyala et al., 2015; Kamada et al., 2013).

Both innate and adaptive immunity can be regulated by the microbiota (Kho & Lal, 2018). The components of the immune system that participate in this process are the gut-associated lymphoid tissue (GALT), T lymphocytes, immunoglobulin A (IgA), and macrophages and dendritic cells of the lamina propria (Jandhyala et al., 2015). Although the precise role of the microbiota in adaptive immunity is not well understood, it is believed that it prevents the systemic dissemination of the gut microbiota (Kamada et al., 2013).

It is of utmost importance to maintain the diversity and richness of the microbiota; however, some factors stand in the way (for example, the industrialization of food), along with the increasing use of antibiotics (Modi et al., 2014) and perhaps the eradication of intestinal helminths and eukaryotic (Valdes et al., 2018). This has caused some parasites to occupy empty niches in the intestinal microbiota. However, the pathogenic role of parasites is questioned when they do not cause symptoms. Besides, it has been seen that eukaryotes increase the diversity and richness of bacteria that compose the gut microbiota. (Chabé et al., 2017).

Historically, parasites have been considered pathogens; however, some can colonize the human intestine without causing disease, and few are even considered commensals (e.g., *Entamoeba coli* or *E. harmanni*). A parasite that is beginning to gain importance in studying the microbiota is *Blastocystis*; it has been a subject of debate since it has been found in both the microbiota of asymptomatic and symptomatic patients (Partida-Rodríguez et al., 2017). However, it can live in the human colon for long periods without causing symptoms, so it can probably be part of the normal gut microbiota, and perhaps its pathogenic role is mainly due to its subtypes or the associated viruses and bacteria with it (Scanlan, 2013).

Clinical importance of the microbiota

Gut microbiota has recently been linked to the development of certain nervous system areas, such as the amygdala, the hippocampus, and the prefrontal cortex. In addition, there are bidirectional pathways between the microbiota, the gut, and the brain, forming an axis that has repercussions on behavior, intestinal permeability, entero-endocrine signaling, and enteric sensorimotor reflexes (Foster et al., 2016). For example, studies in rodents and pigs affected by stress showed higher cortisol concentrations, anxious or depressed behavior, increased intestinal permeability, changes in the microbiota diversity, and alterations in the expression of genes related to neuronal plasticity and proliferation (Galley et al., 2014; Menneson et al., 2019; Yason et al., 2019).

Studies on the relationship between microbiota and the central nervous system are relatively new, so the pathways involved have not been fully described. However, these studies reveal that the gut microbiota can modulate anxiety and is related to diseases such as irritable bowel syndrome, depression, the autism spectrum, among others (Sandhu et al., 2017; Wang & Wang, 2016).

Firmicutes are one of the most studied phyla in these diseases. It has been reported that patients with depression have less abundance of them, and they can probably regulate depressive symptoms (Huang et al., 2018). On the other hand, in studies where probiotics are administered (*Lactobacillus* species (*Firmicutes* phylum) or *Bifidobacterium longum* (*Actinobacteria* phylum), among others), it has been observed that they improve symptoms related to stress and sometimes decrease cortisol concentrations; therefore, they could regulate the HPA axis (Kato-Kataoka et al., 2016; Messaoudi et al., 2011; Takada et al., 2016). How these decrease cortisol concentrations is still being investigated. Until now,

studies in rodents report that these bacteria decrease CRH concentrations (Ait Belgnaoui et al., 2012) and modulate GABA (probably through the vagus nerve); important pathways for the regulation of the HPA axis (Bravo et al., 2011).

Microbiota Gut-brain axis (GBA)

The microbiota-gut-brain axis is a bidirectional axis that maintains homeostasis in the central nervous system and modulates gastrointestinal function. Communication from the brain to the gut occurs through sympathetic and parasympathetic pathways (Al Omran & Aziz, 2014; Sherwin et al., 2016).

The autonomic nervous system regulates intestinal motility, so it can alter the colonization of bacteria by increasing or decreasing bowel movements and the size of the mucous layer of the intestine. It can also modulate the immune response to bacteria in the gut (Mayer et al., 2015).

The vagus nerve is the primary afferent from the abdominal cavity to the brain; the microbiota can stimulate it and thus modulate the behavior and physiological processes in the brain (Liang et al., 2018). The vagal structures provide data to the ganglia of the enteric nervous system (ENS) to promote the release of 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonin) peptides and granules from enteroendocrine and enterochromaffin cells, respectively (Cryan et al., 2019). 5-HT is synthesized from tryptophan and regulates physiological processes such as mood, appetite, and sleep. It is proven that the intestinal microbiota participates in tryptophan metabolism (Burokas et al., 2015).

Enteroendocrine cells work like chemosensors of luminal content and produce signaling molecules (5-HT, cholecystokinin [CCK], glucagon-like peptide [GLP-1], and YY peptide [PYY]). These cells regulate digestion through the ENS, and endocrine and paracrine pathways signal vagal afferents (Latorre et al., 2016). GLP-1 and PYY can induce satiety and other related behaviors by binding to receptors in the brain; the microbiota regulates their synthesis and secretion by its contact with enteroendocrine cells and through the production of short-chain fatty acids (SCFAs) (Cryan et al., 2019). SCFAs act as intermediaries between the microbiota and the brain (Kelly et al., 2015).

About three-quarters of the immune system cells are located in the gut, and we refer to them as GALT. Gut microbiota is essential for their development and physiological functions. Reciprocally, the GALT allows the commensal microbiota remain in a state of symbiosis with the host by not reacting to it. These cells are also in contact with vagal afferents, which can stimulate and mediate their products (cytokines, proteases, 5-HT, CRH, and histamine) (Al Omran & Aziz, 2014).

We can say that the immune system acts as an intermediary between the microbiota and the brain. Cell products can either stimulate the vagus nerve or enter the brain directly through relatively permeable regions of the blood-brain barrier. The inflammatory response in the gut is reported to the brain due to the stimulation of the vagus nerve, and both events can be mediated by the microbiota (Sherwin et al., 2016).

Relationship of the Microbiota-Gut-brain Axis with the HPA axis

The intestinal microbiota is necessary for developing the nervous system and its homeostasis; it modulates neuroplasticity, neurogenesis, and microglia activation. Studies in germ-free rodents have shown a link between the microbiota and the development of the nervous system and its stress response since those devoid of gut microbiota present an exaggerated response to stressful stimuli. Likewise, stress can modify the microbiota (Foster et al., 2017).

The HPA axis is very sensitive, and since the intestinal microbiota is one of the main elements that influence the physiology of its host, it can stimulate the HPA axis. *For example, Bifidobacterium infantis* (*Actinobacteria* phylum) has been reported to improve the stress response by decreasing ACTH and corticosterone secretion in rodents, while *Clostridium coccoides* (*Firmicutes* phylum) reduces anxiety levels. Likewise, it has been reported that *Lactobacillus spp*. and *Bifidobacterium spp*. Synthesize GABA, one of the neurotransmitters involved in HPA axis feedback. Therefore, it is speculated that it may act directly on it (**Figure 1**) (Kalliokoski et al., 2019a; Wall et al., 2014)

A theory tries to explain the symbiotic relationship between microorganisms and humans, called the "Old Friends Mechanism (Sironi & Clerici, 2010)." It states that mammals have co-evolved with microorganisms, and to coexist, these microorganisms induce immunoregulatory circuits. By getting in contact with the host, they "educate" the T lymphocytes to

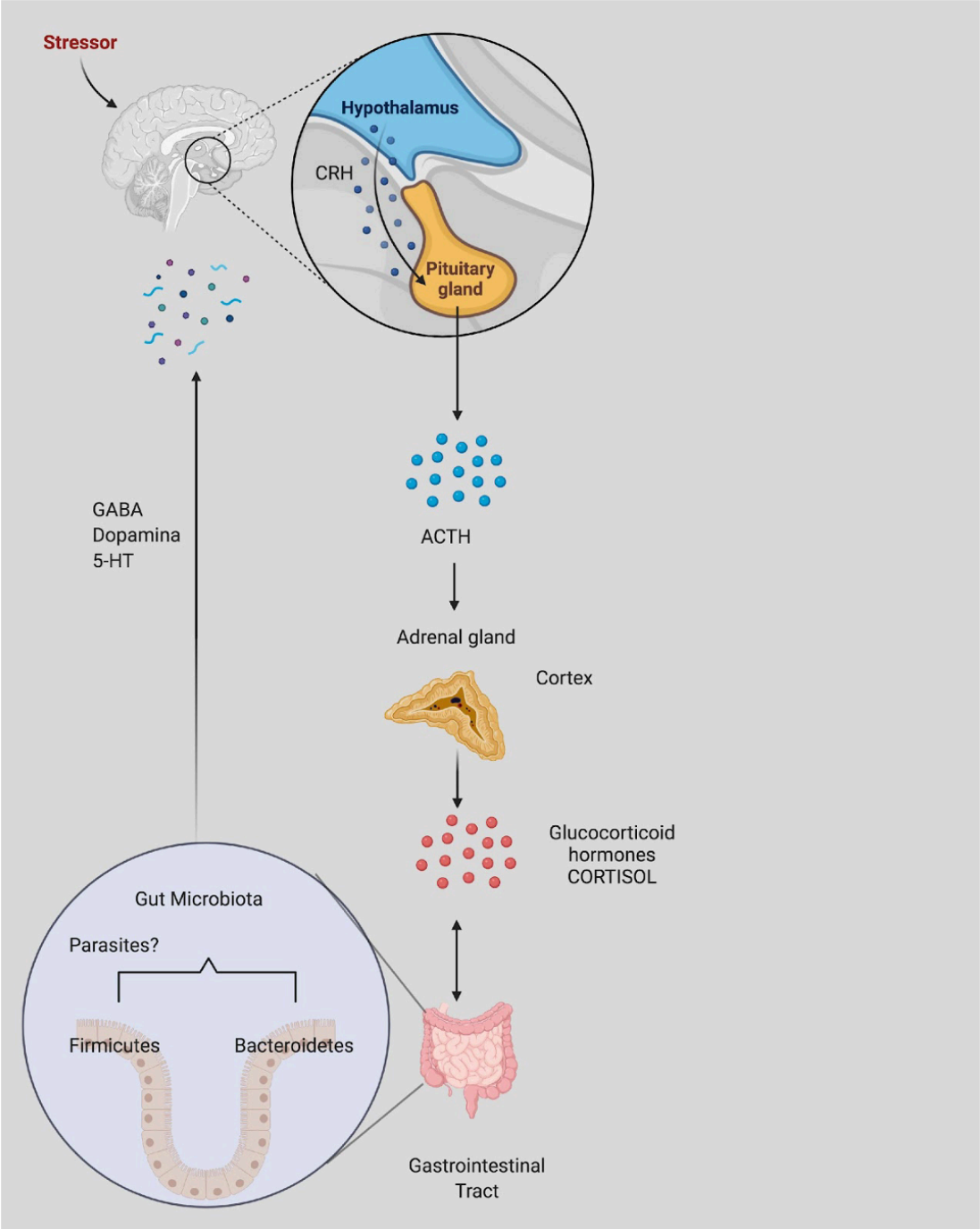


Figure 1. Relationship between the gut microbiota with cortisol secretion. Possible mechanisms of communication between cortisol and gut microbiota. Figure inspired of (Kalliokoski et al., 2019a; Wall et al., 2014) Abbreviations: CRH: Corticotropin-releasing-hormone, GABA: Gamma aminobutírico acid, 5-HT: 5-Hidroxitryptamine receptors, ACTH: Adrenocorticotropic hormone.

recognize and ignore them, avoiding an inflammatory response. Thus, while a human exposed to several microorganisms (for example, people in developing countries) will present an adequate response to a pathogen, creating an immediate inflammatory response and subsequently reducing C-reactive protein (CRP) levels to zero (Kramer et al., 2013); a person with a low abundant and diverse microbiota (for example, people from developed countries) maintains constant high CRP and Interleukin-6 (IL-6) concentrations. This process increases their risk of developing chronic degenerative and psychiatric diseases. An exaggerated response to psychosocial stressors has been observed in people with depression, with high CRP and IL-6 concentrations (Rook et al., 2014). Also, there are microorganisms capable of causing depression through the production of isovaleric acid, which is correlated with cortisol levels (Szczesniak et al., 2016).

Maintaining a healthy microbiota and evaluating the changes that occur in stressful events to prevent diseases is indisputable. However, research on gut microbiota composition and its relationship with chronic stress has not been studied in-depth. Moreover, studies on acute events do not provide us with information on the long-term health of individuals. To date, there is only one study on humans, published by Michels et al. 2019 who analyzed chronic psychosocial stress in a population of children and found that the presence of *Ruminococcaceae* (*Firmicutes* phylum) is positively correlated with hair cortisol concentrations (Michels et al., 2019). Stothart et al. (2019) looked for this association in a population of squirrels and reported a positive correlation between hair cortisol concentrations and *Lachnospiraceae* (*Firmicutes* phylum) and a negative one with *Akkermansiaceae* (Verrucomicrobia phylum) (Stothart et al., 2019). This contrasts with other authors who report that cortisol concentrations decrease with the administration of some probiotics; although, they measure cortisol in blood or saliva rather than in hair (Kato-Kataoka et al., 2016; Messaoudi et al., 2011; Rea et al., 2016; Takada et al., 2016).

The relationship between parasite infection and cortisol concentrations in hair in animal species has been investigated; however, no relation has been found (Carlsson et al., 2016). But it is reported that in acute stressful events, *Moniliformis moniliformis* can decrease cortisol levels (Sures et al., 2002). In addition, other species of parasites have been studied, and it has been observed that they can increase cortisol levels in the host. However, it is difficult to determine when parasites modify cortisol concentrations since they have different pathogenic mechanisms and life cycles, and the variations of these determine the increase in cortisol concentrations (Romano et al., 2015).

In humans, infection by the *Strongyloides stercoralis* parasite increases serum cortisol levels (Silva et al., 2016), whereas infection with *Blastocystis* decreases hair cortisol in students subjected to chronic stress (results to be published). This information is controversial because parasites have always been considered pathogens for humans. In the case of *Strongyloides stercoralis*, it can be concluded that it is inducing an inflammatory response due to physiological stress, while *Blastocystis.* Could be contributing to maintaining homeostasis. Although *Blastocystis* was described for the first time more than 100 years ago, it has not yet been determined whether it is a pathogen, since there are factors that intervene in the development of symptoms, such as the composition of the microbiota and the state of the immune system. Likewise, it has been linked to beneficial effects in humans, as it can stimulate mucus production through IL-22 and improve colitis symptoms (Lepczyńska et al., 2017). Furthermore, *Blastocystis* is associated with greater diversity and richness of bacteria, which is related to a healthy microbiota (Audebert et al., 2016).

CONCLUSION

In conclusion, the literature supports the theory that the microbiota is essential for the development and functioning of the central nervous system and helps us maintain homeostasis in events of physical and psychological stress. However, information is limited regarding the effects of the microbiota on the host under chronic stress and vice versa. Parasites are not considered part of the normal microbiota, although more research is needed to assess their role in humans' central nervous system and stress. It is important to emphasize that human beings are considered symbiotes and that homeostasis between this and the microbiota is essential to maintain good health.

ABBREVIATIONS

HPA: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; GBA: Microbiota-gut-brain axis; WHO: World Health Organization; PVN: Paraventricular nucleus; CRH: Corticotropin-releasing hormone; ACTH: Adrenocorticotropic hormone; SCFAs: Short-chain fatty acids; GALT: Gut-associated lymphoid tissue; IgA: Immunoglobulin A; GABA: aminobutyric acid; ENS: the enteric nervous system; 5-HT: 5-Hydroxytryptamine receptors; CCK: 5-HT cholecystokinin; GLP-1: glucagon-like peptide; PYY; YY peptide; CRP: C-reactive protein; IL-6: interleukin-6.

Funding

The present study was partially funded by the Science and Technology Council of the State of Durango, Mexico (COCYTED/DG/048/2018).

References

- Ahmed, S. A., & Karanis, P. (2019). Blastocystis spp., ubiquitous parasite of human, animals and environment. En *Encyclopedia of Environmental Health* (2.ª ed.). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409548-9.10947-9

- Ait Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., & Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(11), 1885-1895. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024
- Al Omran, Y., & Aziz, Q. (2014). The Brain-Gut Axis in Health and Disease. En M. Lyte & J. F. Cryan (Eds.), *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* (Vol. 817, pp. 135-153). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_6
- Amini-Khoei, H., Haghani-Samani, E., Beigi, M., Soltani, A., Mobini, G. R., Balali-Dehkordi, S., Haj-Mirzaian, A., Rafieian-Kopaei, M., Alizadeh, A., Hojjati, M. R., & Validi, M. (2019). On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress. *International Immunopharmacology*, *66*, 242-250. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.037
- Audebert, C., Even, G., Cian, A., Safadi, D. El, Certad, G., Delhaes, L., Pereira, B., Nourrisson, C., Poirier, P., Wawrzyniak, I., Delbac, F., Morelle, C., Bastien, P., Lachaud, L., Bellanger, A.-P., Botterel, F., Candolfi, E., Desoubeaux, G., Morio, F., Chabé, M. (2016). Colonization with the enteric protozoa Blastocystis is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. *Scientific Reports*, *6*(April), 25255. https://doi.org/10.1038/srep25255
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(38), 16050-16055. https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108
- Burokas, A., Moloney, R. D., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Microbiota Regulation of the Mammalian Gut–Brain Axis. En *Advances in Applied Microbiology* (Vol. 91, pp. 1-62). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2015.02.001
- Cakir, F., Cicek, M., & Yildirim, I. H. (2019). Determination the Subtypes of Blastocystis sp. And Evaluate the Effect of These Subtypes on Pathogenicity. *Acta Parasitologica*, *64*(1), 7-12. https://doi.org/10.2478/s11686-018-00002-y
- Carlsson, A. M., Mastromonaco, G., Vandervalk, E., & Kutz, S. (2016). Parasites, stress and reindeer: Infection with abomasal nematodes is not associated with elevated glucocorticoid levels in hair or faeces. *Conservation Physiology*, *4*(1). https://doi.org/10.1093/conphys/cow058
- Chabé, M., Lokmer, A., & Ségurel, L. (2017). Gut protozoa: Friends or foes of the human gut microbiota? *Trends in Parasitology*, *33*(12), 925-934. https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.005
- Chávez, M. E. I. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, *78*(4), 240-248. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004
- Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Molecular Endocrinology*, *28*(8), 1221-1238. https://doi.org/10.1210/me.2014-1108
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., & Boehme, M. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, *99*(4), 1877-2013. https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018
- Dodiya, H. B., Forsyth, C. B., Voigt, R. M., Engen, P. A., Patel, J., Shaikh, M., Green, S. J., Naqib, A., Roy, A., Kordower, J. H., Pahan, K., Shannon, K. M., & Keshavarzian, A. (2020). Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *135*(December 2018), 104352. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.012
- Faravelli, C., Lo Sauro, C., Lelli, L., Pietrini, F., Lazzeretti, L., Godini, L., Benni, L., Fioravanti, G., Alina Talamba, G., Castellini, G., & Ricca, V. (2012). The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: A review. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(35), 5663-5674. https://doi.org/10.2174/138161212803530907

- Fink, G. (2017). Stress: Concepts, definition and history. En *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* (pp. 1-9). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.02208-2
- Focke, C. M. B., & Iremonger, K. J. (2020). Rhythmicity matters: Circadian and ultradian patterns of HPA axis activity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *501*, 110652. https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110652
- Foster, J. A., Lyte, M., Meyer, E., & Cryan, J. F. (2016). Gut microbiota and brain function: An evolving field in neuroscience. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(5), 1-7. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv114
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. En *Neurobiology of Stress* (Vol. 7, pp. 124-136). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001
- Galley, J. D., Nelson, M. C., Yu, Z., Dowd, S. E., Walter, J., Kumar, P. S., Lyte, M., & Bailey, M. T. (2014). Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiology*, *14*, 189. https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-189
- García Peña, C., Álvarez Cisneros, T., Quiroz Baez, R., & Friedland, R. P. (2017). Microbiota and Aging. A Review and Commentary. *Archives of Medical Research*, *48*(8), 681-689. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.005
- Greenwood-Van Meerveld, B., & Johnson, A. C. (2018). Mechanisms of stress-induced visceral pain. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *24*(1), 7-18. https://doi.org/10.5056/jnm17137
- Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. En *Comprehensive Physiology* (Vol. 6, Número 2, pp. 603-621). John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/cphy.c150015
- Hernández, M., Quijada, N. M., Rodríguez-Lázaro, D., & Eiros, J. M. (2019). Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico. *Revista Argentina de Microbiología*. https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.06.003
- Hirt, R. P. (2019). Mucosal microbial parasites/symbionts in health and disease: An integrative overview. *Parasitology*, *146*(9), 1109-1115. https://doi.org/10.1017/S0031182019000647
- Huang, Y., Shi, X., Li, Z., Shen, Y., Shi, X., Wang, L., Li, G., Yuan, Y., Wang, J., Zhang, Y., Zhao, L., Zhang, M., Kang, Y., & Liang, Y. (2018). Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 3329-3337. https://doi.org/10.2147/NDT.S188340
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2016). *Trastornos de La Corteza Suprarrenal. In Harrison Principios De Medicina Interna*. McGraw-Hill.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(29), 8787-8803. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787
- Kalliokoski, O., Jellestad, F. K., & Murison, R. (2019a). A systematic review of studies utilizing hair glucocorticoids as a measure of stress suggests the marker is more appropriate for quantifying short-term stressors. *Scientific Reports*, *9*(1), 11997. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48517-2
- Kalliokoski, O., Jellestad, F. K., & Murison, R. (2019b). A systematic review of studies utilizing hair glucocorticoids as a measure of stress suggests the marker is more appropriate for quantifying short-term stressors. *Scientific Reports*, *9*(1), 11997. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48517-2
- Kamada, N., Seo, S.-U., Chen, G. Y., & Núñez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, *13*(5), 321-335. https://doi.org/10.1038/nri3430
- Karlén, J., Ludvigsson, J., Frostell, A., Theodorsson, E., & Faresjö, T. (2011). Cortisol in hair measured in young adults—A biomarker of major life stressors? *BMC Clinical Pathology*, *11*(1), 12. https://doi.org/10.1186/1472-6890-11-12
- Kato-Kataoka, A., Nishida, K., Takada, M., Kawai, M., Kikuchi-Hayakawa, H., Suda, K., Ishikawa, H., Gondo, Y., Shimizu, K., Matsuki, T., Kushiro, A., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Miyazaki, K., Kuwano, Y., & Rokutan, K. (2016).

- Fermented milk containing Lactobacillus casei strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Applied and Environmental Microbiology*, *82*(12), 3649-3658. https://doi.org/10.1128/AEM.04134-15
- Kelly, J. R., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2015). Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*(392). https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392
- Kho, Z. Y., & Lal, S. K. (2018). The human gut microbiome – A potential controller of wellness and disease. *Frontiers in Microbiology*, *9*(1835), 1-23. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835
- Konturek, P. C., Brzozowski, T., & Konturek, S. J. (2011). Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *Journal of Physiology an Pharmacology*, *62*(6), 591-599.
- Kramer, A., Bekeschus, S., Bröker, B. M., Schleibinger, H., Razavi, B., & Assadian, O. (2013). Maintaining health by balancing microbial exposure and prevention of infection: The hygiene hypothesis versus the hypothesis of early immune challenge. *Journal of Hospital Infection*, *83*(SUPPL. 1), 29-34. https://doi.org/10.1016/S0195-6701(13)60007-9
- Latorre, R., Sternini, C., De Giorgio, R., & Greenwood-Van Meerveld, B. (2016). Enteroendocrine cells: A review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterology & Motility*, *28*(5), 620-630. https://doi.org/10.1111/nmo.12754
- Lee, D. Y., Kim, E., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*, *48*(4), 209-216. https://doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.4.275
- Lepczyńska, M., Białkowska, J., Dzika, E., Piskorz-Ogórek, K., & Korycińska, J. (2017). Blastocystis: How do specific diets and human gut microbiota affect its development and pathogenicity? *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, *36*(9), 1531-1540. https://doi.org/10.1007/s10096-017-2965-0
- Liang, S., Wu, X., & Jin, F. (2018). Gut-brain psychology: Rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *12*, 1-24. https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00033
- Lightman, S. L., & Conway-Campbell, B. L. (2010). The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(10), 710-718. https://doi.org/10.1038/nrn2914
- Liu, C. H., & Doan, S. N. (2019). Innovations in biological assessments of chronic stress through hair and nail cortisol: Conceptual, developmental, and methodological issues. *Developmental Psychobiology*, *61*(3), 465-476. https://doi.org/10.1002/dev.21830
- Lu, N. Z., Wardell, S. E., Burnstein, K. L., Defranco, D., Fuller, P. J., Giguere, V., Hochberg, R. B., Mckay, L., Renoir, J. M., Weigel, N. L., Wilson, E. M., Mcdonnell, D. P., & Cidlowski, J. A. (2006). International union of pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: Glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. En *Pharmacological Reviews* (Vol. 58, Número 4, pp. 782-797). https://doi.org/10.1124/pr.58.4.9
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, *125*(3), 926-938. https://doi.org/10.1172/JCI76304
- McCarty, R. (2016). Learning about stress: Neural, endocrine and behavioral adaptations. *Stress*, *19*(5), 449-475. https://doi.org/10.1080/10253890.2016.1192120
- Menneson, S., Ménicot, S., Ferret-Bernard, S., Guérin, S., Romé, V., Le Normand, L., Randuineau, G., Gambarota, G., Noirot, V., Etienne, P., Coquery, N., & Val-Laillet, D. (2019). Validation of a psychosocial chronic stress model in the pig using a multidisciplinary approach at the gut-brain and behavior levels. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *13*, 1-17. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00161
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., & Cazaubiel, J.-M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755-764. https://doi.org/10.1017/S0007114510004319

- Michels, N., Van de Wiele, T., Fouhy, F., O'Mahony, S., Clarke, G., & Keane, J. (2019). Gut microbiome patterns depending on children's psychosocial stress: Reports versus biomarkers. *Brain, Behavior, and Immunity*, *80*, 751-762. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.024
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., Belzer, C., Palacio, S. D., Montes, S. A., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodriguez, J. M., Bode, L., Vos, W. de, Gueimonde, M., Margolles, A., Sinderen, D. van, & Ventura, M. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *81*(4), e00036-17. https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17
- Modi, S. R., Collins, J. J., & Relman, D. A. (2014). Antibiotics and the gut microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, *124*(10), 4212-4218. https://doi.org/10.1172/JCI72333
- Nourrisson, C., Scanzi, J., Pereira, B., NkoudMongo, C., Wawrzyniak, I., Cian, A., Viscogliosi, E., Livrelli, V., Delbac, F., Dapoigny, M., & Poirier, P. (2014). Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: Comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and Ccntrol subjects. *PLoS ONE*, *9*(11), e111868. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111868
- Oken, B. S., Chamine, I., & Wakeland, W. (2015). A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. *Behavioural Brain Research*, *282*, 144-154. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.047
- Oster, H., Challet, E., Ott, V., Arvat, E., de Kloet, E. R., Dijk, D.-J., Lightman, S., Vgontzas, A., & Van Cauter, E. (2016). The functional and clinical significance of the 24-h rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine Reviews*, *38*(1), 3-45. https://doi.org/10.1210/er.2015-1080
- Palme, R. (2019). Non-invasive measurement of glucocorticoids: Advances and problems. *Physiology & Behavior*, *199*, 229-243. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.11.021
- Partida-Rodríguez, O., Serrano-Vázquez, A., Nieves-Ramírez, M. E., Moran, P., Rojas, L., Portillo, T., González, E., Hernández, E., Finlay, B. B., & Ximenez, C. (2017). Human intestinal microbiota: Interaction between parasites and the host immune response. *Archives of Medical Research*, *48*(8), 690-700. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.015
- Ramírez-Miranda, M. E., Jiménez-González, D. E., Rodríguez-Campa, M. E., González-Angulo, A., Hernández-Castellanos, R., Sara Romero-Valdovinos, M., Arroyo-Escalante, A., Martínez-Hernández, F., Flisser, A., & Maravilla, P. (2011). Síndrome de intestino irritable: Frecuencia y relación filogenética de Blastocystis sp. De pacientes mexicanos. *Revista de Gastroenterologia de Mexico*, *76(4)*, 309-315.
- Rao, R., & Androulakis, I. P. (2019). The physiological significance of the circadian dynamics of the HPA axis: Interplay between circadian rhythms, allostasis and stress resilience. *Hormones and Behavior*, *110*, 77-89. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.02.018
- Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of Stress*, *4*, 23-33. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001
- Romano, M. C., Jiménez, P., Miranda-Brito, C., & Valdez, R. A. (2015). Parasites and steroid hormones: Corticosteroid and sex steroid synthesis, their role in the parasite physiology and development. *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 1-5. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00224
- Rook, G. A. W., Raison, C. L., & Lowry, C. A. (2014). Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders. En M. Lyte & J. F. Cryan (Eds.), *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* (Vol. 817, pp. 319-356). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_15
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, *57*(1), 1-24. https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8
- Sandhu, K. V., Sherwin, E., Schellekens, H., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Feeding the microbiota-gut-brain axis: Diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*, *179*, 223-244. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.10.002
- Sarabdjitsingh, R. A., Conway-Campbell, B. L., Leggett, J. D., Waite, E. J., Meijer, O. C., de Kloet, E. R., & Lightman, S. L. (2010). Stress responsiveness varies over the ultradian glucocorticoid cycle in a brain-region-specific manner. *Endocrinology*, *151*(11), 5369-5379. https://doi.org/10.1210/en.2010-0832

- Scanlan, P. D. (2013). Blastocystis: Getting to grips with our guileful guest. *Trends in Parasitology*, *29*(11), 523-529. https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.08.006
- Sherwin, E., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). May the force be with you: The light and dark sides of the microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs*, *30*(11), 1019-1041. https://doi.org/10.1007/s40263-016-0370-3
- Silva, M. L. S., de J. Inês, E., da S. Souza, A. B., dos S. Dias, V. M., Guimarães, C. M., Menezes, E. R., Barbosa, L. G., Del Carmen M. Alves, M., Teixeira, M. C. A., & Soares, N. M. (2016). Association between Strongyloides stercoralis infection and cortisol secretion in alcoholic patients. *Acta Tropica*, *154*, 133-138. https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.11.010
- Sironi, M., & Clerici, M. (2010). The hygiene hypothesis: An evolutionary perspective. *Microbes and Infection*, *12*(6), 421-427. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.02.002
- Spencer, R. L., & Deak, T. (2017). A users guide to HPA axis research. *Physiology & Behavior*, *178*, 43-65. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014
- Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S., Kirschbaum, C., & Miller, R. (2017). Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *77*(16), 261-274. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.017
- Stothart, M. R., Palme, R., & Newman, A. E. M. (2019). It's what's on the inside that counts: Stress physiology and the bacterial microbiome of a wild urban mammal. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *286*(1913), 20192111. https://doi.org/10.1098/rspb.2019.2111
- Sures, B., Scheef, G., Klar, B., Kloas, W., & Taraschewski, H. (2002). Interaction between cadmium exposure and infection with the intestinal parasite Moniliformis moniliformis (Acanthocephala) on the stress hormone levels in rats. *Environmental Pollution*, *119*(3), 333-340. https://doi.org/10.1016/S0269-7491(01)00340-2
- Szczesniak, O., Hestad, K. A., Hanssen, J. F., & Rudi, K. (2016). Isovaleric acid in stool correlates with human depression. *Nutritional Neuroscience*, *19*(7), 279-283. https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000007
- Takada, M., Nishida, K., Kataoka-Kato, A., Gondo, Y., Ishikawa, H., Suda, K., Kawai, M., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Kuwano, Y., Miyazaki, K., & Rokutan, K. (2016). Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterology & Motility*, *28*(7), 1027-1036. https://doi.org/10.1111/nmo.12804
- Tan, T. C., Suresh, K. G., & Smith, H. V. (2008). Phenotypic and genotypic characterisation of Blastocystis hominis isolates implicates subtype 3 as a subtype with pathogenic potential. *Parasitology Research*, *104*(1), 85-93. https://doi.org/10.1007/s00436-008-1163-5
- Tito, R. Y., Chaffron, S., Caenepeel, C., Lima-Mendez, G., Wang, J., Vieira-Silva, S., Falony, G., Hildebrand, F., Darzi, Y., Rymenans, L., Verspecht, C., Bork, P., Vermeire, S., Joossens, M., & Raes, J. (2019). Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota. *Gut*, *68*(7), 1180-1189. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316106
- Turpeinen, U., & Hämäläinen, E. (2013). Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *27*(6), 795-801. https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.008
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, *361*(1), 36-44. https://doi.org/10.1136/bmj.k2179
- Vanuytsel, T., van Wanrooy, S., Vanheel, H., Vanormelingen, C., Verschueren, S., Houben, E., Salim Rasoel, S., Tóth, J., Holvoet, L., Farré, R., Van Oudenhove, L., Boeckxstaens, G., Verbeke, K., & Tack, J. (2013). Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*, *63*(8), 1293-1299. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305690
- Wall, R., John F. Cryan, Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Dinan, T. G., & Catherine Stanton. (2014). *Bacterial Neuroactive Compounds Produced by Psychobiotics.In Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. *817*, 221-239.

- Wang, H.-X., & Wang, Y.-P. (2016). Gut microbiota-brain axis. *Chinese Medical Journal*, *129*(19), 2373-2380. https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667
- Yan, Y., Su, S., Ye, J., Lai, X., Lai, R., Liao, H., Chen, G., Zhang, R., Hou, Z., & Luo, X. (2007). Blastocystis sp. Subtype 5: A possibly zoonotic genotype. *Parasitology Research*, *101*(6), 1527-1532. https://doi.org/10.1007/s00436-007-0672-y
- Yason, J. A., Liang, Y. R., Png, C. W., Zhang, Y., & Tan, K. S. W. (2019). Interactions between a pathogenic Blastocystis subtype and gut microbiota: In vitro and in vivo studies. *Microbiome*, *7*(1), 30. https://doi.org/10.1186/s40168-019-0644-3

Diez años del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales: El sistema epidemiológico de salud bucal en México

Ten years of the Epidemiological Surveillance System of Oral Pathologies: The epidemiological system of oral health in Mexico.

[1*]Orellana-Centeno José Eduardo, [1]Guerrero Sotelo Roxana Nayeli, [2]Morales-Castillo Verónica

[1]Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigación Sobre Salud Pública, Licenciatura en Odontología, Guillermo Rojas Mijangos s/n, esq. Av. Universidad, C.P. 70800, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México.

[2]Unidad Médica Familiar No. 26 Cárdenas, San Luis Potosí, Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Media, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Carretera Rioverde-San Ciro de Acosta Km 4, Col. Puente del Carmen, Rioverde, San Luis Potosí, México

*Email: orellana17@msn.com

RESUMEN

Introducción: Una de las funciones esenciales de la Salud Pública es la evaluación y análisis del estado de salud de la población, es una obligación de las instituciones que conforman los servicios de salud del país obtener información al respecto. Uno de los instrumentos más utilizados es el de realizar una serie de encuestas y en el caso de la salud bucal con ayuda de la información recabada de los índices de salud bucal. La Dirección General de Epidemiología y el Programa de Salud Bucal en colaboración generaron un sistema para recopilar información oportuna y permanente del estado de Salud Bucal de la población mexicana. Ante lo cual se creó en el año del 2002, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) quedando establecidos los lineamientos de operación epidemiológica así como las funciones de los diferentes niveles administrativos y los aspectos clínicos que el odontólogo. **Objetivo:** Presentar la aparición, evolución y algunas de las aportaciones que ha dado al sistema de vigilancia epidemiológica, el sistema propio en patologías bucales (SIVEPAB) a diez años de su presentación. **Materiales y métodos:** La información se obtuvo de los documentos oficiales de reporte del SIVEPAB en el periodo de 2002 a 2012 y se complementó con el documento más reciente que es el del año 2019 para poder hacer una relatoría histórica de la institución y mencionar algunos datos relevantes obtenidos de dicha base de datos. **Conclusiones**: A diez años de distancia del establecimiento del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) debemos de reconocer que este sistema de información nos brinda la oportunidad de obtener información de primera mano de la salud bucal de la población mexicana, se ha realizado un gran esfuerzo por parte de la Secretaria de Salud desde su creación y hasta su establecimiento en todas las entidades del país en el año del 2009.

Palabras clave: México, Sistema de Salud, Vigilancia Epidemiológica

ABSTRACT

Introduction: One of the essential functions of Public Health is the evaluation and analysis of the state of health of the population, it is an obligation of the institutions that make up the health services of the country to obtain information in this regard. One of the most commonly used instruments is to conduct a series of surveys and, in the case of oral health, with the help of the information gathered from the oral health indexes. The General Directorate of Epidemiology and the Oral Health Program in collaboration generated a system to collect timely and permanent information on the oral health status of the Mexican population. Therefore, in 2002, the Epidemiological Surveillance System for Oral Pathologies (SIVEPAB) was created, establishing the guidelines for epidemiological operation as well as the functions of the different administrative levels and the clinical aspects that the dentist has to deal with. **Objective:** To present the appearance, evolution and some of the contributions that the SIVEPAB system in oral pathologies has made to the epidemiological surveillance system ten years after its presentation. **Materials and methods:** The information was obtained from the official reporting documents of the SIVEPAB in the period from 2002 to 2012 and was complemented with the most recent document which is the year 2019 in order to make a historical account of the institution

and to mention some relevant data obtained from that database. **Conclusions:** Ten years after the establishment of the Epidemiological Surveillance System of Oral Pathologies (SIVEPAB), we must recognize that this information system gives us the opportunity to obtain first-hand information on the oral health of the Mexican population, a great effort has been made by the Ministry of Health since its creation and until its establishment in all the entities of the country in 2009.

Key words: Mexico, Health System, Epidemiological Surveillance.

INTRODUCCIÓN

Una de las funciones esenciales de la Salud Pública es la evaluación y análisis del estado de salud de la población, es una obligación de las instituciones que conforman los servicios de salud del país obtener información al respecto. Uno de los instrumentos más utilizados es el de realizar una serie de encuestas y en el caso de la salud bucal con ayuda de la información recabada de los índices de salud bucal (higienes orales, gingivitis, caries, etc.). (SIVEPAB, 2012)

El cáncer de la cavidad oral es uno de los tipos de cáncer el cual ha reportado un aumento importante en su prevalencia a nivel mundial, las razones de ello son múltiple, el incremento del consumo de alcohol y tabaco en la población desde edades tempranas y sin discriminar sexo, otro de los factores etiológicos del cáncer oral es el virus de papiloma humano (VPH). Esto ha favorecido el aumento en el número de casos, siendo este tipo de cáncer el séptimo de mayor frecuencia a nivel mundial. En México la mortalidad por cáncer en general aumento de 0.66% en 1922 a 13.1% en 2001, siendo en el periodo de 1980 a 2008 un momento en el que se triplico el número de muertes. En México la prevalencia de cáncer bucal es menor a la de otros países en América Latina. Como la mayoría de las neoplasias, un factor importante es la etapa de detección que repercute en el pronóstico y aumentar la supervivencia, siendo el estilo de vida determinante para la aparición de esta neoplasia, representando el 50% de la etiopatogenia incluyendo hábitos tóxicos, sexuales, presencia de microorganismos, pobre higiene y hábitos de higiene bucal. Sin dejar fuera de esta ecuación los factores ambientales (tipo de alimentación) y genéticos (inmunología bucal, alteraciones en reparación del ADN y expresión oncogene p-53). (Gallegos Hernández, J.F., 2012)

No solo el SIVEPAB nos aporta datos de patologías referentes a neoplasias sino también a patologías bucales más comunes como son caries, gingivitis, enfermedad periodontal, fluorosis, sino también dar seguimiento a programas de salud pública para cuidado de la población en temas de salud bucal. Uno de estos programas que se implemento fue el Programa de Fluoración de la Sal y con el fin de evaluar el impacto de esta y otras medidas de Salud Pública, se contó con la participación de once entidades federativas. A finales de la década de los noventa se realizó una segunda corte, la cual integró a las 32 entidades federativas. Con el apoyo de la información obtenida por los índices y con el programa de fluoración permiten obtener un panorama de la frecuencia y distribución de caries dental en escolares de todo el país, sin embargo, su frecuencia (cada diez años aproximadamente) y los costos implicaron que se buscaran otras alternativas para obtener información. (Petersen, P.E., et. al., 2004)

El propósito del estudio es presentar la aparición, evolución y algunas de las aportaciones que ha dado al sistema de vigilancia epidemiológica, el sistema propio en patologías bucales (SIVEPAB) a diez años de su presentación.

Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales

La Dirección General de Epidemiología y el Programa de Salud Bucal en colaboración generaron un sistema para recopilar información oportuna y permanente del estado de Salud Bucal de la población mexicana. Ante lo cual se creó en el año del 2002, el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) quedando establecidos los lineamientos de operación epidemiológica, así como las funciones de los diferentes niveles administrativos y los aspectos clínicos que el odontólogo, debe vigilar para el correcto llenado del formato. (CENAPRECE, 2018)

Son tres fases las que se llevan a cabo dentro del SIVEPAB: la primera que es obtener información de los pacientes que acuden a recibir atención a los centros de salud y unidades que se consideran de primer nivel de atención, esta fase es permanente; la encuesta que estudiara a la población por medio de estrategias muéstrales y la última fase que es de investigaciones especiales, está basada en los problemas detectados en población aprovechara los medios con los que cuentan los servicios de salud.

A mediados del 2004 se concluyeron los lineamientos operativos, inicialmente se proponen tres entidades para la prueba piloto (Puebla, Campeche, Nuevo León) y posteriormente se integran tres más (Sinaloa, Tabasco y Veracruz). En el 2005 se incorporan otras entidades, Campeche, Nuevo León, Sinaloa, Tabasco y Veracruz. En el año 2006 decide la Secretaria de Salud implementarlo en todo el país. Se creó el módulo de captura en la plataforma única de la Dirección General de Epidemiología, con lo cual se integró al SIVEPAB como un sistema especial dentro del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (SINAVE). Se realizaron boletines trimestrales que se difunden a través de la página de la Dirección General de Epidemiología, la información permite observar por entidad los principales indicadores señalados como prioritarios para el Programa de Salud Bucal y para la vigilancia epidemiológica. (Dirección General de Epidemiología, 2006)

Dentro de la Secretaria de Salud, se incluyó al SIVEPAB a la estrategia "Caminando a la Excelencia", esta iniciativa se derivó del Encuentro Nacional de Promoción y Prevención para una mejor Salud en el año 2007, con la finalidad de asegurar la calidad de los servicios, aumentar la participación del personal de salud y generar información que permita afrontar de una mejor manera los problemas de salud bucal.

El funcionamiento del SIVEPAB ha traspasado fronteras, ya que en abril del 2008 se compartió el modelo de vigilancia de las enfermedades bucales con Personal del Ministerio de Salud de Bogotá, Colombia.

A partir del año 2009, ya con las 32 entidades federativas operando en 355 unidades centinela, se decidió realizar además de los boletines trimestrales, una publicación anual de los resultados del SIVEPAB. Con ésta información se describe la información desagregada por grupos de edad, sexo, escolaridad y entidad federativa. A partir de ese año, el incremento de unidades ha sido exponencial, siendo de 393 (año 2010), 406 (año 2011), 413 (año 2012), 419 (año 2013) y 420 (año 2014), actualmente hasta el mes de agosto del 2015 se cuenta con 427 unidades centinela en todo el país.

Con la finalidad de fortalecer la vigilancia, se desarrollan reuniones interinstitucionales, la inclusión de nuevas unidades médicas de primer nivel de atención para que funcionen como unidades centinela del SIVEPAB. Para la operación del SIVEPAB, tanto el área de epidemiología, como el Programa de Salud Bucal, tienen responsabilidades, funciones y atribuciones claramente diferenciadas y deben mantener un alto grado de coordinación. (SIVEPAB, 2013)

Red de vigilancia

Desde el año 2005, la Dirección General de Epidemiología y el Programa de Salud Bucal han coordinado la recolección y análisis de datos de la salud bucal, con el objetivo de asegurar la normatividad en la captura y la calidad de la información se cumplan en las entidades.

La información de la fase permanente corresponde únicamente a los pacientes que buscan tratamiento dental en los consultorios de los Centros de Salud o unidades médicas del IMSS-Prospera, ISSSTE, SEDENA, SEMAR, PEMEX, DIF, los Servicios de Salud Estatales pertenecientes a la Secretaria de Salud, y de la Universidad de Guadalajara. (Secretaria de Salud, 2012)

Para procesar los datos se construyó el sistema informático hospedado en ese momento en el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE, antes CENAVECE) y para el 2006 se crea el módulo de captura en la plataforma única de la Dirección General de Epidemiología, con lo cual integra al SIVEPAB como un sistema especial dentro del SINAVE. (CENAPRECE, 2002)

Desde el año 2006 esta información es publicada a través de los boletines trimestrales que se difunden en la página de la Dirección General de Epidemiología, (http://www.rhove.gob.mx/) la información en cada boletín permite observar el número de formatos elaborados por entidad así como los principales indicadores señalados como prioritarios para el Programa de Salud Bucal.

Los registros con los que se cuentan actualmente incluyen los registros capturados en el periodo 2005-2006 del CENAPRECE y los registros de la plataforma única del SINAVE del periodo 2006-2019, para el análisis de la información se unificaron las bases de datos de ambas plataformas. (CONAPO, 2014)

Marco Legal

El desarrollo de actividades de vigilancia epidemiológica, el Comité Nacional de Salud Bucal incluyo dentro de la Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-2006, el numeral 10 que propone el registro y notificación epidemiológica.

Para la prevención y control de enfermedades bucales dentro del cual se explica que:

10.1. Los estomatólogos de las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud, así como las organizaciones educativas y asociaciones gremiales, son los responsables de notificar problemas emergentes bucales a las áreas epidemiológicas de los servicios de la Secretaría de Salud.

10.2. La notificación de los casos diagnosticados, deberán efectuarse siguiendo los lineamientos señalados en la NOM-017-SSA2-1994.

10.3. El registro y notificación de las patologías bucales se llevará a cabo mediante el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales. (Diario Oficial de la Federación, 2008)

Entre los resultados más preocupantes a destacar son que siete de cada diez infantes en las edades de 2 a 5 años presentan caries y en uno de cada tres es caries severa; Los niños y adolescentes solo uno de cada cinco se rehabilita sus caries; Cuarenta por ciento de los adultos usuarios entre los treinta y cinco a cuarenta y cuatro años de edad tienen periodonto sano y reduce a treinta por ciento en adultos de sesenta y cinco a setenta y cuatro años de edad.

Patologías reportadas por el SIVEPAB

A nivel mundial según estimaciones publicadas en el estudio sobre la carga mundial de morbilidad 2017, las enfermedades bucodentales afectan aproximadamente a tres mil quinientos millones de personas en todo el mundo, siendo el principal padecimiento la caries. (Global Burden of Disease Study 2017)

El cáncer bucal abarca los canceres de otros elementos que conforman el sistema estomatognático como puede ser: labios, orofaringe, mucosa del vestíbulo, etc. La incidencia mundial de los canceres se estiman en cuatro (4) casos por cada cien mil (100,000) personas en promedio a nivel mundial. Esto debido a que existen variaciones en todo el mundo, ya que hay países que no registra casos y en algunos países hasta veinte (20) casos por cada cien mil (100,000) personas. Las variables predictoras a considerar en el caso de cáncer bucal son: sexo masculino, personas mayores y situación socioeconómica precaria.

En países principalmente ubicados en Asia y en el Pacifico, el cáncer bucal se encuentra por incidencia entre los tres primeros tipos de cáncer. Una de las principales razones que ello suceda es el consumo de tabaco, alcohol y nuez de areca. El virus del papiloma humano en países de América del Norte y Europa es el responsable de un importante número de casos de cáncer bucal. (OMS, 2015)

Los datos recabados en las instituciones de salud que forman parte del SIVEPAB sobre cáncer bucal (CIE-10) ubican a México como uno de los países con las tasas más bajas de incidencia y mortalidad en el mundo. Un punto clave para lograr esas tasas son la vigilancia epidemiológica que permite una mejor planeación en cuanto a prevención y tratamiento de dichas patologías, también dar un adecuado seguimiento de los casos y una evaluación que sea eficiente y eficaz en los programas encargados de prevenir dicha malignidad. (SIVEPAB, 2019)

Dentro del examen que realiza el odontólogo para la realización de la Historia Cínica, debe evaluar el estado en el que se encuentra no solamente la cavidad bucal sino también cabeza y cuello, este procedimiento es esencial para la detección precoz del cáncer bucal (Esencia básica de la prevención y de la atención primaria de la salud bucal).

Uno de los problemas que existía anteriormente a la instauración del SIVEPAB era la no existencia de registros de hallazgos patológicos del tipo neoplásico en el primer nivel de atención. A partir de la incorporación de definiciones operativas incorporadas por este sistema de vigilancia, se le clasifica en categorías como son de acuerdo al tipo de lesión:

- Úlcera
- Leucoplasia (Lesión blanca)
- Eritroplasia (Lesión roja)
- Lesión mixta

También se toma registro de datos como son el tiempo de evolución, aumento de volumen (masas), estas últimas no tienen una evolución favorable por si misma en un tiempo de tres semanas y no presenta características de ninguna otra patología bucal de origen inflamatorio, infeccioso o traumático. Cabe aclarar que para confirmar los hallazgos del primer nivel de atención se requiere los estudios

Tabla 1. Distribución de lesiones en mucosa bucal en México de pacientes mayores de edad atendidas en los Servicios de Salud, SIVEPAB 2019

Tiempo de Evolución	Tipo de lesión					
	Úlceras	Leucoplasias	Eritroplasias	Lesión Mixta	Aumento de volumen (Tumor)	Total
Menos de tres semanas	187	36	51	11	411	696
Tres semanas o más	36	22	22	07	366	453
Total	223	58	73	18	777	1149

Fuente: México/SSA/SPPS/DGE/DIE/SIVEPAB 2019

histopatológicos que se realizan en el segundo y tercer nivel de atención. Podemos apreciar en la tabla 1, el último reporte del SIVEPAB 2019, donde nos señala los datos y considerando las categorías anteriormente expuestas.

Las malignidades ubicadas en cabeza y cuello representan el 17.6%, este grupo de neoplasias incluyen carcinomas no melanocíticos de la piel (62%) de los tumores de esta región.

Las neoplasias malignas de las vías aero-digestivas superiores representan el 12% de las neoplasias en cabeza y cuello que se distribuyen:

- Cáncer laríngeo 42%
- Cáncer bucal 37%
- Cáncer de fosas nasales y senos paranasales 09%
- Cáncer bucofaríngeo 06%
- Cáncer nasofaríngeo 03%
- Cáncer hipofaringeo 03%

Neoplasias malignas en la glándula tiroides representan el 10% de las que están presentes en cabeza y cuello. Siendo tipos de cáncer menos frecuentes en cabeza y cuello encontramos: tumores cerebrales 7.5%, melanomas 5%, glándulas salivales 1.8%, ojos y sus anexos 1.7%. (Tirado Gómez, et. al., 2007)

CONCLUSIÓN

A diez años de distancia del establecimiento del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB) debemos de reconocer que este sistema de información nos brinda la oportunidad de obtener información de primera mano de la salud bucal de la población mexicana, se ha realizado un gran esfuerzo por parte de la Secretaria de Salud desde su creación y hasta su establecimiento en todas las entidades del país en el año del 2009.

El sistema aún requiere un mayor número de unidades participantes y cubrir en su totalidad el país, pero debemos de reconocer que no se cuentan con todos los recursos humanos, financieros y de infraestructura para tener la cobertura al cien por ciento y que además se requiere prestar mucha atención al buen funcionamiento del sistema.

Las instituciones participantes a lo largo del tiempo de funcionamiento del SIVEPAB nos han permitido obtener un perfil epidemiológico de las enfermedades bucales que afectan la salud de la población mexicana. Los resultados muestran que existe un rezago importante en la promoción, prevención y control de las enfermedades bucales.

Como sucede con todas las enfermedades crónicas, la demanda de los servicios de salud odontológicos en el sector público es alta, por lo que el tiempo de espera para un tratamiento integral es largo. Esto conlleva a un mayor deterioro en la salud oral de modo que cuando finalmente se asiste a consulta, el estado del paciente es más comprometido que cuando la atención se solicitó inicialmente, hasta el punto de buscar atención

de emergencia para el alivio del dolor. El alto nivel de atención de emergencia entre los pacientes del sector público restringe las opciones de tratamiento que están disponibles y pueden dar lugar a la resolución rápida del problema mediante la extracción dental.

Si bien hay que trabajar en mejorar el acceso a los servicios odontológicos para el control de las enfermedades bucales, no hay que perder de vista que la piedra angular para reducir las enfermedades bucales es la promoción y la prevención, se deben reforzar aún más las acciones encaminadas a este fin, principalmente en los grupos más vulnerables.

REFERENCIAS

- SIVEPAB, Secretaría de Salud (2012). Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. México.
- Gallegos Hernández, J.F. (2012) Cáncer de la cavidad oral. Un reto para la salud de la población mexicana en la próxima década. *GAMO*; 11(2): 65-7.
- Petersen, P.E., Lennon, M.A. (2004) Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*; 32: 319-21.
- CENAPRECE, Secretaría de Salud (2018) Programa de Acción Específico Prevención, Detección y Control de los Problemas de Salud Bucal 2013-2018 Programa Sectorial de Salud.
- Dirección General de Epidemiología (2006) Manual para la Vigilancia Epidemiológica de las Patologías Bucales. México, Distrito Federal: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. México.
- SIVEPAB. Boletín del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (2013). Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. México
- Secretaria de Salud (2012). Estructura Orgánica Básica con base en el Decreto que reforma, adiciona y deroga diversas disposiciones del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación 02/02/2010. México.
- CENAPRECE, Secretaria de Salud (2002) Programa de Salud Bucal. Encuesta de Caries Dental en Escolares 1999-2001.
- CONAPO (2014) Consejo Nacional de Población. Cubos dinámicos. Proyecciones de la Población de México 1990–2030. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la Población 2010-2050. Disponible en http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc_poblacion.html
- DOF Diario Oficial de la Federación (2008) Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-1994, Para la prevención y control de enfermedades bucales, para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-2006, Para la prevención y control de enfermedades bucales.
- Global Burden of Disease Study (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*; 392: 1789–8583.
- OMS Organización Mundial de la Salud (2015) Base de Datos Global de la OMS (InfoBase). Cáncer datos y estadísticas. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: www.who.int/cancer/en/
- Tirado-Gómez L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. *Cancerología* 2007; 2: 9-17.

Asociación de *Blastocystis*, dieta con la Relación *Firmicutes*/*Bacteroidetes* de la microbiota intestinal en sujetos metabólicamente enfermos asintomáticos.

Association of *Blastocystis*, diet and the *Firmicutes*/*Bacteroidetes* ratio of the intestinal microbiota in asymptomatic metabolically ill subjects.

[1]Muñoz Yáñez Claudia, [2]Méndez-Hernández, A., [1]Olivas-Ruelas, G., [1]Martínez-Sandooval, A., [1]Maravilla-Dominguez, M. A., [1]Zavaleta Muñiz, S. A., [1*]Guangorena Gómez Janeth Oliva.

[1]Laboratory of Molecular and Cellular Microbiology and Department of Investigation Faculty of Health Sciences, Universidad Juárez del Estado de Durango, Calz. Palmas 1, Revolución, 35050 Gómez Palacio, Durango. México. Tel: 8717145122

*Email: janethguangorenagomez@gmail.com

RESUMEN

Blastocystis es un protozario presente en el intestino de animales y humanos sanos y sintomáticos. Su papel en el ser humano es controversial debido a los efectos directos que causa a nivel intestinal y las modificaciones en la microbiota, con sus consecuentes implicaciones en la salud humana; aunado a esto se sabe que la dieta tiene un papel importante en la modificación de la microbiota intestinal. Por lo que se buscó determinar la asociación el de *Blastocystis* y la composición dietética sobre la Relación *Firmicutes*/*Bacteroidetes* de la microbiota intestinal de sujetos metabólicamente enfermos. Se realizó un estudio transversal con 84 pacientes asintomáticos de las UNEMEs, se aplicó recordatorio dietético de 24 h se analizó la presencia de *Blastocystis* por microscopía y PCR punto final, y el perfil de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* de la microbiota intestinal por PCR tiempo real. La frecuencia de *Blastocystis* fue de 65.17 % (58/84). El 80.95 % de los sujetos colonizados presentaron un bajo índice F/B (OR=0.235, p = <0.05). El análisis de regresión logística sugiere la asociación de *Blastocystis* y el consumo de ácidos grasos monosaturados con un bajo índice *F/B*. La colonización por *Blastocystis.* puede modificar la microbiota intestinal en sus dos filos más representativos (disminución del índice *F/B*), además el consumo de ácidos grasos monosaturados también tiene dicho efecto; por lo tanto la ocurrencia de *Blastocystis* puede asociarse a una microbiota intestinal sana ya que es un posible aliado de la dieta para modular la disbiosis intestinal en sujetos metabólicamente enfermos.

Palabras clave: *Blastocystis, Firmicutes, Bacteroidetes*, Microbiota intestinal, ácidos grasos monosaturados.

ABSTRACT

Blastocystis is a protozoan found in the intestines of healthy and symptomatic animals and humans. The role of protozoa in humans is controversial, as they have direct effects on the gut and alter the microbiota, which in turn affects human health. In addition, diet is known to play an important role in altering the gut microbiota. We determined the effect of *Blastocystis* and diet composition on *Firmicutes* / *Bacteroidetes* Ratio of gut microbiota of metabolically ill individuals. A cross-sectional study was conducted with asymptomatic patients of UNEMEs. The presence of *Blastocystis* was analyzed by microscopy and end-point PCR, and the profile of *Bacteroidetes* and *Firmicutes* of the intestinal microbiota by real-time PCR. The frequency of *Blastocystis* was 65.17% (58/84). 80.95% of subjects colonized had a low *F/B* index (OR = 0.235, p = 0.05). Logistic regression analysis suggests an association between *Blastocystis* and consumption of monounsaturated fatty acids with a low *F/B* index. The colonization by *Blastocystis* can alter the gut microbiota in the two most representative phyla (decrease in *F/B* index), in addition, the consumption of monounsaturated fatty acids also has this effect; therefore, the occurrence of *Blastocystis* can be associated with a healthy gut microbiota, as it is a possible ally of the diet to modulate intestinal dysbiosis in metabolically ill subjects.

Keywords: *Blastocystis*, *Firmicutes, Bacteroidetes*, gut microbiota, monounsaturated fatty acids.

INTRODUCCIÓN

Blastocystis es el protozoo entérico más frecuentemente encontrado en el tracto intestinal de humanos y varios animales, sin embargo, su importancia clínica sigue siendo controversial (Yakoob *et al*., 2010). Las infecciones por *Blastocystis* van desde el estado de portador asintomático hasta síntomas gastrointestinales inespecíficos y se han relacionado con el síndrome del intestino irritable y la urticaria en algunas poblaciones de pacientes (Lepczyńska *et al*., 2016). Este protozoario puede habitar el intestino humano durante largos periodos sin causar síntomas por lo que probablemente pueda formar parte de la microbiota intestinal normal, y quizás su papel tan controversial se deba principalmente al subtipo que se desarrolla o los virus y bacterias que se le asocian con él (Lepczyńska *et al*., 2017). La alta prevalencia de la infección por *Blastocystis* en los países en desarrollo se debe generalmente a malas prácticas de higiene, exposición a animales infectados con parásitos y consumo de agua o alimentos contaminados (Nieves-Ramírez *et al*., 2018). Sin embargo la presencia de *Blastocystis* aumenta la diversidad de bacterias en el intestino (Audebert *et al*., 2016; Tito *et al*., 2019) y los individuos más sanos a menudo albergan una mayor diversidad microbiológica en el intestino (Le Chatelier *et al*., 2013). Su presencia puede causar disbiosis y síntomas gastrointestinales, sin embargo, las asociaciones encontradas no son lo suficientemente fuertes como para atribuirse a este protozoario (Beghini, 2017; Kodio *et al*., 2019). En México se ha reportado una prevalencia del 4 al 80% (Rodríguez *et al*., 2008.,Martínez-barbabosa *et al*., 2010; Ramírez-Miranda *et al*., 2011; Morán-Silva *et al*., 2020), sin embargo cabe recalcar que hay una falta de información acerca de la asociación con las alteraciones de la microbiota intestinal. Por otro lado, la microbiota intestinal se ha relacionado recientemente en una serie de enfermedades crónicas que van desde la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la diabetes tipo 2 (DT2), las enfermedades cardiovasculares (ECV) y al cáncer colorrectal (Dao & Clément, 2018), ya que tiene un rol crucial en el mantenimiento de las funciones fisiológicas del hospedero; metaboliza compuestos no digeribles, suministra nutrientes esenciales, defiende contra la colonización de patógenos oportunistas y contribuye a la formación de la arquitectura intestinal (Round & Mazmanian, 2009). El rompimiento del equilibrio de la interacción hospedero-microbiota induce la aparición de las enfermedades metabólicas (Agus *et al*., 2020).

Existen dos filos bacterianos predominantes: *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, determinados principalmente por las características de la dieta, así como por algunos factores genéticos y ambientales que influyen en el predominio de unos organismos sobre otros (Cuevas-Sierra *et al*., 2019; Magne *et al*., 2020). Se ha sugerido que en caso de un desequilibrio en la microbiota, se produce disbiosis; la cual la mayoría de las veces consiste en modificaciones en la relación *Firmicutes / Bacteroidetes* siendo esta relación un indicador eventual de cambios en la población natural de bacterias (Magne *et al*., 2020); su modificación se traduce en la alteración en la composición de la microbiota, que puede conducir al desarrollo de complicaciones a largo plazo como obesidad, diabetes o enfermedad inflamatoria intestinal (Muñoz *et al*., 2016.,Dao & Clément, 2018; Ding *et al*., 2019). Se conocen varios mecanismos para describir los cambios en el intestino y el metabolismo energético de las dietas ricas en carbohidratos y grasas (Schoeler, 2019., Osadnik *et al*., 2020) que condicionan una relacion *F/B* alta de la microbiota intestinal, con predominio en el filo *Firmicutes* en individuos con obesidad (Fuke *et al*., 2019). Además existe una asociación mutualista entre la dieta y la microbiota intestinal de manera que los factores dietéticos (Cuevas-Sierra *et al*., 2019) se encuentran entre los moduladores más potentes de la composición y función de la microbiota intestinal (Maruvada *et al*., 2017). Se ha demostrado en estudios con modelos animales y humanos que la microbiota intestinal contribuye al buen funcionamiento del tracto digestivo, que complementa la absorción de energía obtenida de la dieta a través de la regulación del tránsito gastrointestinal y cumple la función de metabolizar polisacáridos no digeribles por el intestino, así como la internalización de los ácidos grasos de cadena corta que se producen durante el proceso de fermentación de los carbohidratos (Kunnackal-John & Mullin, 2016). Una dieta rica en grasas y altos niveles de ácidos grasos libres son factores de riesgo conocidos para desarrollar síndrome metabólico, resistencia a la insulina y obesidad visceral (Hills, 2019). La microbiota intestinal y la función de barrera intestinal, a su vez, están muy influenciadas por la composición de las grasas en la dieta, los ácidos grasos saturados de cadena larga están asociados con la disbiosis, la función de barrera intestinal alterada y la endotoxemia metabólica (Frazier, 2011). Por el contrario, otros ácidos grasos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta y ciertos ácidos grasos insaturados, protegen contra la disbiosis y la función de barrera deteriorada causada por otras grasas dietéticas (Machate *et al*., 2020). Estas grasas pueden promover

la sensibilidad a la insulina al inhibir la endotoxemia metabólica y la inflamación causada por la disbiosis (Haro *et al*., 2017), por lo tanto los hábitos alimentarios y los trastornos cardiometabólicos están relacionados con la composición de la microbiota intestinal. Es por eso que la evaluación de la microbiota intestinal de individuos con o sin *Blastocystis* ha generado interés en los investigadores ya que esto puede explicar su posible rol patogénico o carácterísticas benéficas que *Blastocystis* puede tener en humanos (Chabé *et al*., 2017) por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de *Blastocystis*, la composición de la dieta con la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* de la microbiota intestinal en sujetos metabólicamente enfermos y asintomáticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

El estudio fue transversal; el proyecto para realizar este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Juárez del Estado de Durango (PI-01-2021). A todos se les solicitó una carta de consentimiento informado previamente. El muestreo fue consecutivo no probabilístico y se realizó entre marzo de 2019 y abril de 2019, se incluyeron 84 sujetos adultos con enfermedades metabólicas sin síntomas gastrointestinales de las Unidades de Especialidades Médicas Enfermedades Crónicas (cohorte UNEME).

Los criterios de inclusión para la cohorte UNEME fueron los propios criterios de inclusión de las UNEME-EC (Manual de implementación UNEME Enfermedades crónicas: Sobrepeso, Riesgo Cadiovascular y Diabetes, 2011): Sujetos con diabetes, hipertensión, dislipidemia, sobrepeso/obesidad fueron incluidos. Criterios de exclusión: sujetos con falla renal, enfermos del corazón, enfermos de pulmón, con amputación y mujeres embarazadas; pacientes que recibieron tratamiento farmacológico con antibiótico en los 3 meses previos al estudio. Datos de pacientes incompletos y muestras insuficientes fueron eliminados.

Se utilizó un cuestionario de síntomas gastrointestinales, que consta de preguntas de opción múltiple basadas en los criterios diagnósticos de Roma III (Drossman, 2006., Bai *et al*., 2017) para recopilar información sobre cada participante, incluyendo sexo, edad y ciudad de origen y datos clínicos.

Se les solicitó una muestra de heces para la identificación de la microbiota intestinal y la presencia de *Blastocystis.*

Identificación de *Blastocystis*

Examen parasitológico

Las muestras se recolectaron en recipientes con formaldehído al 10% para exámenes coproparasitológicos por triplicado. Cada identificación microscópica de *Blastocystis se llevó* a cabo en un día diferente de deposición. La preparación de la muestra se desarrolló como se describió anteriormente (Pérez *et al*., 2020). Brevemente se realizó la técnica de Ritchie modificada para la preparación de las muestras. Se mezclaron 10 µL de cada muestra de heces con 20 µl de solución de yodo de Lugol y se cubrieron con un cubreobjetos de 21 x 26 mm. Se examinaron 300 campos ópticos en busca de *Blastocystis* con un aumento de 250 × (objetivo de 20 × y 12,5 oculares) y, en caso de organismos sospechosos, aumento de 500 × (40 × 12,5 ×). La observación de cada diapositiva duró una media de 5 min. El criterio diagnóstico de positividad fue al menos 2 formas vacuolares precisas del parásito en cualquiera de las tres muestras (Bart *et al*., 2013).

Extracción de ADN

Para confirmar el diagnóstico microscópico, se utilizaron técnicas de biología molecular para detectar *Blastocystis*, sin embargo, a todas las muestras se les realizó PCR. Se dispensó una muestra fresca de heces en un frasco estéril libre de ADNasa y ARNasa y se mantuvo refrigerada hasta su transporte al laboratorio, almacenada a -20ºC hasta su uso. La extracción de ácidos nucleicos de 200 mg de heces se realizó con el Stool DNA Kit E.Z.N.A.® (EE. UU.). La concentración y pureza del ADN se determinaron usando NanoDrop 1000 Thermo Scientific (Saveen Werner ApS®, Dinamarca).

Determinación de *Blastocystis*

Las muestras de ADN extraídas se utilizaron para determinar la presencia de *Blastocystis*. Se usaron 3 µl de cada muestra de ADN y Radiant ™ Red 2x Taqman Mastermix (Alkali Scientific Inc.) hasta un volumen final de 13 µl para la PCR. Los cebadores utilizados fueron: F1- 5'-GGA GGT AGT GAC AATAAA TC-3 'y R1- 5'-CGT TCA TGA TGA ACA ATT AC-3' (T4 Oligo®, Irapuato, México). Los productos de PCR se analizaron por electroforesis en geles de agarosa al 1.5%.

Identificación de la microbiota intestinal

El análisis del perfil de la microbiota se realizó mediante PCR en tiempo real (qPCR) utilizando los cebadores universales y específicos del gen 16S rARN. Las secuencias de los cebadores fueron: *Bacteroidetes*: AAACTCAAAKGAATTGACGG (Forward) y GGTAAGGTTCCTCGGCTAT (Reverse); *Firmicutes*: TGAAACTYAAGGAATTGACG (Forward) y ACCATGCACCACCTGTC (Reverse); universal: AAACTCAAAKGAATTGACGG (Forward) y CTCACRRCACGAGCTGAC (Reverse) (T4 Oligo®, Irapuato, México).

Para cada reacción de PCR se usaron, 5 µl de SYBR Green (Maxima SYBR Green qPCR Master Mix, Thermofisher Scientific TM), 1 µl de cada cebador (concentración de 5 pmol para Reverse y 10 pmol para Forward), 1 µl de ADN y 2 µl de agua libre de ADNasas y ARNasas hasta un volumen final de 10 µl. Cada reacción se realizó por duplicado.

El análisis de la amplificación de qPCR se realizó con el equipo Rotor-Gene Q (QIAGEN®, Alemania). Las muestras se procesaron en las siguientes condiciones de amplificación: un ciclo de desnaturalización térmica inicial de cinco minutos a 95°C, alineación con 30 ciclos a 59°C durante 15 segundos y alargamiento durante 20 segundos a 72°C. Las condiciones fueron las mismas para los tres pares de cebadores utilizados; Universal, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. La especificidad de los productos de amplificación y la ausencia de dímeros del cebador se determinaron realizando análisis de la curva de disociación en todos los casos. La curva estándar para cada cebador se generó mediante diluciones en serie de 5 veces de ADN bacteriano. La eficiencia de la amplificación por PCR para cada gen se calculó utilizando el método de la curva estándar, E = 10 (-1 / pendiente) -1.

La expresión de los resultados se realizó cuantificando las unidades de abundancia relativa (UAR) de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* con la fórmula UAR = 2-ΔCt donde: UAR = Unidades de abundancia relativa y ΔCt = cebadores específicos de Ct-cebadores universales de Ct (Schmittgen, T., Livak, 2008).

Medición de la dieta

Mediciones antropométricas

Las mediciones antropométricas se realizaron en ayuno, con ropa ligera y sin calzado; el peso se midió en báscula de bioimpedancia (Omrom® HBF-514CLA) y la talla se midió con estadímetro portátil (Seca®213), se calculó el índice de masa corporal (IMC) (Kg/m^2), y se hizo la clasificación de normopeso, sobrepeso y obesidad de acuerdo a los puntos de corte de la OMS.

Aplicación de recordatorio de 24 horas

Se aplicó un recordatorio de 24 horas mediante entrevista personal y se realizó el cálculo promedio de ingestión diaria de alimentos. Se estimó la cantidad de kcal y macronutrientes consumidos por día.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas de los 84 participantes. Para todos los valores continuos, las hipótesis de normalidad se evaluaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se resumieron en términos de medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (25-75), y las variables cualitativas se resumieron en frecuencias y proporciones. Se utilizaron pruebas no paramétricas U-Mann-Whitney para las comparaciones entre las medianas de los dos grupos. Para agrupar a los participantes en dos grupos iguales, se operacionalizó la variable de relación *Firmicutes/ Bacteroidetes* tomando el punto de corte por encima y por debajo de la mediana de las unidades de abundancia relativa (UAR) en cada filo. Para el análisis bivariado de variables cualitativas se aplicó una prueba de chi-cuadrada (x^2) o la prueba exacta de *Fisher*. Se estimaron los Odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% para medir la asociación entre *Blastocystis* y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*. Se consideró significativo un valor de p <0,05. El análisis estadístico se realizó con el paquete Stata® Statistics, versión 13.0 y el software Graphpad Prism, L.L.C., versión 9.2.0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se reclutaron 84 pacientes asintomáticos de los cuales el 83.13% fueron mujeres, la mediana de la edad fue de 55 (46.5-63) la mayoría pertenecía a la zona rural (67.85%) y el 91.66% presentaba sobrepeso/obesidad. La prevalencia de *Blastocystis* fue del 65.48% y como se muestra en la **Tabla 1** no se asocia con el sexo, edad, lugar de residencia ni con el estado nutricio.

Tabla 1. Prevalencia de *Blastocystis* en sujetos metabólicamente enfermos y su asociación con el sexo, la edad, lugar de residencia y estado nutricio.

Características	No. examinados	No. positivos	Prevalencia	OR	IC 95 %
Sexo					
Hombre	15	9	16.36		
Mujer	69	46	83.64	1.333	0.423-4.201
Edad					
< Mediana	42	24	43.54		
> Mediana	43	31	56.36	1.823	0.735-4.550
Lugar de residencia					
Urbana	27	16	29.09		
Rural	57	39	70.91	1.489	0.576-3.849
Estado nutricio					
Normopeso	7	6	10.91		
Sob/ob	77	49	89.09	0.291	0.033-2.547
Total	**84**	**55**	**65.48 %**		

OR: Odds Ratio; IC 95 %: Intervalo de confianza al 95 %; Sob/ob: Sobrepeso/obesidad.

Al analizar la prevalencia de *Blastocytis* y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes (F/B)*, el hallazgo más importante es que la prevalencia de *Blastocystis* se asocia con una Relación *Firmicutes/Bacteroidetes* baja OR 0.235 p<0.0 **(Tabla 2)**. Y esto se corrobora al comparar los pacientes no colonizados y colonizados y las Unidades de Abundancia Relativa de *Firmicutes, Bacteroidetes* y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes, los pacientes colonizados por Blastocysitis* tienen una relación *F/B* más baja p<0.05 ***(Figura 1)***. Una de las incógnitas que se plantea es que si este protozoario participa en la disbiosis intestinal y los cambios en la microbiota intestinal, o bien son los cambios en el contenido de la misma y las disfunciones metabólicas las causantes de la alta colonización por este protozoario (Scanlan *et al*., 2014).

Se desconoce si las bacterias de los individuos inducen la colonización por *Blastocystis*, o éste último es quien modula la relación *F/B* (Yason *et al*., 2019), esto es importante ya que todavía no está claro cómo *Blastocystis* causa enfermedad, lo que presenta un desafío y actualmente no existe consenso sobre si este protozoo se comporta realmente como un patógeno en humanos. Además, la relación entre *Blastocystis* y la composición de la microbiota intestinal aún no está clara. Los estudios que asocian a la microbiota y microbioma con la salud y enfermedad en humanos, han dirigido una atención considerable a los factores que influyen en la diversidad y composición de la microbiota, hasta la fecha se ha demostrado que la dieta (David *et al*., 2014; Machate *et al*., 2020), los antibióticos (Keeney *et al*., 2014), la edad (Yatsunenko *et al*., 2012), la inflamación (Slingerland *et al*., 2017) y en menor medida la genética del hospedero (Goodrich *et al*., 2016) afectan la ecología de la comunidad bacteriana intestinal; sin embargo la mayoría de los estudios se limitan a la elaboración de perfiles de bacterias y rara vez consideran las interacciones con parásitos como uno de los factores. Cabe recalcar que cuando *Blastocystis* está presente la depredación sobre los taxones bacterianos más abundantes, conocida como

Tabla 2. Prevalencia de *Blastocystis* y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* en sujetos metabólicamente enfermos.

	No. examinados	No. positivos	Prevalencia	OR	IC 95 %
UARF					
< Mediana	42	29	69.05		
>Mediana	42	26	61.90	0.728	0.592-2.558
UARB					
<Mediana	42	26	61.90		
>Mediana	42	29	69.05	0.785	0.450-1.370
Relación F/B					
<Mediana	42	34	80.95		
>Mediana	42	21	50.00	**0.235**	**0.146-0.474**
Total	**84**	**55**	**65.48**		

UARF: Unidades de abundancia relativa *Firmicutes*; UARB: Unidades de abundancia relativa *Bacteroidetes*; Relacion *F/B*: Relación *Firmicutes/ Bacteroidetes*; OR: Odds Ratio; IC 95 %: Intevalo de confianza al 95 %. En negritas significa significativo estadísticamente. $p<0.05$

depredación dependiente de la densidad, reduce la competencia por los nutrientes y el espacio, lo que puede conducir a un aumento de la riqueza bacteriana y la uniformidad de la comunidad, como se ha demostrado en varios estudios (Andersen *et al*., 2015; Audebert *et al*., 2016; Nieves-Ramírez *et al*., 2018). *Blastocystis* puede ejercer un efecto depredador sobre las bacterias de taxones muy abundantes como *Prevotella copri* que representa más del 50 % de la abundancia bacteriana en individuos no colonizados por *Blastocystis* como lo demostraron Nieves y cols (Nieves-Ramírez *et al*., 2018), se sabe que *Blastocystis* se alimenta de bacterias ya que la forma ameboide del protista es capaz de inmersión bacteriana, un proceso que se ha sugerido para satisfacer las necesidades nutricionales de enquistamiento (Dunn *et al*., 1989).

Otro de los hallazgos importantes es que los pacientes que consumen mayor cantidad de ácidos grasos monoinsaturados (AGM) tienen una relación *F/B* baja **(Tabla 3)**. Concordando esto con Simoes y cols ya que encontraron en humanos que la ingesta alta de AGM se asocia con niveles más bajos de *Bifidobacterium* spp (*Actinobacterias*) y niveles ligeramente más altos de *Bacteroides* spp (*Bacteroidetes*) (Simões *et al*., 2013).

Esta condición puede favorecer la colonización de *Blastocystis* creando un mejor ambiente para su superviviencia (Wu *et al*., 2011., Knight, 2015) ya que se sugiere que la distribución de las comunidades microbianas no sólo de *Blastocystis* varía en función de muchos factores entre ellos la dieta (Knight, 2015). La microbiota intestinal se caracteriza por una variabilidad interindividual debido a factores ambientales; entre los cuales, los hábitos alimentarios juegan un papel clave en la modulación de la composición de la microbiota intestinal. Se han demostrado cambios específicos en la composición de la microbiota intestinal entre sujetos según una ingesta dietética diferente (Salonen & De Vos, 2014). Una dieta particular puede promover el crecimiento de cepas bacterianas específicas, conduciendo a los huéspedes a una alteración consecuente del metabolismo fermentativo, con un efecto directo sobre el pH intestinal, que puede ser responsable del desarrollo de una microbiota patógena (Koropatkin *et al*., 2012). Además, una dieta rica en grasas puede favorecer el desarrollo de una microbiota intestinal proinflamatoria, con el consecuente aumento de la permeabilidad intestinal y, en consecuencia, de los niveles circulantes de lipopolisacáridos (David *et al*., 2014).

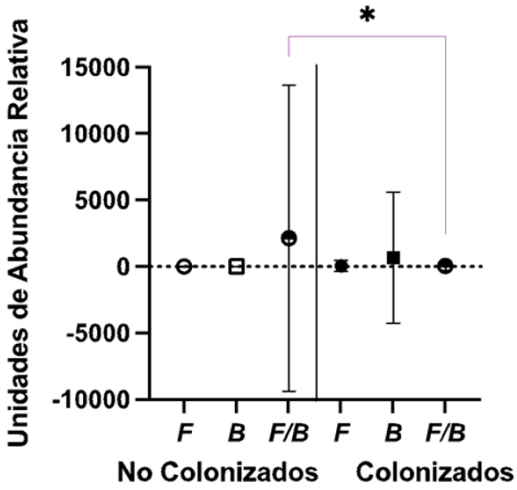


Figura 1. Unidades de Abundancia Relativa de *Firmicutes (F), Bacteroidetes (B)*, y Relación *Firmicutes/Bacteroidetes (F/B)* en pacientes no colonizados y colonizados por *Blastocystis* en la cohorte UNEME. La relación *Firmicutes/Bacteroidetes (F/B)* es más baja en los pacientes colonizados por *Blastocystis*, p<0.05. U de Mann-Whitney.

Tabla 3. Evaluación de la composición dietética en base a la Relación *F/B* en la cohorte UNEME.

	Cohorte UNEME	
Mediana RI	**< Relacion F/B UAR**	**>Relacion F/B UAR**
Energía Kcal	2054(1784-2572)	1943.45(1706-2405)
Fibra,g	15(13-20)	16.2(12-21)
Carbohidratos, g	264.15(240.52-305.73)	265.59 (232.34-318.13)
Proteínas, g	87(68-100)	78(63-90)
Lípidos, g	75 (55-98)	68 (53-81)
Ac. Grasos Saturados, g	21 (16-30)	21(15-28)
Ac. Grasos Monoinsaturados, g	**28(20-38)**	**21(18-27)***
Ac. Grasos Polinsaturados, g	13(8-18)	11(8-14)
Colesterol, mg	435(285-546)	322(195-458)

UAR: Unidades de abundancia relativa; <Relacion *F/B*: Relación *Firmicutes/Bacteroidetes* por debajo de la mediana 1.40 UAR; >Relación *F/B*: Relación *Firmicutes/Bacteroidetes* >1.40 UAR; Kcal: kilocalorías; g: gramos; RI: Rango intercuartílico * $p<0.05$.

La composición de la dieta y la calidad de los ácidos grasos puede modular la composición de la microbiota intestinal, lo que a su vez puede afectar o beneficiar la salud metabólica del hospedero (Gentile & Weir, 2018; Wirbel *et al*., 2019), la grasa de la dieta afecta fuertemente la salud humana al modificar la composición de la microbiota intestinal y la inflamación sistémica de bajo grado (Frazier, 2011). Las dietas ricas en grasas se relacionan con reducción de la riqueza de la microbiota intestinal es decir el aumento de la proporción *Firmicutes/ Bacteroidetes* y varios cambios a nivel de familia, género y especie (Magne *et al*., 2020). Los AGM tienen importantes vías de activación/inhibición del sistema inmunológico, con los microbios intestinales pueden modular los perfiles obesogénicos y proinflamatorios, por lo tanto evitar las dietas altas en grasas y el consumo de ácidos grasos saturados y fomentar el consumo de ácidos grasos monosaturados para regular la microbiota intestinal y la inflamación promoviendo el control de peso y la grasa corporal (Meadows *et al*., 2007).

Existen estudios que sugieren un aumento del Colesterol HDL y una disminución correspondiente de los triglicéridos después de una dieta rica en AGM (Gnoni *et al*., 2010; Yen Tan, 2014), los valores de presión arterial sistólica y diastólica se reducen en estudios a corto como a largo plazo que utilizan altas cantidades de AGM en comparación de dietas bajas en AGM (Denvers & Brown, 2020), además en sujetos con diabetes tipo 2, los AGM pueden ejercer un efecto hipoglucémico y

Tabla 4. Modelos de regresión logística entre la relación *F/B* la prevalencia *Blastocystis* consumo de ácidos grasos mono saturados

Rel F/B	OR	IC 95 %	*P* value
Modelo 1			
Blastocystis	0.235	0.088-0.626	0.004
Ac. grasos monosat	0.960	0.924-0.998	0.043
Modelo 2			
Blastocystis	0.208	0.070-0.620	0.005
Ac. Grasos monosat	0.942	0.899-0.987	0.013

reducción de la hemoglobina glicosilada a largo plazo (Schwingshackl *et al*., 2017). Los AGM se encuentran en abundancia en las nueces, el aguacate y el aceite de oliva y son un componente clave de la dieta mediterránea. Se ha demostrado que las dietas ricas en AGM tienen beneficios antiinflamatorios y cardiovasculares favorables, al tiempo que permiten un perfil de lípidos mejorado (Gomez-Marin *et al*., 2018). En consecuencia, los AGM pueden ser un sustituto ideal de los ácidos grasos saturados (AGS), evitando los efectos adversos de estos.

Al realizar los modelos de regresión logística la prevalencia de *Blastocystis* se asocia negativamente con la Relación *F/B* de una manera consistente junto con la ingesta de ácidos grasos monosaturados **(Tabla 4, Modelo 1)**.

Cuando se ajusta por edad, sexo y lugar de residencia, la asociación de la prevalencia de *Blastocystis* y el consumo de ácidos grasos monosaturados con la Relación *F/B* siguen siendo significativas **(Tabla 4, Modelo 2)**.

Los estudios de microbioma en pacientes colonizados por *Blastocystis* son controversiales, estudios en países en vías en desarrollo han buscado posibles cambios en la microbiota intestinal cuando *Blastocystis* está presente (Chabé *et al*., 2017). Un estudio en pacientes con Síndrome de colon irritable en Francia encontró que *Blastocystis* fue dos veces más prevalente en individuos enfermos que en población sana, así mismo se asoció con cambios significativos en la composición de la microbiota en el decremento de bacterias saludables principalmente del género *Bifidobacterium* (Nourrisson *et al*., 2014). Por el contrario Audebert en 2016 en otra población encontró una posible relación entre la presencia de *Blastocystis* y el incremento de la diversidad y la abundancia de la microbiota intestinal, con el incremento de la clase *Clostridia* y el decremento en la familia *Enterobacteriaceae*, esto sugiere que *Blastocystis* es asociado con microbiota saludable (Audebert *et al*., 2016). Por otro lado Asnicar y cols en 2021 reportaron interesantes hallazgos en cuanto a la presencia de *Prevotella copri* y *Blastocystis* spp como marcadores de una mejor respuesta a la glucosa postprandial ambos se relacionaron fuertemente con la homeostasis favorable de la glucosa y disminución de la masa del tejido adiposo (Asnicar *et al*, 2021).

CONCLUSIÓN

Blastocystis se asocia con una relación Firmicutes/Bacteroidetes baja *al igual que la dieta* en los sujetos metabólicamente enfermos. Diferenciar si *Blastocystis* causa efectos directos sobre la microbiota y el microbioma bacteriano es importante, ya que los cambios de la microbiota en pacientes metabólicamente enfermos están mediados principalmente por cambios inmunes y fisiológicos asociados con la inflamación, esto ayudará a determinar las consecuencias ecológicas de la incidencia de *Blastocystis* en estos pacientes y valorar si es necesario tratar la infección por este parásito o dejarlo vivir con nosotros.

Financiamiento

El protocolo fue aprobado y financiado parcialmente por el programa de Desarrollo Profesional Docente para el tipo Superior (PRODEP) UJED-CA-135

REFERENCIAS

- Agus A, Clément K, & Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, 2020; *0*: 1–9. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071
- Andersen LO, Ida B, Nielsen HB, & Stensvold CR. A retrospective metagenomics approach to studying Blastocystis. *FEMS Microbiology Ecology* 2015; *91*(6): 1–9. https://doi.org/10.1093/femsec

- Asnicar F, Berry SE, Valdes AM et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nature Medicine* 2021; *27*(1): 321–332. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01183-8
- Audebert C, Even G, Cian A, Blastocystis Investigation Group, Loywick A, Merlin S *et al*. Colonization with the enteric protozoa Blastocystis is associated with increased diversity of human gut bacterial microbiota. *Scientific Reports* 2016; 6: 1–11. https://doi.org/10.1038/srep25255
- Bai T, Xia J, Jiang Y, Cao H, Zhao Y, Zhang L *et al*. Comparison of the Rome IV and Rome III criteria for IBS diagnosis: A cross-sectional survey. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; *32*(5): 1018–1025. https://doi.org/10.1111/jgh.13642
- Bart A, Wentink-Bonnema EM, Gilis H, Verhaar N, Wassenaar CJ, Van Vugt M *et al*. Diagnosis and subtype analysis of Blastocystis sp. in 442 patients in a hospital setting in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* 2013; *13*(389): 1-6. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-389
- Beghini F. Large-scale comparative metagenomics of Blastocystis, a common member of the human gut microbiome. *The ISME Journal* 2017; *11*(12): 2848–2863. https://doi.org/10.1038/ismej.2017.139
- Chabé M, Lokmer A, & Ségurel L. Gut protozoa: friends or foes of the human gut microbiota? *Trends in Parasitology* 2017; *33*(12): 925–934. https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.005
- Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, & Martinez J A. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition* 2019; *10*(9): S17–S30. https://doi.org/10.1093/advances/nmy078
- Dao MC, & Clément K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. *European Journal of Internal Medicine* 2018; *48*(10): 18–24. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.005
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, *et al*. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; *505*(7484): 559–563. https://doi.org/10.1038/nature12820
- Denvers PM, & Brown WM. Fatty acid profiling. In Pizzorno J, Textbook of natural medicine. 5th edition. London: Churchill Livingstone, 2020: 127-133.e2. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43044-9.00013-3
- Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT *et al*. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *Journal of Food and Drug Analysis* 2019; *27*(3): 623–631. https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.012
- Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; *130*(5): 1377–1390. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008
- Dunn LA, Boreham PFL, & Stenzel DJ. Ultrastructural variation of Blastocystis hominis stocks in culture. *International Journal for Parasitology* 1989; *19*(1): 43–56. https://doi.org/10.1016/0020-7519(89)90020-9
- Frazier TH. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2011; *35*(8): 14–20. https://doi.org/10.1177/0148607111413772
- Fuke N, Nagata N, Suganuma H, & Ota T. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors. *Nutrients* 2019; *11*(10): 1-38. https://doi.org/10.3390/nu11102277
- Gentile CL, & Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018; *362*(11): 776–780. https://doi.org/10.1126/science.aau5812
- Gnoni GV, Natali F, Geelen MJH, & Siculella L. Oleic acid as an inhibitor of fatty acid and cholesterol. In Preedy V, *Olives and olive oil in health and disease prevention*. Cambridge, Academic Press, 2010: 1365-1373. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374420-3.00152-2
- Gomez-Marin B, Gomez-Delgado F, Lopez-Moreno J, Alcala-Diaz JF, Jimenez-Lucena R, Torres-Peña JD, *et al*. Long-term consumption of a Mediterranean diet improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes: The Cordioprev randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2018; *108*(5): 963–970. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy144
- Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, *et al*. (2016). Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host and Microbe* 2016; *19*(5): 731–743. https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.017

- Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Landa BB, Clemente JC, *et al*. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Molecular Nutrition and Food Research* 2017; *61*(12): 1–24. https://doi.org/10.1002/mnfr.201700300
- Hills RD. Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients* 2019; *11*(7): 2–40. https://doi.org/10.3390/nu11071613
- Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, & Finlay BB. Effects of Antibiotics on Human Microbiota and Subsequent Disease. *Annual Review of Microbiology* 2014; *68*: 217–235. https://doi.org/10.1146/ANNUREV-MICRO-091313-103456
- Knight R, Xu K. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *The British Journal of Nutrition* 2015; *113*: S1–S5. https://doi.org/10.1017/S0007114514004127
- Kodio A, Coulibaly D, Koné AK, Konaté S, Doumbo S, Guindo A, *et al*. Blastocystis colonization is associated with increased diversity and altered gut bacterial communities in healthy malian children. *Microorganisms* 2019; *7*(12): 1–11. https://doi.org/10.3390/microorganisms7120649
- Koropatkin NM, Cameron EA, & Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology 2012; 10*(5): 323–335. https://doi.org/10.1038/nrmicro2746
- Kunnackal-John G, & Mullin GE. The Gut Microbiome and Obesity. *Current Oncology Reports* 2016; *18:45*(6): 1–7. https://doi.org/10.1007/s11912-016-0528-7
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, *et al*. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; *500*(7464): 541–546. https://doi.org/10.1038/nature12506
- Lepczyńska M, Białkowska J, Dzika E, Piskorz-Ogórek K, & Korycińska J. Blastocystis: how do specific diets and human gut microbiota affect its development and pathogenicity? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2017; *36*(9): 1531–1540. https://doi.org/10.1007/s10096-017-2965-0
- Lepczyńska M, Chen WC, & Dzika E. Mysterious chronic urticaria caused by Blastocystis spp.? *International Journal of Dermatology* 2016; *55*(3): 259–266. https://doi.org/10.1111/ijd.13064
- Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães, R de CA, Hiane PA, Bogo D, *et al*. Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; *21*(11): 1–22. https://doi.org/10.3390/ijms21114093
- Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pesoa S, Navarrete P, *et al*. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients* 2020; *12*(5): 1–17. https://doi.org/10.3390/nu12051474
- Manual de implementación UNEME enfermedades crónicas: sobrepeso, riesgo cardiovascular y diabetes 2011; 6-47. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/adulto/descargas/pdf/ManualImplementacionUNEME_ECsobrepeso_RCV_DM.pdf
- Martínez-barbabosa I, Gutiérrez-Quiroz M, Ruiz-González L, Ruiz-Hernnández AL, Gutiérrez-Cárdenas EM, & Gaona E. Blastocystis hominis y su relación con el estado nutricional de escolares en una comunidad de la sierra de Huayacocotla, Veracruz, México. *Revista Biomédica* 2010; *21*(2): 77–84. https://doi.org/10.32776/revbiomed.v21i2.120
- Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, & Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host and Microbe* 2017; *22*(5): 589–599. https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005
- Meadows J, Danik JS, & Albert MA. Primary prevention of ischemic heart disease. In Antman E, *Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's heart disease*. 3rd edition. Filadelfia: WB Saunders, 2007: 178–220. https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3358-5.50015-2
- Morán-Silva P, Nieves-Ramírez ME, Rojas-Velázquez L, Serrano-Vázquez A, González-Rivas E, Hernández-Hernández E, *et al*. Advances in the Study of Blastocystis spp. in Mexico: Prevalence, Genetic Diversity, Clinical Association and Their Possible Role in the Human Intestine. In Guillén N, *Eukaryome Impact on Human Intestine Homeostasis and Mucosal Immunology*. New York: Springer Publishing, 2020: 75–86. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44826-4_6

- Muñoz A, Diaz-Perdigones C, & Tinahones FJ. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endrocrinología y Nutrición* 2016; *63*(10): 560–568. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.008
- Nieves-Ramírez ME, Partida-Rodríguez O, Laforest-Lapointe I, Reynolds LA, Brown EM, Valdez-Salazar A, *et al*. Asymptomatic Intestinal Colonization with Protist Blastocystis Is Strongly Associated with Distinct Microbiome Ecological Patterns. *MSystems* 2018; *3*(3): 1–18. https://doi.org/10.1128/msystems.00007-18
- Nourrisson C, Scanzi J, Pereira B, NkoudMongo C, Wawrzyniak I, & Cian A.. Blastocystis Is Associated with Decrease of Fecal Microbiota Protective Bacteria: Comparative Analysis between Patients with Irritable Bowel Syndrome and Control Subjects. *PLoS ONE* 2014; *9*(11): 1–9. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111868
- Osadnik K, Osadnik T, Lonnie M, Lejawa M, Reguła R, Fronczek M, *et al.* Metabolically healthy obese and metabolic syndrome of the lean: the importance of diet quality. Analysis of MAGNETIC cohort. *Nutrition Journal* 2020; *19*(1): 1-13. https://doi.org/10.1186/s12937-020-00532-0
- Pérez MR, Yáñez CM, Hernández AM, Sustaita JJD, Jiménez EG, Andrade MR, *et al.* Blastocystis infection frequency and subtype distribution in university students. *Heliyon* 2020; *6*(12): 1–5. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05729
- Ramírez-Miranda ME, Jiménez-González DE, Rodríguez-Campa ME, González-Angulo A, Hernández-Castellanos R, Sara Romero-Valdovinos M, *et al.* Síndrome de intestino irritable: Frecuencia y relación filogenética de Blastocystis sp. de pacientes mexicanos. *Revista de Gastroenterologia de Mexico* 2011; *76(4)*: 309–315.
- Rodríguez E, Mateos B, González JC, Aguilar YM, Alarcón E, Mendoza AA, *et al.* Transición parasitaria a Blastocystis hominis en niños de la zona centro del estado de Guerrero, México. *Parasitología Latinoamericana* 2008; *63*: 20–28. https://doi.org/10.4067/s0717-77122008000100004
- Round JL, & Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology* 2009; *9*(5): 313–323. https://doi.org/10.1038/nri2515
- Salonen A, & De Vos WM. Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annual Review of Food Science and Technology* 2014; *5*(1): 239–262. https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182554
- Scanlan PD, Stensvold CR, Rajilić-Stojanović M, Heilig HGHJ, De Vos WM, O'Toole PW, *et al*. The microbial eukaryote Blastocystis is a prevalent and diverse member of the healthy human gut microbiota. *FEMS Microbiology Ecology* 2014; *90*(1): 326–330. https://doi.org/10.1111/1574-6941.12396
- Schmittgen T, Livak K. Analyzing real-time PCR data by comparative CT method. *Nature Protocols* 2008; *3*(6): 1101–1108. https://doi.org/10.1038/nprot.2008.73
- Schoeler M, Caesar R. (2019). Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2019; *20*(4): 461-472. https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0
- Schwingshackl L, Lampousi AM, Portillo MP, Romaguera D, Hoffmann G, & Boeing H. Olive oil in the prevention and management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and intervention trials. *Nutrition and Diabetes* 2017; *7*(4): 1–6. https://doi.org/10.1038/nutd.2017.12
- Simões CD, Maukonen J, Kaprio J, Rissanen A, Pietiläinen KH, & Saarela M. Habitual dietary intake is associated with stool microbiota composition inmonozygotic twins. *Journal of Nutrition* 2013; *143*(4): 417–423. https://doi.org/10.3945/jn.112.166322
- Slingerland AE, Schwabkey Z, Wiesnoski DH, & Jenq RR. Clinical evidence for the microbiome in inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology* 2017; *8*(400): 1–15. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00400
- Tito RY, Chaffron S, Caenepeel C, Lima-Mendez G, Wang J, Vieira-Silva S, *et al*. Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota. *Gut* 2019; *68*(7): 1180–1189. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316106
- Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, *et al.* Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nature Medicine* 2019; *25*(4): 679–689. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0406-6

- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, *et al*. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2011; *334*(6052): 105–108. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1208344
- Yakoob J, Jafri W, Beg MA, Abbas Z, Naz S, Islam M, *et al*. Blastocystis hominis and Dientamoeba fragilis in patients fulfilling irritable bowel syndrome criteria. *Parasitology Research* 2010; *107*(3): 679–684. https://doi.org/10.1007/s00436-010-1918-7
- Yason JA, Liang YR, Png CW, Zhang Y, & Tan KSW. Interactions between a pathogenic Blastocystis subtype and gut microbiota: In vitro and in vivo studies. *Microbiome* 2019; *7*(1): 1–13. https://doi.org/10.1186/s40168-019-0644-3
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, *et al*. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; *486*(7402): 222–227. https://doi.org/10.1038/nature11053
- Yen Tan S. Effects of Different Dietary Fatty Acids on Human Energy Balance, Body Weight, Fat Mass, and Abdominal Fat. In Ross-Watson R *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity*. Cambridge: Academic Press, 2014: 417–427. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407869-7.00036-2

MICROBIOLOGÍA

(Clínica, Veterinaria, Vegetal)

"Los innovadores y los genios siempre han sido tratados como locos al principio (y muy a menudo al final) de sus carreras"

Feodor Dostoievski (1821-1881): novelista ruso.

Caracterización funcional de *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus paraplantarum* dos especies estrechamente relacionadas

Functional characterization of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paraplantarum* two closely related strains

[1]* Reyes Escogido María de Lourdes, [1] Gómez Navarro Claudia Mercedes.

[1]Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato. Blvd. Puente del Milenio 1001. Predio de San Carlos; León, Guanajuato; México. 37670

*E-mail: lourrey@gmail.com

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar algunas de las propiedades funcionales de cepas de origen humano pertenecientes a dos especies estrechamente relacionadas; *L. plantarum* y *L. paraplantarum*. Se realizó una evaluación preliminar *in vitro* la cual incluyó la sobrevivencia a pH ácido y en presencia de sales biliares, sensibilidad a antibióticos, capacidad para reducir el colesterol en medio de cultivo, formación de biofilms y actividad antioxidante de los exopolisacáridos (EPS). Se evaluaron cuatro cepas de cada especie, todas las cepas de *L. paraplantarum* y dos de *L. plantarum* sobrevivieron durante 3 horas a pH de 2.0. Solo una cepa de *L. plantarum* presentó sensibilidad a todos los antibióticos evaluados. Todas las cepas fueron capaces de reducir colesterol y formaron biofilms. Los EPS de *L. plantarum* presentaron actividad antioxidante superior a la del ácido ascórbico. En conclusión, a nivel de especie las cepas de *L. plantarum* fueron mejores que *L. paraplantarum* siendo *L. plantarum* 924 la mejor candidata para posteriores estudios.

Palabras clave: *Lactobacillus*, probióticos, antioxidantes, exopolisacáridos

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate and compare some of the functional properties of isolated human strains of the two closely related species; *L plantarum* and *L. paraplantarum*. A preliminary *in vitro* evaluation was carried out which included survival at low pH and in the presence of bile salts, sensitivity to antibiotics, ability to reduce cholesterol in culture medium, formation of biofilms and antioxidant activity of EPS. Four strains of each species were evaluated, all strains of *L. paraplantarum* and two of *L. plantarum* survived for 3 hours at pH 2.0. Only one strain of *L. plantarum* showed sensitivity to all the antibiotics evaluated. All the strains were able to reduce cholesterol and all formed biofilms. The EPS of *L. plantarum* presented antioxidant activity superior to that of ascorbic acid. In conclusion, at the species level the strains of *L. plantarum* were better than *L. paraplantarum* being *L. plantarum* 924 the best candidate for further studies.

Key words: *Lactobacillus*, probiotics, antioxidants, exopolysaccharides

INTRODUCCIÓN

Existe un especial interés en caracterizar los beneficios que cepas del género *Lactobacillus* aportan a la salud, además de sus aplicaciones en los ramos industrial y farmacéutico. *Lactobacillus plantarum* coloniza naturalmente el intestino humano, no obstante, ha sido aislado de diversas fuentes principalmente alimentos fermentados (Todorov *et al*., 2014; Turchi *et al*., 2013). *Lactobacillus paraplantarum* además se ha aislado de heces y cerveza, esta especie se identificó como estrechamente relacionada con *L. plantarum* (Curk *et al*, 1996). Es bien conocido que diversas especies de *Lactobacillus* aportan beneficios a la salud, y aunque existe una estrecha relación entre estas dos especies, *L. plantarum* ha sido más estudiada por lo que más atributos se le han conferido. Los beneficios que aportan las bacterias son cepa específicos, razón por la cual es necesario aislar y caracterizar un gran número de cepas para conocer su particular contribución a la salud (Ramos *et al*., 2013). Dos de los efectos atribuidos a algunas cepas de *Lactobacillus* son la capacidad de reducir el colesterol y la actividad antioxidante (Tsai *et al*., 2014; Son *et al*, 2018; Zheng *et al*., 2020; Zhang *et al*., 2021). Se han planteado diversos mecanismos para explicar la reducción del colesterol tanto in vivo como in vitro, los cuales pueden estar relacionados con el metabolismo bacteriano o con algunos de los productos metabólicos como los ácidos grasos de cadena corta que se generan como productos de la fermentación (Wang *et al*., 2012), la actividad de enzimas como la Hidrolasa de Sales Biliares (HSB) (Lye *et al*., 2010; Wang *et al*., 2019), la asimilación del colesterol durante el crecimiento y la unión del colesterol a la superficie celular (Liu *et al*., 2009). Estudios han reportado que cepas de *L. plantarum* son capaces de reducir los niveles de colesterol sérico en humanos (Fuentes *et al*, 2013) e *in vitro* (Belviso *et al*., 2009; Devi and Halami, 2019). La microbiota intestinal desempeña un papel muy importante en el mantenimiento de la salud en general por lo que existe un gran interés en estrategias que permitan mantener el equilibrio de la microbiota mediante el consumo oral de bacterias vivas. Algunas cepas de *Lactobacillus* han mostrado la capacidad de reducir el estrés oxidativo intestinal en modelos animales Varios trabajos han reportado que cepas de *L. plantarum* son capaces de incrementar la actividad de las enzimas glutatión peroxidasa (GSH-PX), Superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) y de reducir los niveles de malondialdehido (MDA) en modelos animales con envejecimiento inducido (Lin *et al*., 2018, Ge *et al*., 2021). La actividad antioxidante también se ha asociado a los EPS y algunos *Lactobacillus* son eficientes productores de estos (Nikolic *et al*., 2012), razón por la cual pueden ser potencialmente utilizados para reducir el estrés oxidativo a nivel intestinal. La actividad antioxidante que presentan ha sido similar e incluso superior a la de otros antioxidantes de uso común como la vitamina C y la vitamina E (Kodaly and Sen, 2008). El planteamiento de que el efecto antioxidante atribuido a los EPS es dosis dependiente quedó demostrado en un estudio en el cual, a un modelo animal de colitis, se le administró *Lactobacillus* altamente productores de EPS y se comparó con otro al cual se administró *Lactobacillus* poco productores, los resultados mostraron una mayor reducción de los niveles de mieloperoxidasa en los modelos con las cepas altamente productoras de EPS (Sengul *et al*., 2006). Los mecanismos de actividad antioxidante que presentan las bacterias son diversos, pueden reforzar la defensa antioxidante celular al secretar enzimas como la superóxido dismutasa; liberar y promover la producción de biomoléculas antioxidantes no enzimáticas o presentar actividad quelantes de metales, lo que sugiere que esta bacteria puede tener un papel terapéutico potencial en los trastornos gastrointestinales causados o relacionados con especies reactivas de oxígeno (Spyropoulos *et al*., 2011). Los EPS también están relacionados con la formación de biofilms, lo cual, desde un punto de vista ecológico, es una ventaja selectiva que le permite a la bacteria vivir y prolongar su sobrevivencia en el tracto gastrointestinal protegiéndolas de condiciones de estrés (Suzuki *et al*., 2013) mejorando la colonización y sobrevivencia (Slizova *et al*., 2015) que son características importantes para la selección de cepas con propiedades probióticas. La especie de *L. plantarum* ha sido extensamente estudiada y caracterizada asignándole diversas funciones, por lo que considerando que es una especie estrechamente relacionada con *L. paraplantarum*, esta última podría desempeñar funciones similares, por lo cual el objetivo de este trabajo fue evaluar y comparar algunas de las propiedades funcionales a nivel de especie.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron cuatro cepas de *L. paraplantarum* identificadas como 936, 937, 938 y 1071, y cuatro de *L. plantarum* identificadas como L009, L601, 924 y 932. Las cepas se aislaron de humanos en un trabajo previo, fueron identificadas mediante la secuenciación del gen 16S RNA ribosomal y se encuentran almacenadas a -80ºC en el cepario del Laboratorio de Investigación en

Metabolismo de la Universidad de Guanajuato. Antes de su uso, las cepas fueron reactivadas por inoculación en medio MRS e incubadas a 37°C en jarra de anaerobiosis durante 48 horas mediante dos subcultivos sucesivos.

Tolerancia a pH ácido

Se preparó medio MRS a dos condiciones de pH (2.0 y 3.0), se utilizó el MRS a pH 6.5 como control. Los medios se inocularon con 10^8 CFU/ml de cultivos frescos de cada cepa (las concentraciones se ajustaron comparando con el tubo 0.5 de McFarland), inmediatamente se tomó una alícuota de 1 ml, y se realizaron diluciones seriales en agua peptona al 1%, se inocularon en placas de agar MRS por la técnica de extensión, este se consideró el tiempo cero (0 h). Los inóculos se incubaron a 37°C en jarra de anaerobiosis, y se tomaron alícuotas a las 0.5, 1.5, 3.0 y 24 h para la condición de pH 2.0, y a las 0, 3 y 24 h para la condición de pH 3.0, se inocularon en placas de agar MRS como se mencionó previamente. Las placas se incubaron a 37°C de 24 a 48 h en jarra de anaerobiosis, se realizó el conteo de colonias reportando como UFC/ml para cada tiempo. Los resultados se reportaron como porcentaje de sobrevivencia.

Tolerancia a sales biliares

Se preparó medio MRS suplementado con Oxgall 0.3% (p/v), se inoculó con 10^8 CFU/ml de cultivo fresco de cada una de las cepas y se incubaron a 37°C en jarra de anaerobiosis. Se tomaron alícuotas a las 0, 3 y 24 h inoculando en placas de agar MRS como se mencionó en el ensayo anterior. Los resultados se reportaron como porcentaje de sobrevivencia.

Perfil de resistencia a antibióticos

Las cepas fueron evaluadas por su susceptibilidad a antibióticos utilizando el método recomendado por el CLSI (2011). Todos los antibióticos fueron adquiridos de Sigma Aldrich. Se prepararon soluciones stock de los antibióticos, las cuales fueron esterilizadas por filtración (0.2 µm). A partir de estas se prepararon las soluciones de trabajo a las concentraciones especificadas para cada antibiótico realizando los cálculos para que cada sensidisco quedara cargado con igual volumen de solución del antibiótico correspondiente; Ampicilina (10 µg), Gentamicina (10 µg), Kanamicina (30 µg), Eritromicina (15 µg), Clindamicina (2 µg), Tetraciclina (30 µg), Cloranfenicol (30 µg), Estreptomicina (10 µg) y Neomicina (30 µg). Cada cepa fue inoculada por extensión en placas de agar MRS, posteriormente se depositaron 9 discos de papel filtro cada uno de los cuales fue impregnado con el antibiótico indicado. Las placas fueron incubadas a 37°C durante 24 h en jarra de anaerobiosis. Se midieron los halos de inhibición reportando en mm. La interpretación de los halos de inhibición fue acorde al CLSI, se interpretó como resistente, sensibilidad intermedia o sensible.

Actividad de hidrolasa de sales biliares (HSB)

La actividad de hidrolasa de sales biliares se determinó cualitativamente, para lo cual se prepararon placas de agar MRS suplementado con tioglicolato de sodio (0.2% p/v) y ácido taurocólico (0.2% p/v). Se colocaron en la superficie del agar discos estériles de 3 mm de diámetro los cuales fueron impregnados con cultivo fresco de cada una de las cepas a evaluar. Las placas fueron incubadas a 37°C durante 48-72 h en jarra de anaerobiosis. La actividad de HSB se reportó como positiva cuando se observó un precipitado en el agar o alrededor de los discos inoculados.

Reducción de colesterol *in vitro*

Medio MRS suplementado con colesterol soluble (100 µg/ml) fue inoculado con cultivo fresco (1%) de cada una de las cepas, los inóculos se incubaron a 37°C durante 24 h en jarra de anaerobiosis. se utilizó medio MRS suplementado con colesterol, sin inocular como control negativo. Los cultivos se centrifugaron (6,000 x g, 10 min), y se determinó el colesterol residual en el sobrenadante mediante el método colorimétrico previamente descrito por Kumar *et al*., (2013). El porcentaje de reducción de colesterol se calculó mediante la fórmula:

$$\%\ Reducción = 100 - \frac{B}{C} X100$$

Dónde: B: Absorbancia del MRS-colesterol de los sobrenadantes de los cultivos

C: Absorbancia del MRS-colesterol del sobrenadante del control negativo

Determinación de la producción de biofilms por el método de microplaca (MMP)

En placas de 96 pozos inocularon por triplicado 200 µl de medio MRS con 2 µl (1%) de cultivo fresco de cada una de las cepas a evaluar. Las placas se incubaron a 37°C durante 48 h en anaerobiosis. El contenido de cada pozo fue removido por aspiración y se realizaron tres

REMDIS Vol. 2, No. 14. Octubre 2021 ISSN: 2594-1445

lavados con solución fisiológica estéril. Las placas se secaron a temperatura ambiente y se adicionaron 200 µl de metanol para fijar las bacterias adheridas. Se eliminó el metanol y se adicionaron 160 µl de solución acuosa de cristal violeta (0.5 %) durante 15 min a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con agua corriente, se secaron y se adicionaron 160 µl de etanol al 95%. Se determinó la densidad óptica (DO) a 570 nm en un lector de microplacas. Los resultados se interpretaron de acuerdo con Darwish *et al*., (2013).

Identificación de cepas productoras de exopolisacáridos

Se prepararon placas de agar MRS y se colocaron en la superficie discos (5 mm de diámetro) de papel filtro estéril. Los discos fueron impregnados con cultivo fresco de cada una de las cepas. Las placas se incubaron a 37°C durante 48 h en anaerobiosis. La formación de colonias mucoides alrededor de los discos se consideró como un indicador de la presencia de EPS. La producción se interpretó como positiva cuando al mezclar una porción de la sustancia mucoide en 2 ml de etanol absoluto se observó un precipitado (Paulo *et al*., 2012).

Extracción de EPS

Cultivos de 48 h de cada una de las cepas fueron centrifugados a 6000 x g durante 15 min, se recuperó el sobrenadante, al cual se le adicionaron 3 volúmenes de etanol 96% frío. Se mezcló e incubó toda la noche a 4°C. Se centrifugó 10,000 x g durante 30 min, y el precipitado fue lavado dos veces con etanol 96%. Los EPS precipitados se secaron a 40°C y pesaron. El rendimiento de EPS se determinó mediante cuantificación de azúcares totales por el método colorimétrico antrona-ácido sulfúrico a una absorbancia de 630 nm, se utilizó la glucosa como estándar. Los resultados se reportaron en mg/l (Duenas *et al*., 2003).

Determinación de la actividad antioxidante por el método de DPPH

Se usó el ácido ascórbico como estándar, del cual se prepararon diferentes concentraciones en metanol. Se colocaron por triplicado 20 µl de estándar, muestra o metanol (blanco) en microplacas de 96 pozos y se adicionaron 200 µl de DPPH 0.15 mM. Las placas se incubaron en oscuridad durante 30 min a temperatura ambiente y se midió la absorbancia a 517 nm. El porcentaje de actividad de eliminación de radicales DPPH se calculó con la fórmula:

$$Actividad\ de\ eliminación\ de\ DPPH\ \ (\%) = \frac{A\ control - A\ muestra}{A\ control} \times 100$$

La capacidad antioxidante se expresó como la concentración inhibitoria del 50% de radicales libres (IC_{50}, µg/ml).

Análisis estadístico

Todos los experimentos se realizaron por triplicado y los resultados se reportaron como media ± y desviación estándar DE

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resistencia a pH ácido y sales biliares

Varias cepas del grupo de las BAL han sido estudiadas por sus propiedades benéficas siendo el género *Lactobacillus* el más numeroso de este grupo. El pH del jugo gástrico está en un intervalo de 2.0 a 3.0, y es causa de eliminación de la mayoría de los microorganismos, por lo que la habilidad de sobrevivir en condiciones ácidas, así como en presencia de sales biliares les confiere a los microorganismos una ventaja competitiva importante para la colonización y mantenimiento en el tracto gastrointestinal (Chou and Weimer, 1999). Una característica de los microorganismos probióticos es que al ser consumidos puedan sobrevivir y establecerse en el tracto gastrointestinal por lo que los métodos de selección incluyen ensayos de resistencia a bajo pH y en presencia de sales biliares. En este estudio, las cepas fueron expuestas a pH 2.0 y pH 3.0 determinando su tasa de sobrevivencia a diferentes tiempos. De acuerdo con los resultados que se muestran en la tabla 1, las cuatro cepas de *L. plantarum* presentaron diferencias en sus tasas de sobrevivencia a pH 2, las cepas L009 y L006 después de 1.5 h de exposición ya no mostraron crecimiento mientras que las cepas 924 y 932 presentaron tasas de sobrevivencia de 77.4% y 63.3% respectivamente después de 3 h e incluso la cepa 924 presentó una tasa de sobrevivencia del 50.7% después de 24 h de exposición. Las cuatro cepas de *L. paraplantarum* presentaron tasas de sobrevivencia superiores al 50% después de las 3 h de exposición a pH 2.0, y a las 24 h aún presentaron crecimiento siendo las cepas 938 y 1071 las más resistentes con tasas del 31.4% y 34% respectivamente, por lo que en este estudio a nivel de especie, *L. paraplantarum* presentó mayor resistencia que

Tabla 1. Tasas de crecimiento (%) de las cepas de *Lactobacillus* a pH ácido y en sales biliares (0.3%) en diferentes tiempos de incubación (h). Los valores se reportan como media y desviación estándar (n=3)

Condición	Tiempo (h)	Tasa de crecimiento (%)							
		L. plantarum				*L. paraplantarum*			
		L009	L601	924	932	936	937	938	1071
pH 2.0	0	92.90 ± 0.3	83.40 ± 0.0	93.10 ±0.4	91.30 ±1.8	99.00 ±1.0	93.80 ±0.2	78.70 ± 0.4	91.50 ± 0.4
	0.5	69.30 ± 0.3	81.20 ± 0.1	86.20 ± 1.6	74.40 ± 1.8	83.80 ± 0.7	77.70 ± 2.1	64.90 ± 1.1	68.70 ± 0.4
	1.5	0.00 ± 0.0	0.00 ± 0.0	80.10 ± 0.1	85.20 ± 0.1	82.30 ± 1.1	73.80 ± 2.0	62.80 ± 0.2	62.60 ± 0.6
	3	0.00 ± 0.0	0.00 ± 0.0	77.40 ± 1.8	63.30 ± 0.6	64.90 ± 0.9	64.60 ± 1.7	52.20 ± 0.1	61.40 ± 0.5
	24	0.00 ± 0.0	0.00 ± 0.0	50.70 ± 0.1	0.00 ± 0.0	20.70 ± 0.1	4.10 ± 1.3	31.40 ± 0.1	34.00 ± 0.1
pH 3.0	3	103.50 ± 1.1	92.40 ± 0.1	105.30 ± 2.3	101.10 ± 0.7	108.1 ± 0.4	87.70 ± 0.8	95.80 ± 0.0	89.40 ± 0.1
	24	55.60 ± 0.3	57.30 ± 0.4	71.40 ± 1.3	63.80 ± 0.3	60.80 ± 0.4	66.10 ± 1.6	72.60 ± 0.4	64.40 ± 0.4
Sales biliares 0.3%	3	110.90 ± 0.3	110.10 ± 0.7	115.0 0 ± 0.1	127.20 ± 0.1	134.4 ± 1.3	120.9 ± 3.6	71.50 ± 1.1	94.20 ± 1.6
	24	87.00 ± 1.1	90.20 ± 0.7	83.9 ± 0.1	63.30 ± 0.1	65.70 ± 0.8	70.80 ± 1.1	61.50 ± 0.5	80.70 ± 0.0

Tabla 2. Perfil de susceptibilidad a antibióticos de las cepas de *Lactobacillus*.

Cepa	Amp (10 µg)	Gen (10 µg)	Cam (30 µg)	Str (10 µg)	Neo (30 µg)	Er (15 µg)	Cli (2 µg)	Tet (30 µg)	Kan (30 µg)
L. plantarum L009	+ +	+ +	+ +	-	+ +	+ +	+ +	+	-
L. plantarum L601	+ +	+ +	+ +	-	+ +	+ +	+ +	+ +	-
L. plantarum 924	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
L. plantarum 932	+ +	+ +	+ +	-	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
L. paraplantarum 936	+ +	+ +	+ +	-	+ +	+ +	+ +	+ +	-
L. paraplantarum 937	+ +	+ +	+ +	-	+ +	-	+ +	+ +	+ +
L. paraplantarum 938	+ +	+ +	+ +	-	+	-	+ +	+ +	+ +
L. paraplantarum 1071	+ +	+ +	+ +	+	+	-	+ +	+ +	-

Interpretación de la zona de inhibición de acuerdo con los parámetros del CLSI (2011). (-) Resistente, (+) Resistencia intermedia, (++) Sensible. Ampicilina (Amp), Gentamicina (Gen), Cloranfenicol (Cam), Estreptomicina (Str), Neomicina (Neo), Eritromicina (Er), Clindamicina (Cli), Tetraciclina (Tet) y Kanamicina (Kan).

L. plantarum a pH 2.0. Este resultado es de esperarse ya que se sabe que el comportamiento es cepa dependiente, e independientemente del método, se han reportado diferencias en la sobrevivencia a nivel tanto de especie como de cepas (Gu *et al*., 2008; Wang *et al*., 2012), en parte el incremento en la resistencia se ha atribuido a la presencia de biofilms y EPS. Respecto a las otras dos condiciones evaluadas, pH 3.0 y sales biliares 0.3%, se observó un ligero incremento en UFC/ml para algunas cepas durante las primeras 3 horas (tabla 1), lo cual indica que las bacterias se adaptaron a dichas condiciones rápidamente. Después de 24 h la tasa de sobrevivencia en general fue superior al 50%, sobresalen las cepas de *L. plantarum* 924 y *L. paraplantarum* 938 con tasas superiores al 70%. Después de 24 h de exposición a sales biliares la tasa de sobrevivencia fue superior al 61%, en esta condición sobresale *L. plantarum* L601 con una tasa del 90% (Tabla 1). Se ha reportado previamente que existe una diversidad genética a nivel de especie para diversos genes de respuesta a estrés (Ricciardi et al., 2012) y como puede apreciarse en este estudio, todas las cepas evaluadas fueron altamente tolerantes a la concentración de sales biliares utilizada siendo consistentes estos resultados con lo reportado por otros autores (Parente *et al*., 2010).

Perfil de resistencia a antibióticos

La resistencia a antibióticos es una propiedad que puede ser intrínseca o extrínseca, todas las cepas evaluadas en este trabajo presentaron sensibilidad a Ampicilina, Gentamicina, Cloranfenicol, Neomicina, Clindamicina y Tetraciclina, similar a reportes previos (Adimpong *et al*., 2012; Campedelli *et al*., 2018). Seis cepas fueron resistentes a Estreptomicina, aunque se ha reportado que pueden albergar genes de resistencia a este antibiótico, el nivel de tolerancia es variable (Shao *et al*., 2015). Las cuatro cepas de *L. paraplantarum* y dos de *L. plantarum* presentaron resistencia a dos antibióticos (tabla 2). A nivel de especie, una diferencia fue la resistencia a Eritromicina por *L. paraplantarum*, lo cual de acuerdo con estudios previos podría ser una resistencia adquirida debido a que *Lactobacillus* en general presenta sensibilidad a este antibiótico así mismo, se ha descrito que el fenotipo resistente es debido a una mutación cromosomal y no por la adquisición del gen de resistencia a este antibiótico como se informó en un estudio con *L. rhamnosus*, en el cual se reportó que la resistencia fue debido a la mutación de genes 23 S RNA ribosomal como la causa más plausible de resistencia (Florez *et al*., 2007) y esta podría ser también la razón de la resistencia encontrada para *L. paraplantarum* en

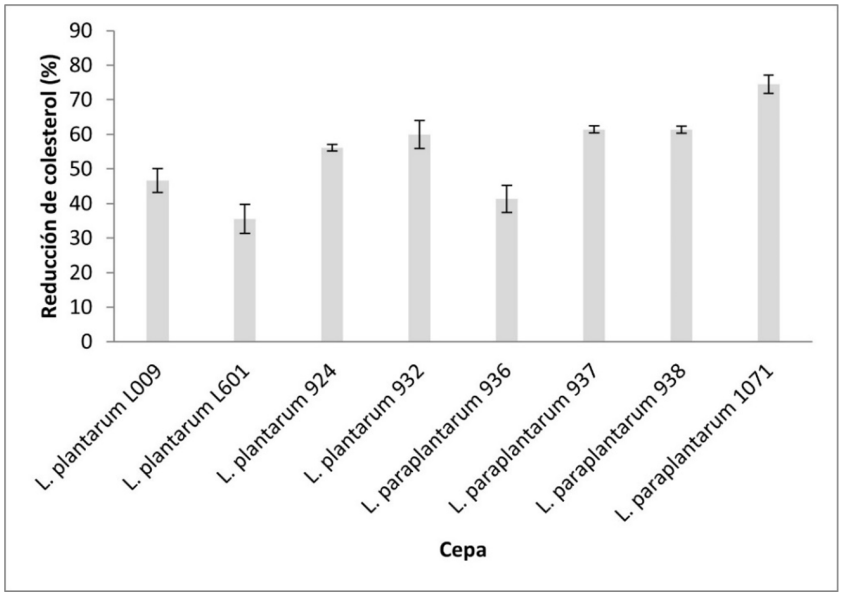


Figura 1. Porcentaje de reducción del colesterol soluble en medio MRS por las cepas de *Lactobacillus*. Cada valor es expresado como media y desviación estándar (n=3)

este estudio. Solamente la cepa *L. plantarum* 924 presentó sensibilidad a todos los antibióticos.

Reducción de colesterol y actividad HSB

Todas las cepas fueron capaces de reducir el colesterol presente en el medio de cultivo. Las tasas de reducción estuvieron en el intervalo de 38.5% a 76.4%. A nivel de especie, las cepas de *L. paraplantarum* presentaron la mayor eficiencia con una tasa de reducción promedio del 56.7%, siendo *L. paraplantarum* 1071 la más eficiente con una tasa del 76.4% (Figura 1). En ensayos *in vitro*, se ha demostrado que cepas de la misma especie presentan diferente capacidad en la reducción de colesterol y en algunas cepas esta habilidad puede estar ausente (Belviso *et al*., 2009) lo cual concuerda con estos resultados. La actividad de la hidrolasa de sales biliares (HSB), es uno de los mecanismos utilizados para reducir el colesterol (Liong and Shah, 2005). En este trabajo, la cepa de *L. plantarum* L601 fue la única que no presentó actividad HSB y también fue la que menor tasa de reducción de colesterol presentó. Se ha reportado que cepas con la capacidad de desconjugar sales biliares son capaces de remover colesterol, pero no todas las cepas con actividad HSB remueven colesterol eficazmente (Ramasamy *et al*., 2010), por lo que es posible que la actividad de HSB observada en este trabajo es un mecanismo utilizado para la remoción del colesterol, pero no es el único y posiblemente es adicional a otros mecanismos eficientizando la reducción.

Formación de biofilm, producción de EPS y actividad antioxidante

La formación de biofilms es una propiedad involucrada en la colonización y ha sido considerada como una ventaja selectiva que permite a la bacteria interactuar directamente con el huésped además de contribuir a la sobrevivencia de la bacteria en el tracto gastrointestinal. De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, todas las cepas fueron identificadas como moderadamente formadoras de biofilms así como productoras de EPS. Los EPS pueden estar involucrados en la formación de biofilms (Lebeer *et al*., 2007) y tanto la cantidad como la composición estructural de los EPS pueden jugar un papel importante en sus propiedades (Vu *et al*., 2009). Las cepas de *L. plantarum* 601, 924 y 932 presentaron rendimientos de EPS superiores a 1 g/l, *L. plantarum* L009, *L. paraplantarum* 936 y *L. paraplantarum* 937 presentaron rendimientos de 0.549, 0.686 y 0.570 g/l, respectivamente, los cuales son similares a los reportados por otros estudios (Midik *et al*., 2020). La producción de EPS es cepa específica y puede ser influida por la fuente de carbono (Suryawanshi *et al*., 2019) además, tanto los nutrientes como los suplementos contenidos en el medio MRS podrían influir en una sobreestimación de EPS (Pintado *et al*., 2020). En este trabajo se utilizó el medio MRS; y todas las cepas se sometieron a las mismas condiciones lo cual permite hacer la comparación respecto a los rendimientos de EPS obtenidos independientemente del medio de cultivo, por lo que se pudo apreciar que, a nivel de especie, *L.*

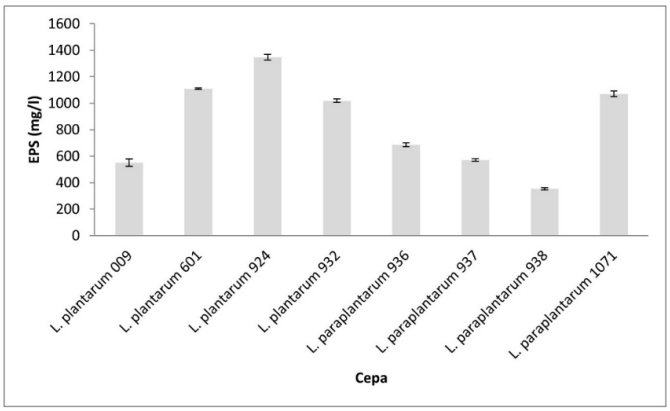


Figura 2. EPS recuperados del sobrenadante de cada uno de los cultivos de las cepas de Lactobacillus. La cantidad de EPS se determinó mediante la cuantificación de carbohidratos totales por el método Antrona-ácido sulfúrico. El rendimiento es expresado en mg/l. los resultados se reportan como media y desviación estándar (n =3)

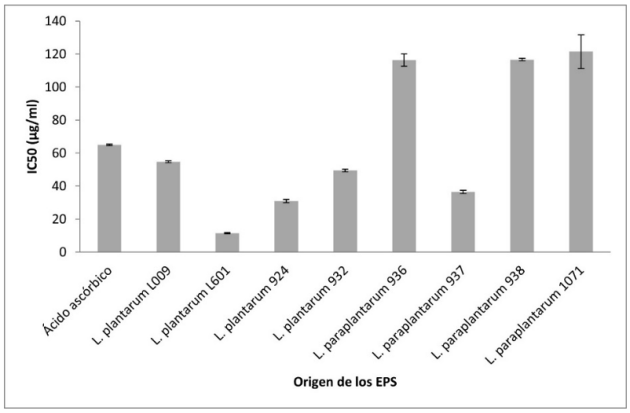


Figura 3. Valores de IC_{50} para cada uno de los EPS obtenidos de las cepas de Lactobacillus. El IC_{50} es la concentración efectiva (µg/ml) a la cual el 50% de los radicales DPPH son inhibidos. Cada valor se expresa como media y desviación estándar (n=3)

plantarum produjo el doble de EPS que *L. paraplantarum* (Figura 2). Finalmente, la actividad antioxidante que presentaron los EPS recuperados de las cuatro cepas de *L. plantarum* fue superior a la del ácido ascórbico, como se observa en la figura 3, la concentración de ácido ascórbico necesaria para la IC_{50} fue de 65 µg/ml mientras que para los EPS de *L. plantarum* L601, que presentaron la mayor actividad antioxidante se requirieron 11.5 µg/ml para la IC_{50}, esto es 5.6 veces menos que la concentración del ácido ascórbico (Figura 3). La cepa de *L plantarum* L601, fue una de las mejores productoras de EPS; y estos a su vez presentaron la mayor actividad antioxidante, sin embargo, fue la menos eficiente en la reducción de colesterol y la única que no presentó actividad de HSB.

CONCLUSIONES

A nivel de especie, las cepas de *L. plantarum* resultaron ser mejores que las de *L. paraplantarum* para la mayoría de las propiedades y funciones analizadas, excepto la capacidad reductora de colesterol. Así mismo, cabe mencionar que la cepa de *L. plantarum* 924 podría ser una potencial candidata para ser utilizada como probiótico con efectos reductores de colesterol y propiedades antioxidantes.

REFERENCIAS

- Adimpong DB, Nielsen DS, Sorensen KI, et al. Genotypic characterization and safety assessment of lactic acid bacteria from indigenous African fermented food products. BMC Microbiology. 2012; 12: 75
- Belviso S, Giordano M, Dolci P, et al. In vitro cholesterol-lowering activity of Lactobacillus plantarum and Lactobacillus paracasei strains isolated from the Italian Castelmagno PDO cheese. Dairy Science & Technology. 2009; 89: 169-176

- Campedelli I, Mathur H, Salvetti E, et al. Genus-Wide assessment of antibiotic resistance in Lactobacillus spp. Applied and Environmental Microbiology. 2018; 13: e01738-18
- Chou LS, Weiner B. Isolation and characterization of acid- and bile-tolerant isolates from strains of Lactobacillus acidophilus. Journal of Dairy Science. 1999; 82: 23-31
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance, CLSI. standards for antimicribial susceptibility testing; M100-s21. Wayne, PA, USA. 2011
- Curk MC, Hubert JC, Bringel F. Lactobacillus paraplantarum sp. nov., a new species related to Lactobacillus plantarum. International Journal of Systematic Bacteriology. 1996; 46: 595-598
- Darwish SF, Asfour HAE. Investigation of biofilm forming ability in Staphylococci causing bovine mastitis using phenotypic and genotypic assays. Scientific World Journal. 2013; 2: 378492
- Devi SM, Halami PM. Genetic Variation of pln Loci Among Probiotic Lactobacillus plantarum Group Strains with Antioxidant and Cholesterol-Lowering Ability. Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2019; 11: 11-22
- Duenas M, Munduate A, Perea A, et al. Exopolysaccharide production by Pediococcus damnosus 2.6 in a semidefined medium under different growth conditions. International Journal of Food Microbiology. 2003; 87: 113-120
- Florez AB, Ladero V, Alvarez-Martin P, et al. Acquired macrolide resistance in the human intestinal strain Lactobacillus rhamnosus E41 associated with a transition mutation in 23S rRNA genes. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; 30: 341-344
- Fuentes MC, Lajo T, Carrion JM, et al. Cholesterol-lowering efficacy of Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529 in hypercholesterolemic adults. British Journal Nutrition. 2013; 109: 1866-1872
- Ge Q, Yang B, Liu R, et al. Antioxidant activity of Lactobacillus plantarum NJAU-01 in an animal model of aging. BMC Microbiology. 2021; 21: 182
- Gu RX, Yang ZQ, Li ZH, et al. Probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from stool samples of longevous people in regions of Hotan, Xinjiang and Bama, Guangxi, China. Anaerobe. 2008; 14: 313-317
- Kodali VP, Sen R. Antioxidant and free radical scavenging activities of an exopolysaccharide from a probiotic bacterium. Biotechnology Journal. 2008; 3: 245-251
- Kumar A, Kumar R, Ghosh M, et al. Modeling in vitro cholesterol reduction in relation to growth of probiotic Lactobacillus casei, Microbiology and Immunology. 2013; 57: 100-110
- Lebeer S, Verhoeven TL, Velez MP, et al. Impact of environmental and genetic factors on Biofilm formation by the Probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG. Applied and Environmental Microbiology. 2007; 73: 6768-6775
- Lin X, Xia Y, Wang G, et al. Lactobacillus plantarum AR501 Alleviates the Oxidative Stress of D-Galactose-Induced Aging Mice Liver by Upregulation of Nrf2-Mediated Antioxidant Enzyme Expression. Journal Food Protection. 2018; 83: 1990-1998
- Liong MT, Shah NP. Bile salt deconjugation ability, bile salt hydrolase activity and cholesterol co-precipitation ability of lactobacilli strains. International Dairy Journal. 2005; 15: 391-398
- Liu C, Liu Q, Jiang B. Acid and bile tolerance and cholesterol reduction ability of Lactobacillus paraplantarum. Wei Sheng Wu Xue Bao. 2009; 49: 1176-1179
- Lye HS, Rahmat-Ali GR, Liong MT. Mechanisms of cholesterol removal by lactobacilli under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. International Dairy Journal. 2010; 20: 169-175
- Midik F, Tokatli M, Bagder ES, et al. Influence of different culture conditions on exopolysaccharide production by indigenous lactic acid bacteria isolated from pickles. Archives of Microbiology. 2020; 202: 875-885
- Nikolic M, Lopez P, Strahinic I, et al. Characterisation of the exopolysaccharide (EPS)-producing Lactobacillus paraplantarum BGCG11 and its non-EPS producing derivative strains as potential probiotics. International Journal Food Microbiology. 2012; 158: 155-162
- Parente E, Ciocia F, Ricciardi A, et al. Diversity of stress tolerance in Lactobacillus plantarum, Lactobacillus pentosus and Lactobacillus paraplantarum: A multivariate screening study. International Journal of Food Microbiology. 2010; 144: 270-279

- Paulo EM, Boffo EF, Branco A, et al. Production, extraction and characterization of exopolysaccharides produced by the native Leuconostoc pseudomesenteroides R2 strain. Anais da Academia Brasileira de Ciencias. 2012; 84: 405-507
- Pintado AIE, Ferreira JA, Gomes AMP, et al. Efficiency of purification methods on the recovery of exopolysaccharides from fermentation media. Carbohydrate Polymers. 2020; 231: 11573
- Ramasamy K, Abdullah N, Wong MC, et al. Bile salt deconjugation and cholesterol removal from media by Lactobacillus strains used as probiotics in chickens. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2010; 90: 65-69
- Ramos CL, Thorsen L, Schwan RF, et al. Strain-specific probiotics properties of Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum and Lactobacillus brevis isolates from Brazilian food products. Food Microbiology. 2013; 36: 22-29
- Ricciardi A, Parente E, Guidone A, et al. Genotypic diversity of stress response in Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paraplantarum and Lactobacillus pentosus. International Journal of Food Microbiology. 2012; 157: 278-285
- Sengul N, Aslim B, Ucar G, et al. Effects of exopolysaccharide-producing probiotic strains on experimental colitis in rats. Diseases of the colon & Rectum. 2006; 49: 250-258
- Shao YY, Zhang WY, Guo HL, et al. Comparative studies on antibiotic resistance in Lactobacillus casei and Lactobacillus plantarum. Food Control. 2015; 50: 250-258
- Slizova M, Nemcova R, Mad´ar M, et al. Analysis of biofilm formation by intestinal lactobacilli. Canadian Journal of Microbiology. 2015; 61: 437-446
- Son SH, Yang SJ, Jeon HL, et al. Antioxidant and immunostimulatory effect of potential probiotic Lactobacillus paraplantarum SC61 isolated from Korean traditional fermented food, jangajji. Microbial Pathogenesis. 2018; 125: 486-492
- Spyropoulos BG, Misiakos EP, Fotiadis C, et al. Antioxidant Properties of Probiotics and Their Protective Effects in the Pathogenesis of Radiation-Induced Enteritis and Colitis. Digestive Disease and Sciences. 2011; 56: 205-294
- Suryawanshi N, Naik S, Eswari JS. Extraction and optimization of exopolysaccharide from Lactobacillus sp. using response surface methodology and artificial neural networks. Preparative Biochemistry & Biotechnology. 2019; 49: 987-996
- Suzuki S, Yakabe T, Suganuma H, et al. Cell-bound exopolysaccharides of Lactobacillus brevis KB290: protective role and monosaccharide composition. Canadian Journal of Microbiology. 2013; 59: 549-555
- Todorov SD, Franco BD, Wiid IJ. In vitro study of beneficial properties and safety of lactic acid bacteria isolated from Portuguese fermented meat products. Beneficial Microbes. 2014; 5: 351-366
- Tsai CC, Lin PP, Hsieh YM, et al. Cholesterol-lowering potentials of lactic acid bacteria based on bile-salt hydrolase activity and effect of potent strains on cholesterol metabolism in vitro and in vivo. Scientific World Journal. 2014; 2014: 1-10
- Turchi B, Mancini S, Fratini F, et al. Preliminary evaluation of probiotic potential of Lactobacillus plantarum strains isolated from Italian food products. World Journal Microbiology Biotechnology. 2013; 29: 1913-2922
- Vu B, Chen M, Crawford RJ, et al. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation. Molecules. 2009; 14: 2535-2554
- Wang G, Huang W, Xia Y, et al. Cholesterol-lowering potentials of Lactobacillus strain overexpression of bile salt hydrolase on high cholesterol diet-induced hypercholesterolemic mice. Food & Function. 2019¸10: 1684-1695
- Wang J, Zhang H, Chen X, et al. Selection of potential probiotic lactobacilli for cholesterol-lowering properties and their effect on cholesterol metabolism in rats fed a high-lipid diet. Journal of Dairy Science. 2012; 95: 1645-1654
- Zhang Q, Song X, Sun W, et al. Evaluation and Application of Different Cholesterol-Lowering Lactic Acid Bacteria as Potential Meat Starters. Journal Food Protectio, 2021; 84: 63-72
- Zheng ZY, Cao FW, Wang WJ, et al. Probiotic characteristics of Lactobacillus plantarum E680 and its effect on Hypercholesterolemic mice. BMC Microbiology. 2020; 20: 1-9

El Microbioma en la coyuntura entre la salud y la enfermedad

The Microbiome in the intersection between health and disease

[1]Elizalde Rodríguez Itzel, [1]Hernández H Dianareli, [1*]Silva-Herzog Eugenia

[1]Unidad de Vinculación Científica de la Facultad de Medicina, UNAM en el Instituto Nacional de Medicina Genómica.
INMEGEN Periférico Sur No. 4809,
Col. Arenal Tepepan, Delegación Tlalpan, Ciudad de México. C.P. 14610

***Email:** esilvaherzog@inmegen.gob.mx

RESUMEN

El ser humano está compuesto tanto de células humanas como de miles de microorganismos que lo cohabitan. Este conjunto de microorganismos o microbiota existe en una proporción de alrededor de 1 a 1 con las células humanas; esto es somos mitad bacterias y mitad humano. Si bien, los seres humanos vivimos en simbiosis con múltiples microorganismos presentes en los diferentes sitios anatómicos (piel, boca, intestinos, pulmón, colon, etc), la microbiota que reside en nuestro cuerpo se diferencia según su comportamiento en comensales, mutualistas y patógenos. La composición de la microbiota es heterogénea y dependiente del sitio anatómico. En los últimos años el análisis de la microbiota se ha centrado en comprender la relación de la microbiota y las interacciones con su hospedero. La comunidad microbiana más rica y diversa, se encuentra en el tracto digestivo, donde participa en la digestión de la comida, extracción de nutrimentos, el mantenimiento del sistema inmune y regulación del metabolismo e inclusive el estado de ánimo. El microbioma gastrointestinal es una red de ecosistemas interrelacionados funcionando juntos. Alteraciones en esta diversidad, ya sea por antibióticos, cambio de dieta, estrés o infecciones virales, puede resultar en el establecimiento de especies invasivas y el desequilibrio en el ecosistema. Aunque el estudio del microbioma gastrointestinal es el más estudiado, los microbiomas de todo el cuerpo estan involucrados en el funcionamiento habitual del cuerpo, desde el tracto respiratorio, la piel o el tracto vaginal y urinario. Esto es, el microbioma es parte fundamental del balance entre la salud y la enfermedad. Es fundamental sumarnos a este campo de estudio, para comprender las interacciones de la microbiota y establecer relaciones causales o correlaciones, el curso de evolución y eventualmente el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para muchas de las enfermedades del ser humano y así como de otros seres vivos.

Palabras Clave: Microbioma, salud, enfermedad, bacterias

ABSTRACT

The human microbiome includes thousands of microorganisms that coinhabit the human body. These conglomerate of microorganisms are collectively called microbiome, and exist roughly in a proportion of 1 to 1 with human host cells, which implies that we are half microbe half human. Humans and other multicellular organisms live in symbiosis with multiple microorganisms present in different anatomical sites including: skin, mouth, intestinal tract, lung, vagina, etc. The composition of these resident microbiomes is heterogeneous and depends on the specific characteristics of the anatomical site. Studies of the last decade have centered on the analysis of the interaction between the microbiome and its host; they demonstrated that these microbial communities have a central role in the balance between health and disease. The richer and more diverse microbial community is found in the gastrointestinal tract, where it participates in food digestion, nutriment extraction, development of the immune system, metabolism and even mood regulation. The microbiome is an intricate network of microbial communities working together. Alterations of these interactions, by antibiotics, stress, change in diet, or viral infections, allow the overgrowth or establishment of invasive species and promote disease. Although the intestinal microbiome is the most studied in the human body, there are microbial communities in all the body that aid in its normal function. It is key to understand the interactions between microbiome and disease to be able to develop new therapeutic and preventive strategies for disease.

Key Words: Microbiome, health, disease, bacteria

INTRODUCCIÓN

El concepto de enfermedad e incluso de salud, ha ido variando a lo largo de la historia de la humanidad. En el siglo XIX Louis Pasteur y Robert Koch establecieron la 'Teoría de los Gérmenes' o 'Teoría Microbiana de la Enfermedad', que atribuye la causa de las enfermedades infecciosas a la presencia de un microorganismo patógeno y no al "miasma" o aire fétido común en épocas previas al drenaje, agua corriente y otras medidas de salud pública. Posteriormente con la llegada y popularización de la biología molecular y la genómica, se han incorporado características moleculares a las enfermedades, lo cual desarrollo la 'Teoría Molecular de la Enfermedad' que explica ciertas enfermedades como la anemia falciforme o la fibrosis quística (FQ) en términos de un defecto molecular.

Recientemente este enfoque ha sido complementado por una visión más integral del cuerpo humano y su medio ambiente en lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llamado Una Salud, que integra la salud del hombre, los animales y el medio ambiente en un solo ideal de salud. Así mismo, la secuenciación de nueva generación ha demostrado que el cuerpo humano incluye microorganismos comensales o microbiota y que estos son fundamentales para la salud del individuo. Estas técnicas independientes del cultivo han resaltado la importancia de la microbiota en el balance entre salud y enfermedad, e impulsado nuevos campos de investigación como la del microbioma, la metagenómica y la metabolómica enfocados a la salud. Estas técnicas se basan en la extracción y secuenciación de ácidos nucleicos y de los metabolitos del sitio o patología de estudio con su posterior análisis bioinformático asociado a los datos clínicos.

En particular la secuenciación del gen de la subunidad 16S del ARN ribosomal, en combinación con diversas herramientas bioinformáticas, ha permitido la identificación y caracterización taxonómica de las bacterias a nivel género, e incluso, en algunos casos de especie. La subunidad 16S del ARN ribosomal es considerada como la diana universal para la identificación taxonómica de bacterias, ya que establece relaciones filogenéticas entre estos organismos, así como la identificación de nuevos organismos comensales o patógenos que han sido clave para el estudio del microbioma humano (Rodicio MR,et al 2004).

La investigación del microbioma humano mediante secuenciación masiva se inició a través de dos grandes proyectos, el "Proyecto MetaHit" (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) de la Unión Europea y el "Human Microbiome Project" (HMP) de Estados Unidos. Este último formalizó el estudio del microbioma en el contexto de salud y enfermedad centrándose en caracterizar las comunidades microbianas en diferentes sitios del cuerpo humano: conductos nasales, cavidad oral, piel, tracto gastrointestinal y tracto urogenital. Recientemente se ha propuesto que el microbioma juega un papel esencial en el funcionamiento del organismo no solo a través de su participación en las funciones metabólicas sino también por su comunicación con el sistema nervioso, el sistema hormonal, el sistema inmune, así como entre los diferentes microbiomas del cuerpo. En conjunto todas estas interacciones determinan el balance entre la salud y la enfermedad del hospedero.

De esta forma, el objetivo de este artículo es exponer las características de la microbiota y sus interacciones para así comprender su papel en los procesos de salud-enfermedad.

Microbioma y Microbiota

El concepto de microbioma fue sugerido por primera vez por Whipps y colaboradores en 1988 basado en estudios de enfermedades en plantas; ellos definieron al microbioma como la comunidad de microorganismos vivos presentes en un hospedero: bacterias, arqueas, hongos, protozoarios y virus, junto con su "escenario de actividad" es decir, los metabolitos, moléculas de señalización y elementos estructurales producidos por los microorganismos como por su hospedero. De esta forma en el cuerpo humano, el microbioma es el ecosistema interno constituido por las células humanas y los microorganismos que en él conviven. Se estima que más de 10^{14} microorganismos coexisten en el cuerpo humano, los cuales generalmente no son perjudiciales, sino parte de la fisiología normal del organismo. Al conjunto de estos microorganismos se le conoce como microbiota, y al conjunto de sus genes como metagenoma (ver Tabla 1).

De esta manera, tanto la microbiota como el metagenoma pueden modular las funciones y capacidades metabólicas e inmunológicas del hospedero (Hernández y Bobadilla, 2017). La microbiota del tracto gastrointestinal, ayuda en la digestión de fibra y de nutimentos. Estudios con voluntarios sanos (ver abajo Microbiota Gastrointestinal)

REMDIS Vol. 2, No. 14. Octubre 2021 ISSN: 2594-1445

Tabla 1. Conceptos

Concepto	Definición
Microbiota	Comunidad de microorganismos en un hábitat especifico
Microbioma	Microbiota y su función en dicho entorno.
Metagenoma	Conjunto total de genes de la comunidad de microorganismos
Transcriptoma	Conjunto de genes expresados en la comunidad de microorganismos

y en modelos animales, se ha demostrado que la presencia de una microbiota intestinal sana influye en la infiltración linfocítica en los tumores y por ende la respuesta inmune (Álvarez, J., y col (2021). Las interacciones entre la microbiota y el sistema inmune no solo se limitan al tracto gastrointestinal, sino también la microbiota residente de otros órganos y sistemas, como es el caso del tracto respiratorio y las enfermedades relacionadas con el mismo. La microbiota de la mucosa respiratoria "entrena" al sistema inmune identificando microrganismos comensales y regulando la adhesión, y colonización microbiana (Dickson y col 2016). Por otro lado, se ha demostrado que el desarrollo de asma guarda una estrecha relación con la microbiota pulmonar. Los factores ambientales como el vivir en zonas rurales vs urbanas, mascotas, hermano/as, la dieta, el uso de medicamentos, la lactancia entre otros, alteran la microbiota respiratoria. Esta disbiosis pulmonar, caracterizada por un aumento de Proteobacterias Firmicutes y Actinobacter, puede resultar en un aumento de la inflamación pulmonar y la disfunción inmune que contribuye al desarrollo del asma alérgica (Camacho et al., 2021).

El microbioma es dinámico

El microbioma es un sistema dinámico que ha evolucionado con la especie humana y que sigue evolucionando durante la vida de cada individuo. Su composición depende de la vía de nacimiento (vaginal o cesárea), el tipo de alimentación durante y después de la lactancia (leche materna o fórmula, alto en fibra o en grasas), así como de otros factores como género, hábitos de higiene, uso de medicamentos incluyendo antibióticos, índice de masa corporal, nivel de actividad física, además del lugar geográfico donde se habita (nivel del mar o cima de las montañas, zona urbana o rural etc.). El nacimiento es el primer escenario de exposición a las bacterias y es aquí donde comienza a hacerse una distinción entre las bacterias que predominan en el neonato. Por ejemplo, la microbiota intestinal de los niños que nacen por cesárea tiene mayor proporción de especies como *Bacteroides spp, Escherichia-Shigella* y *Clostridium difficile*; en cambio los niños nacidos por parto vaginal, los géneros dominantes son *Bifidobacterium, Clostridium* y *Bacteroides*. Diversos estudios han demostrado que la presencia de bacterias presentes en recién nacidos es similar a las que posee la madre. Sin embargo, también han demostrado la variación de las poblaciones bacterianas a lo largo de la vida, sugiriendo una modulación de la microbiota en el transcurso del tiempo.

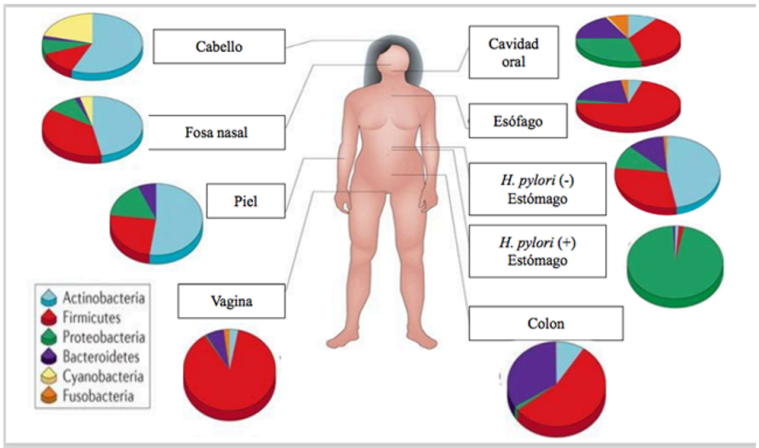


Figura 1. Diferencias en la composición del microbioma por sitio anatómico. Imagen modificada de Wang y col 2017 "The human microbiome: at the interface of health and disease".

Tabla 2. Funciones de la Microbiota

FUNCIONES DE LA MICROBIOTA		ENFERMEDADES RELACIONADAS
Microbiota Gastrointestinal	Digestión de alimentos como xiloglucanos presentes en los vegetales	Obesidad Diabetes tipo 2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal Cáncer colorectal
	Producción de ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y ácidos butíricos)	
	Síntesis de vitaminas (K, B2, B12).	
	Estimulación del sistema inmune.	
	Protección ante la colonización de patógenos.	
Eje intestino-microbiota-cerebro	Función cognitiva	Autismo Depresión Parkinson Alzheimer
	Estado de animo	
	Estimulación hormonal	
Microbiota Respiratoria	Inmunidad Pulmonar Protección de colonización de patógenos	EPOC Asma Fibrosis Quística COVID-19

Por otra parte, el microbioma de los distintos sitios anatómicos, varía de acuerdo a las condiciones fisicoquímicas particulares de cada nicho, como la temperatura, concentración de oxígeno, disponibilidad de nutrientes, pH, etc. Estas condiciones favorecen el desarrollo de comunidades microbianas específicas a cada nicho: oral, gastrointestinal, piel, nasal, vaginal, tracto respiratorio etc. A nivel de phylum se pueden observar estas diferencias; por ejemplo, la microbiota oral está caracterizada por una prevalencia de Firmicutes y Proteobacterias con un menor representación de Bacteroidetes, Actinobacteria y Fusobacterium; la microbiota nasal está compuesta principalmente por los phylum Actinobacteria y Firmicutes, mientras que la microbiota vaginal por Firmicutes y la estomacal por la Proteobacteria *Helicobacter pylori* (ver Figura 1).

El estudio del microbioma, se rige por conceptos ecológicos, ya que el foco del estudio no es el microorganismo como individuo sino la comunidad. Estos conceptos incluyen simbiosis y antagonismos; estabilidad y resiliencia; extinción y perturbaciones, todos los cuales impactan el balance entre salud y enfermedad. Las relaciones simbióticas son interacciones positivas, es decir, ambas especies involucradas obtienen ganancias (mutualismo), como pueden ser nutrientes, hábitat; o el beneficio de una no afecta a las otras especies (comensalismo). La resiliencia es la capacidad de la comunidad de regresar a un estado funcional inicial después de una perturbación y las extinciones pueden suceder después de tratamientos prolongados de antibióticos que resultan en una disbiosis que solo se recupera al restablecer el microbioma.

Funciones del microbioma

La microbiota es parte integral del funcionamiento del cuerpo (ver Tabla 2). Dentro de las funciones principales se encuentran la digestión, la producción de vitaminas (K, B12, Biotina, ácido fólico y pantoténico), síntesis de aminoácidos a partir de amoniaco o urea, detoxificación de xenobióticos, regulación de metabolismo; por otro lado es parte integral de la prevención de colonización de microorganismos patógenos, como barrera a microorganismos oportunistas, así como por la eliminación de nichos accesibles a patógenos o secreción de inhibidores ; y de la "educación" o entrenamiento del sistema inmune innato y adaptativo local y sistémico (Moreno del Castillo et al., 2018).

Microbiota gastrointestinal

El microbioma gastrointestinal (GI) es la comunidad de microorganismos residentes del tubo digestivo, y fue uno de los espacios inicialmente estudiados, dada su abundancia y fácil acceso. La muestra de estudio es la materia fecal, que está compuesta por cerca de 50% de bacterias.

El tracto gastrointestinal es uno de los hábitats más diversos en el cuerpo humano, posee características como temperatura, pH, oxígeno y disponibilidad de nutrientes que permite el establecimiento de numerosas bacterias en distintos nichos específicos. La concentración de bacterias incrementa conforme se "avanza" en el tracto gastrointestinal, esto es el estómago y el duodeno proximal contienen cerca de 10^1 o 10^2 bacterias /g, mientras que el colón llega a tener 10^{12} bacterias por gramo. Es interesante recalcar que alrededor de un tercio de la microbiota del tracto gastrointestinal es común en la mayoría de la población, aunque existe una proporción de microorganismos determinados por geografía y dieta.

La microbiota gastrointestinal lleva a cabo funciones relacionadas con la salud como mejorar la digestión y estimular el sistema inmune. En particular, la fermentación de fibra dietética produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el acetato, propionato y butirato, que intervienen en la regulación de la motilidad del intestino, la inmunomodulación, inflamación, homeostasis de la glucosa y la recolección de energía. El papel de los AGCC en la comunicación entre el intestino y otros tejidos y sistemas es un tema de investigación actual.

La microbiota gastrointestinal en su conjunto está dominada principalmente por los phyla Bacteroidetes y Firmicutes y en menor proporción Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Cyanobacteria, Actinobacteria y Spirochaetes. Sin embargo, no solo la concentración sino su composición varía a lo largo del sistema digestivo, debido a las diferentes condiciones fisicoquímicas. Por ejemplo, el estómago presenta un ambiente ácido (pH 2), por ello no hay gran diversidad de bacterias, solo aquellas que son aerobias y resistentes a la acidez, como *Helicobacter pylori*. En el intestino delgado donde hay una menor concentración de oxígeno y un pH mayor (pH 4), predominan los géneros bacterianos aerobios como estreptococos y lactobacilos; conforme nos alejamos del estómago, el ambiente se torna anaerobio y de pH neutro, con lo cual incrementa la concentración y la diversidad bacteriana.

El desequilibrio entre las distintas especies de la microbiota o en su relación con el hospedero se conoce como disbiosis. Esta disbiosis puede ser resultado de la enfermedad o contribuir a su establecimiento, esto a través de tres formas principales:

1) "Ganancia de función", es decir la adquisición de patógenos y sus funciones que da como resultado un crecimiento desbordado de los mismos que puede derivar en una inflamación crónica. Este tipo de disbiosis es característica de enfermedades infecciosas como cólera o neumonía por estreptococo;

2) "Pérdida de función", en esta las bacterias protectoras y/o sus funciones son suprimidas o eliminadas resultando en el establecimiento de la enfermedad. Esta disbiosis se asocia con enfermedades crónicas como Enfermedad Intestinal Inflamatoria (EII), obesidad, o asma (Wilkins, L.J., et al 2019);

3) "Combinación de ambas", es decir la eliminación de microorganismos "protectores" y el sobre crecimiento de patógenos. Este tipo de disbiosis es común en la infección por *Clostridium difficile* recurrente, en exacerbaciones de Fibrosis Quística (FQ) y en infecciones secundarias después de infecciones virales.

Como mencionamos anteriormente, una de las funciones más importantes de la microbiota gastrointestinal es la modulación de la respuesta inmune. Estudios en pacientes con diversas patologías tanto infecciosas como no infecciosas han observado diferencias en la composición de la microbiota entre individuos sanos y enfermos. Individuos con Síndrome de Intestino Irritable, tienen una reducción de especies del phylum *Firmicutes*, en particular especies con actividad anti-inflamatoria como *Faecalibacterium prausnitzii*, y un incremento en especies de Bacteroidetes, como *Bacteroides fragilis* y de patógenos oportunistas como las Proteobacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* que provocan la inflamación de la mucosa intestinal.

El uso excesivo de antibióticos se ha correlacionado con el incremento de infecciones por *Clostridium difficile* como resultado de la disbiosis reflejada en la reducción del número de especies y diversidad en la comunidad microbiana. Estos pacientes muestran una disminución de las especies nucleares de la microbiota incluyendo especies como *Alistipes* y *Bilophila* que compiten con

C. difficile por el mismo nicho ecológico y en condiciones normales no le permiten establecerse. Una de las terapias más exitosas en el tratamiento de *C. difficile* es el trasplante fecal, que restaura la microbiota residente y combate "naturalmente" a *C. difficile*. Existen también, ejemplos que relacionan la microbiota con enfermedades crónicas como cáncer, alergias, e incluso enfermedades mentales

Eje intestino-microbiota-cerebro

A pesar de que la microbiota GI reside en el tracto digestivo, tiene efectos sistémicos incluyendo modulación del sistema inmune y la relación intestino-cerebro. El "eje intestino-microbiota-cerebro", se refiere a la red de conexiones de múltiples sistemas biológicos (sistema nervioso entérico, autonómico, neuroendocrino, neuroinmune y nervioso central) que permite comunicación bidireccional entre el microbioma intestinal y el cerebro.

Esta interacción fue propuesta desde el siglo XIX; "lo siento en el estómago", "corazonada" o "mariposas en el estómago", son remanentes de estas ideas. En los últimos años se ha estudiado esta interacción con más rigor y se han encontrado alteraciones en la microbiota durante episodios de ansiedad, autismo, encefalopatía hepática, y otros trastornos mentales. En particular se encontró asociación entre ansiedad y depresión con una disminución de especies productoras de AGCC como *Faecalibacterium spp* o *Coprococcus* y el incremento en especies asociadas con inflamación como *Enterobacteriales, Desulfovibrio,* etc. Otros estudios han demostrado que los AGCC modifican la expresión genética de neurotransmisores, lo cual se puede traducir en cambios psiquiátricos o de comportamiento.

Es importante recalcar que esta es una comunicación bidireccional, la microbiota gastrointestinal modifica el comportamiento y el comportamiento modifica la microbiota gastrointestinal.

CONCLUSIONES

Los seres humanos y la mayoría de los eucariontes complejos, somos mitad microbios y mitad humanos. La microbiota es parte esencial del ser humano y de cómo funciona. La microbiota tiene un papel fundamental en el entrenamiento del sistema inmune, el metabolismo y en nuestro comportamiento. El desbalance de estas comunidades microbianas resulta en enfermedades que a su vez conllevan a un desbalance de la microbiota y el hospedero. La manipulación de la microbiota es una terapia alternativa de varias enfermedades incluyendo la diabetes, obesidad así como infecciones gastrointestinales o respiratorias.

REFERENCIAS

- Alvarez, J., Fernandez Real, J. M., Guarner, F., Guelmonde Fernandez, M., Rodriguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz Herranz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. Gastroenterologia y Hepatologia , 44(7), 519–535.
- Andreo-Martínez, P., García-Martínez, N., & Sánchez-Samper, E. P. (2017). La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Discapacidad Clinica y Neurociencias, 4(2), 52–58.
- Camacho, J. H., Rusinky Pinilla, L., Salazar Peña, D., Sanabria Dueñas, S., Rojas Carvajal, D., Burbano Castillo, N., Ruiz Peña, R., Palacino Saenz, I., Martínez Quesada, S., García Salazar, A., & Abdala Galvis, N. (2020). Microbiota intestinal en pediatría. Revista Repertorio De Medicina y Cirugía, 2–9. https://doi.org/10.31260/repertmedcir.01217372.1100
- Cullen, C. M., Aneja, K. K., Beyhan, S., Cho, C. E., Woloszynek, S., Convertino, M., McCoy, S. J., Zhang, Y., Anderson, M. Z., Alvarez-Ponce, D., Smirnova, E., Karstens, L., Dorrestein, P. C., Li, H., Sen Gupta, A., Cheung, K., Powers, J. G., Zhao, Z., & Rosen, G. L. (2020). Emerging priorities for microbiome research. Frontiers in Microbiology, 11. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00136
- Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Martinez, F. J., & Huffnagle, G. B. (2016). The microbiome and the respiratory tract. Annual Review of Physiology, 78(1), 481–504. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238
- Krishnan, K., Chen, T., & Paster, B. J. (2016). A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. Oral Diseases, 23(3), 276–286. https://doi.org/10.1111/odi.12509
- Maestre, M. E., & Díaz, E. G. (2021). Papel de la microbiota intestinal en la inmunidad. Revista De Ciencias De La Universidad Pablo De Olavide, 41(7), 7.

- Moreno del Castillo , M. C., Valladares-Garcia, J., & Halabe-Cherem, J. (2018). Microbioma humano. Revista De La Facultad De Medicina (Mexico), 61(6), 7–19.
- Rodicio, M. R., & Mendoza, M. C. (2004). Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin, 22(4), 238–245.
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. Engineering, 3(1), 71–82. https://doi.org/10.1016/j.eng.2017.01.008
- Wilkins, L. J., Monga, M., & Miller, A. W. (2019). Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. Scientific Reports, 9(1). https://doi.org/10.1038/s41598-019-49452-y
- Zamudio-Vázquez, V. P., Ramírez-Mayans, J. A., Toro-Monjaraz, E. M., Cervantes-Bustamante, R., Zárate-Mondragón, F., Montijo-Barrios, E., Cadena-León, J. F., & Cázares-Mendez, J. M. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. . Acta Pediatr Mex, 38(1), 49–62.

Cuerpo académico UJE- CA- 134 Química y Tecnología de Productos Alimenticios LGAC: Tecnología de Alimentos y sus biocomponentes		
Nombre proyecto	**Investigador responsable**	
Contenido de licopeno en tomate orgánico y con fertilización química.	Guadalupe Candelas Cadillo	
PROPIEDADES FUNCIONALES Y DE TEXTURA DE SÁBILA (*Aloe vera barbadensis* Miller) FRESCA Y PROCESADA.		
Extracción de biocomponentes de diferentes matrices alimentarias aplicando ultrasonido de potencia	José Rafael Minjares Fuentes	
Aplicación de ultrasonidos de potencia al gel de Aloe vera		
Efecto de la temperatura y la velocidad de alimentación del secado por aspersión en las propiedades funcionales, la concentración de aloemodina y aloína, la actividad antioxidante y el perfil de carbohidratos del jugo de gel de *Aloe barbadensis Miller*	Juan José Martínez García	
Construcción de un extractor sólido – líquido didáctico	Víctor Manuel Rodríguez González	
Textura, nivel de agrado y vida de anaquel de un mazapán de nuez (*Carya illinoinensis*) adicionado con diferentes concentraciones de inulina y leche en polvo	Juan Pablo Alemán Morán	

REMDIS Vol. 2, No. 14. Octubre 2021 ISSN: 2594-1445

Problema de propiedades coligativas

[1]Sierra Campos Erick y [1]Valdez Solana Mónica Andrea

[1]Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Articulo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: ericksier@gmail.com; valdezandyval@gmail.com

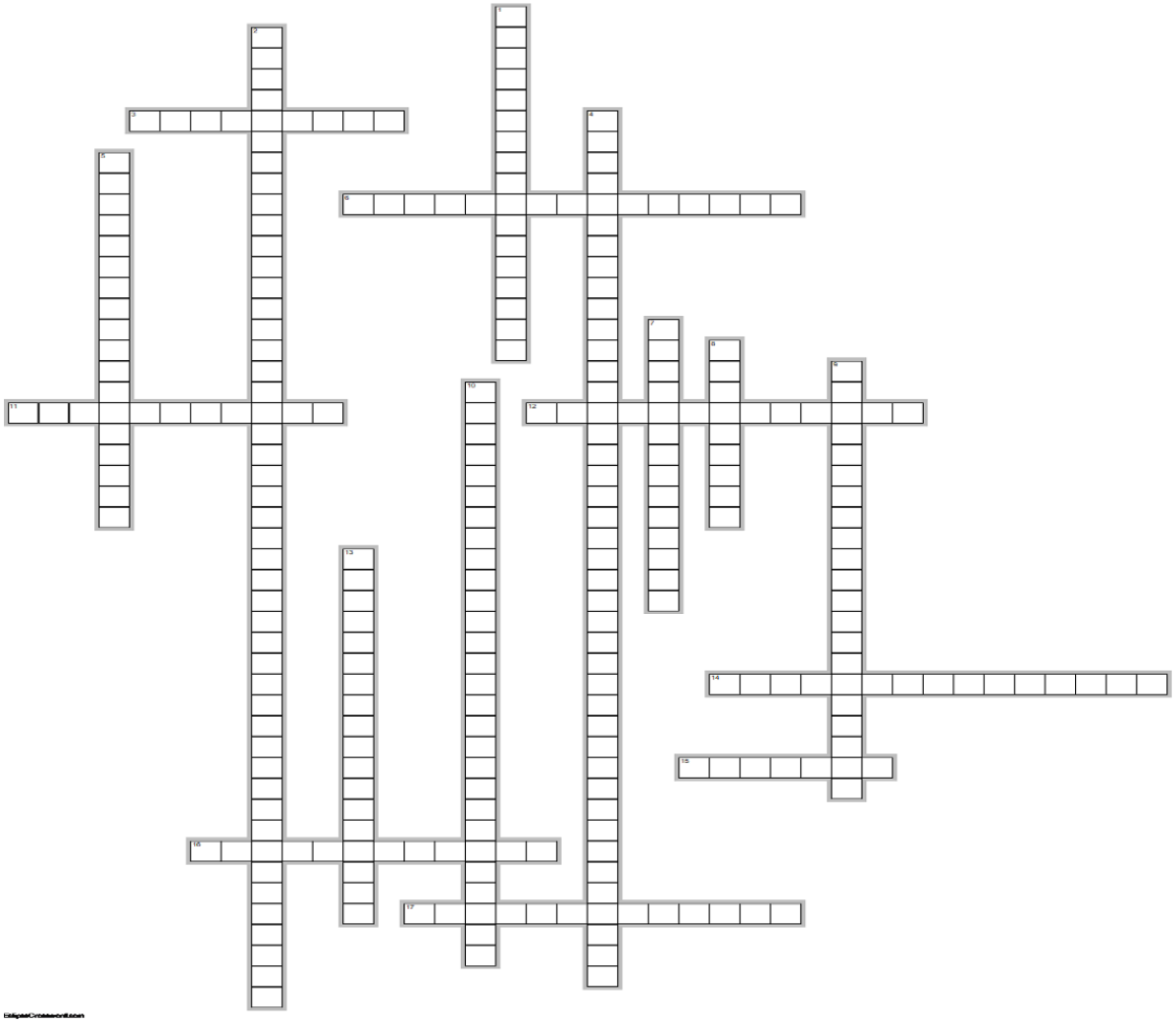
Una solución acuosa de un soluto no volátil tiene un punto de ebullición igual a 100.204°C. Determinar la molalidad de la solución.

Crucigrama de Control de Calidad

[1]Sierra Campos Erick y [1]Valdez Solana Mónica Andrea

[1]Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Articulo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: ericksier@gmail.com; valdezandyval@gmail.com



Horizontales

2. Proceso por el cual un externo autorizado verifica un proceso o servicio de acuerdo a requisitos especificados
6. Conformado por la planeación, el hacer, la verificación y la mejora continua
7. Se desarrollan en conjunto con el área de producción y se encuentran en el plan de inspección
8. Enfoque al cliente, liderazgo, compromiso con las personas, enfoque en los procesos, mejora continua, toma de decisiones basadas en evidencias, gestión de las relaciones.
11. Valores guía usados para controlar una etapa del proceso a fin de lograr una mayor eficiencia y eficacia
12. La normativa ISO 140001 ayuda a identificar, prevenir y controlar los impactos al medio ambiente que generan las actividades, servicios y productos que elaboran las organizaciones mediante un
13. Estadístico estadounidense asociado con el desarrollo y crecimiento de >Japón después de la segunda guerra mundial y autor de Out of crisis
16. Se maneja conforme primeras entradas primeras salidas (PEPS)
17. Grado en el que un producto o servicio cumple con las especificaciones de diseño o expectativas del cliente.

Verticales

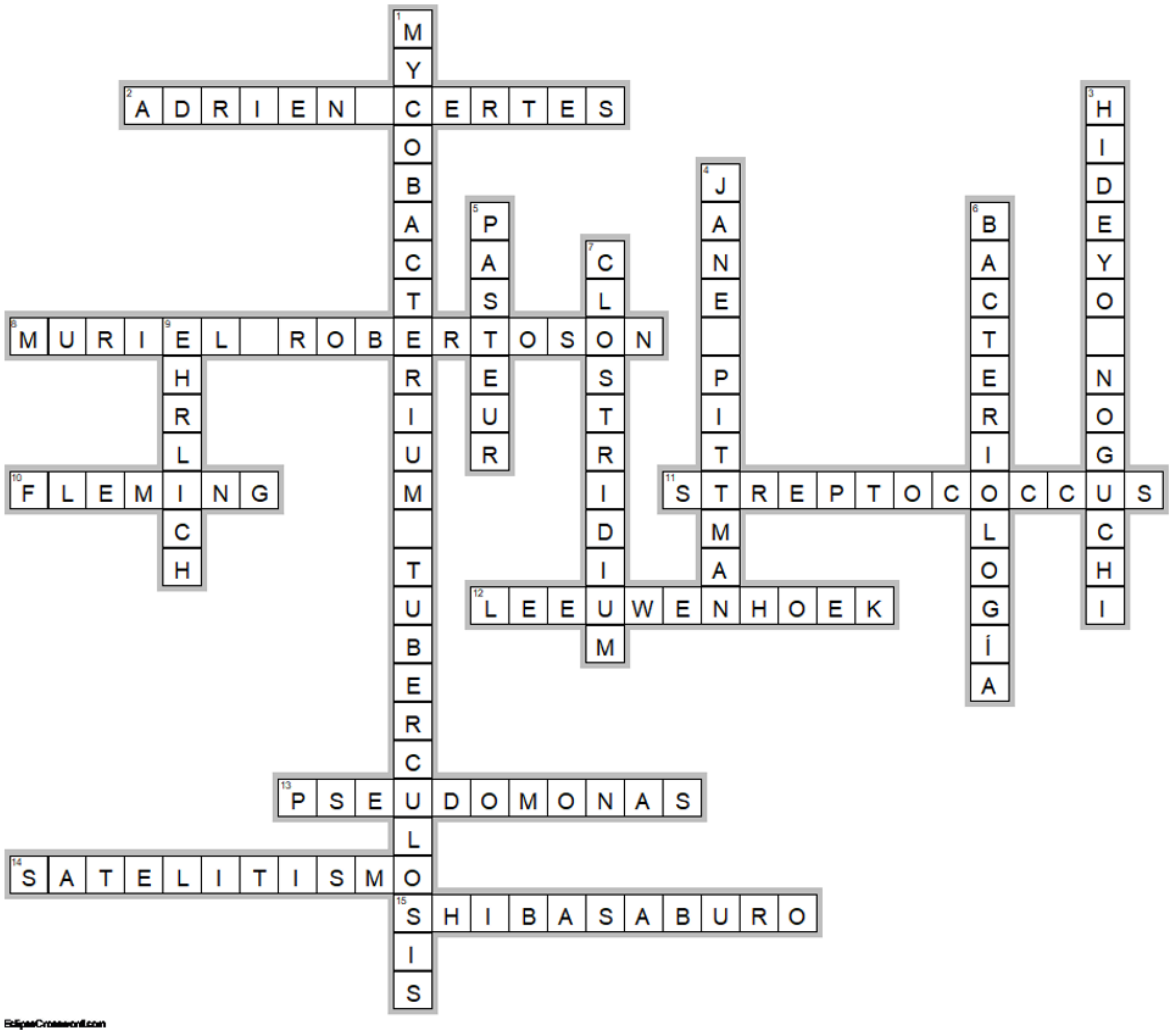
1. Las actividades se plasman en procedimientos e instructivos
3. Proceso de revisión y/o validación del cumplimiento de una actividad según lo planeado y las directrices establecidas
4. Padre y fundador del método Kaizen conocido como la mejora continua
5. Procedimiento por el cual un organismo autorizado otorga un reconocimiento formal de que un organismo, máquina o persona es competente para cumplir una tarea específica
9. Conjunto de mecanismos, acciones y herramientas utilizadas para detectar errores en el proceso de elaboración de un producto o en la prestación de un servicio
10. Proporciona los requisitos necesarios que deben cumplir los laboratorios de ensayo y calibración para armonizar los criterios de calidad.
14. Conjunto de normas que establecen estándares internacionales en la gestión de calidad.
15. Parámetros a evaluar en cada etapa a fin de medir su desempeño

Respuesta al Crucigrama de virología del número anterior

[1] Sierra Campos Erick y [1]Valdez Solana Mónica Andrea

[1]Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Articulo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: ericksier@gmail.com; valdezandyval@gmail.com



HORIZONTALES

2. Fundador de la microbiología marina
8. Realizó descubrimientos sobre el ciclo de vida de Trypanosoma
10. Descubridor del efecto de la penicilina en cultivos bacterianos
11. En Gram normalmente aparecen como cadenas largas de color morado. Su aislamiento requiere de sangre o medios enriquecidos con suero
12. Primero en observar las bacterias
13. Género de bacterias por cocos y bacilos Gram negativos considerados patógenos oportunistas de animales y plantas y en medios deficientes de hierro producen pigmentos difusibles como la piocianina
14. Fenómeno que se produce entre *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*
15. Descubridor del agente infeccioso de la peste bubónica

VERTICALES

1. Agente bacteriano causante de la tuberculosis
3. Bacteriólogo japonés descubridor del agente infeccioso de la neurosífilis
4. pionera en el desarrollo de vacunas contra fiebre tifoidea, cólera y tos ferina
5. Refutó la teoría de la generación espontánea
6. Rama de la biología que estudia la morfología, ecología, genética y bioquímica de las procariotas
7. Bacilos pleomórficos Gram positivos, esporógenos, anaerobios estrictos. En heridas mal cuidadas agente causal de la gangrena
9. Recibió el premio Nobel en 1908 por sus trabajos en la inmunología y por ser pionero en el uso de tintes y colorantes para detectar e identificar bacterias, así como el desarrollo del primer antibiótico a base de colorantes capaces de teñir y matar selectivamente bacterias

Respuesta al problema bioquímico del número anterior

[1] Sierra Campos Erick y [1]Valdez Solana Mónica Andrea

[1]Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Articulo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: ericksier@gmail.com; valdezandyval@gmail.com

Defina que es un hemograma, indique el significado clínico, ¿Cuál es la utilidad clínica?, ¿Cuáles pueden ser las causas de tener valores altos o bajos?

Un hemograma es un análisis de una muestra de sangre para cuantificar la cantidad de células (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), hemoglobina y plasma o suero. El recuento de células se obtiene a partir de un frotis de sangre. La información que aporta es de tipo semicuantitativa de los elementos celulares, y de forma cualitativa la morfología de ellos. Además permite visualizar el equilibrio entre la producción y destrucción de los elementos celulares de la sangre.

RECUENTO LEUCOCITARIO

Para el recuento de leucocitos se utiliza un reactivo que diluye la muestra de sangre y lisa los eritrocitos, pero no a los leucocitos. Su valor de referencia va de 4000-10000 x mm^3.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Un recuento bajo de los glóbulos blancos (leucopenia) puede ser provocado por una afección, como una enfermedad autoinmunitaria que destruye los glóbulos blancos, trastornos de la médula ósea o cáncer. Ciertos medicamentos también pueden disminuir el recuento de glóbulos blancos.

Si el recuento de glóbulos blancos es mayor que lo normal, podrías tener una infección o una inflamación. También podría indicar que tienes una enfermedad del sistema inmunitario o de la médula ósea. Un recuento alto de los glóbulos blancos también puede ser una reacción a un medicamento.

UTILIDAD CLÍNICA: Evaluación de infecciones agudas localizadas

RECUENTO PLAQUETARIO

Es el número de plaquetas que se encuentra en un milímetro cúbico de sangre. Tienen una función muy importante en el mecanismo de la coagulación y hemostasia, que resulta de la capacidad de adhesión y agregación de las plaquetas para taponar pequeñas rupturas de los vasos sanguíneos. Su valor de referencia va de 150-400000 x mm^3.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Un recuento de plaquetas inferior al normal (trombocitopenia) o mayor que el normal (trombocitosis) suele ser un signo de una enfermedad no diagnosticada, o puede ser un efecto secundario de un medicamento. Si el recuento de plaquetas está por fuera de los valores normales, probablemente se requieran análisis adicionales para diagnosticar la causa. Sin embargo algunas de las causas para plaquetas a¿en rango aumentado son: Hemorragias, anemia hemolítica, anemia ferropénica, tuberculosis trastornos mieloproliferativos y para valores disminuidos podría deberse a patologías como púrpura trobocitopénica, leucemia aguda, anemia megaloblástica, aspirinaindometacina.

CUANTIFICACIÓN DE HEMOGLOBINA

Los resultados del recuento de glóbulos rojos, de hemoglobina y del hematocrito están relacionados porque cada uno mide un aspecto diferente de los glóbulos rojos. Así, el componente principal del eritrocito es la hemoglobina (Hb) cuya función permite el transporte del oxígeno y dióxido de carbono mediante el grupo hemo. Su valor de referencia para hombres va de 13-17 g% y para mujeres va de 12-15 g%

SIGNIFICADO CLÍNICO

La hemoglobina (Hb) en sangre es una mezcla de oxihemoglobina, carboxihemoglobina y cantidades menores de otras formas. En condiciones normales existen tres formas moleculares de Hemoglobina: HbA, HbA2 y HbF; sus valores de referencia en adultos van de 96%, 3-3.5%, 1%, respectivamente.

UTILIDAD CLÍNICA

La determinación de Hb se utiliza para evaluar estados anémicos, pérdidas sanguíneas, hemólisis y policitemia.

HEMATOCRITO

El hematocrito, es la medición de la proporción de glóbulos rojos comparada con el componente líquido, o «plasma», de la sangre. Su valor de referencia para hombres va de 38.3 -48.6 %, para mujeres va de 35.5-44.9 %.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Un recuento de glóbulos rojos mayor de lo normal (eritrocitosis) o valores mayores de la hemoglobina o del hematocrito pueden apuntar a una enfermedad primaria no diagnosticada, como una policitemia vera o de tipo secundaria como una enfermedad cardíaca, ciertos tumores renales u ováricos: Cólera mononucleosis infecciosa, hiperfunción cortico adrenal, deshidratación, anemia por déficit de vitamina B6, Sinusitis crónica, Enfisema pulmonar, Asma, diarrea, Peritonitis, Pancreatitis aguda.

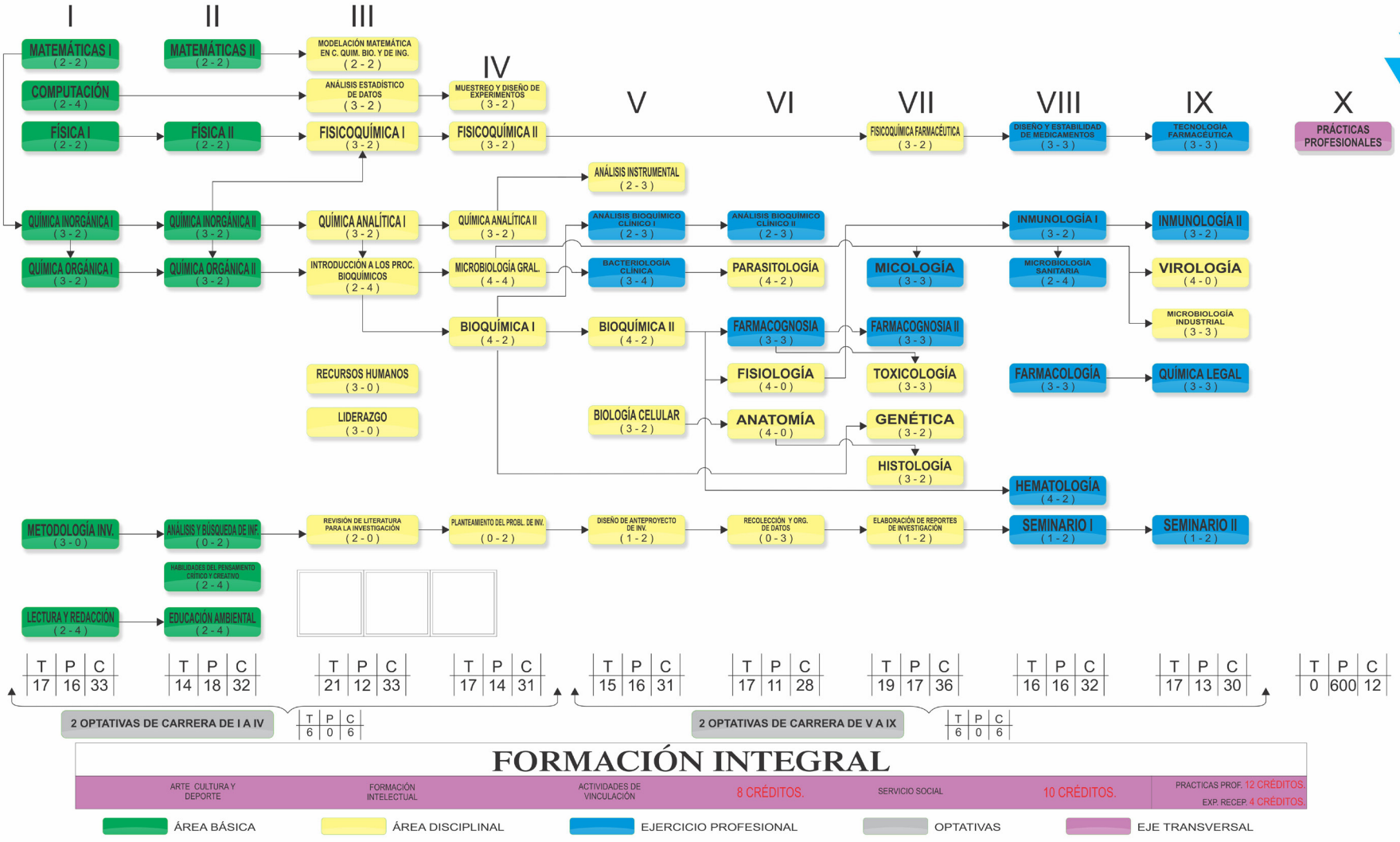
Un recuento menor que lo normal puede ser por anemia. La anemia Fiebre tifoidea; Amebiasis: TBC pulmonar, Septicemia; Hepatitis viral; mononucleosis infecciosa; Sífilis; Neoplasia maligna de esófago, estómago, hígado: Mielomamúltiple; Leucemia; déficit de vitamina C, Tiamina; Hemofilia

UJED
Universidad Juárez del Estado de Durango

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

MAPA CURRICULAR

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UJED



REMDIS (fcqgp.ujed.mx/remdis)
ISSN: 2594-1445
Publicación Semestral de Investigación Cientifica en Ciencias Alimentarias y de Salud.
Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio
Universidad Juárez del Estado de Durango
www.ujed.mx
Artículo 123 S/N Col. Filadelfia, Gómez Palacio, Durango, México CP 35010
Telefono (871) 715 8810 ext. 224
e-mail: editorremdis@gmail.com