

# Revisión-Microbioma oral en niños con síndrome metabólico

## Oral microbiome in children with metabolic syndrome

**Autores:** Anguita Cea Dominga<sup>1</sup>, Ormeño Quintana Andrea<sup>2</sup>, Sáez Terrazas Constanza<sup>3</sup>, Inostroza Silva Carolina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Cirujana- Dentista egresada de la Facultad de Odontología, Universidad de los Andes

<sup>2</sup> Odontopediatra, Magíster en Pedagogía Universitaria, Doctora en Educación y Sociedad, Vicedecana de Facultad de Odontología, Universidad de los Andes

<sup>3</sup> Estudiante de Pregrado, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes

<sup>4</sup> Bioquímico, Magister en Ciencias, Doctor en Ciencias, Centro de Investigación en Biología y Regeneración Oral (CIBRO), Facultad de Odontología, Universidad de los Andes, Chile.

\*Corresponding authors: Dominga Anguita Cea, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes Mons. Álvaro del Portillo 12455, Las Condes, Santiago, Chile. E-mail: danguita1@miuandes.cl

DOI: 10.82238/rscuandes.0401.02

## Resumen

**Contexto:** El síndrome metabólico (MetS) aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes tipo 2. En niños, aunque el MetS no se relaciona directamente con enfermedades cardiovasculares, si puede causar daños a largo plazo. El microbioma humano, compuesto por diversos microorganismos, es crucial para la salud y su desequilibrio, o disbiosis, está vinculado a problemas de salud, pudiendo afectar la cavidad oral. Recientemente, se ha descubierto que ciertas bacterias del microbioma pueden influir en la progresión del MetS, subrayando la importancia de mantener un microbioma saludable para prevenir enfermedades crónicas. **Objetivo:** Describir el perfil del Microbioma Oral en pacientes pediátricos con Síndrome Metabólico. **Método:** Se realizó una búsqueda en 4 bases de datos: PubMed, Cochrane Library, Scopus y BVS. **Resultados:** La búsqueda en las 4 bases de datos arrojó un total de 361 artículos, de los cuales 50 fueron apropiados al tema. Finalmente 10 se utilizaron en esta revisión, debido a los criterios de inclusión y exclusión. **Conclusión:** Existen diferencias en el microbioma oral de pacientes pediátricos con síndrome metabólico comparado con pacientes sanos. Específicamente, asociados a una mayor biodiversidad y abundancia de bacterias, características de un proceso disbiótico.

## Abstract

**Context:** Metabolic syndrome (MetS) increases the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases and type 2 diabetes. In children, although MetS is not directly related to cardiovascular diseases, it can cause long-term damage. The human microbiome, made up of various microorganisms, is crucial for health and its imbalance, or dysbiosis, is linked to health problems, and can affect the oral cavity. Recently, it has been discovered that certain bacteria in the microbiome can influence the progression of MetS, underscoring the importance of maintaining a healthy microbiome to prevent chronic diseases. **Aim:** To Describe the profile of the Oral Microbiome in pediatric patients with Metabolic Syndrome. **Method:** A search was carried out in 4 databases: PubMed, Cochrane Library, Scopus and BVS. **Results:** The search in the 4 databases yielded a total of 361 articles, of which 50 were appropriate to the topic. Finally 10 were used in this review, due to the inclusion and exclusion criteria. **Conclusion:** There are differences in the oral microbiome of pediatric patients with metabolic syndrome compared to healthy patients. Specifically, associated with greater biodiversity and abundance of bacteria, characteristics of a dysbiotic process.

## Introducción

El síndrome metabólico (MetS) es un conjunto de factores de riesgo que están interrelacionados y que, al manifestarse juntos en un paciente, crean un estado que favorece la trombosis y la inflamación, particularmente en personas con obesidad. Esta condición incrementa significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como diabetes mellitus tipo 2, entre otras. Para diagnosticar MetS, se deben evaluar varios criterios, tales como un aumento en la circunferencia abdominal, hipertensión, hiperglucemia, dislipidemia y bajos niveles de HDL. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud de Chile (ENS) 2016-2017, la prevalencia de MetS fue del 41,2%, lo que representa un incremento del 5,9% en comparación con la ENS 2009-2010 en personas de 15 años o más, afectando en mayor proporción a los hombres (44%) que a las mujeres (38,5%). En la población pediátrica, aunque MetS no se asocia directamente con enfermedades cardiovasculares, los daños comienzan en la infancia, lo que puede tener repercusiones a largo plazo. El microbioma humano, compuesto por los genes de microorganismos como bacterias, hongos y virus presentes en el cuerpo, juega un papel crucial en la salud general y el funcionamiento del organismo. La microbiota, que es la

comunidad de estos microorganismos en un entorno específico, desempeña funciones vitales en varios sistemas corporales. Estudios han mostrado que el desequilibrio en la microbiota oral, conocido como disbiosis, puede estar asociado con diversas enfermedades odontológicas, y en niños, su composición está influenciada principalmente por factores como el tipo de parto y la lactancia.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Describir el perfil del microbioma oral en pacientes pediátricos con síndrome metabólico.

### **Objetivos específicos**

- Caracterizar el microbioma oral en pacientes pediátricos sanos.
- Describir las características del síndrome metabólico en pacientes pediátricos.
- Determinar la asociación entre el microbioma oral y el Síndrome Metabólico en pacientes pediátricos.
- Evaluar terapias de manejo odontológico en pacientes pediátricos con Síndrome Metabólico.

## **Materiales y métodos**

### **Estrategias de Búsqueda**

La investigación se centró en artículos publicados entre junio y septiembre de 2023, que exploraban la relación entre el Síndrome Metabólico y el microbioma oral en niños. Para ello, se realizaron búsquedas en bases de datos académicas como PubMed, Cochrane Library, Scopus y BVS, utilizando términos clave relacionados con el microbioma oral y el síndrome metabólico en pacientes pediátricos. En PubMed y Cochrane Library se utilizaron búsquedas con palabras clave en lugar de búsquedas avanzadas, ya que estas últimas arrojaban muchos estudios no pertinentes. En la búsqueda se utilizaron los siguientes términos como keywords: “Oral microbiome”, “Dental microbiome”, “Buccal microbiome”, “Saliva”, “Oral biomarkers”, “Dental biomarkers”, “Buccal biomarkers”, “Oral bacteria”, “Dental bacteria”, “Buccal bacteria”, “Oral microbiota”, “Dental microbiota”, “Buccal microbiota”, “Metabolic Syndrome”, “METS” y “Child”. En Scopus y BVS se aplicaron filtros para limitar la búsqueda a estudios realizados entre 2018 y 2023, y que fueran estudios en humanos.

A continuación, se indican los distintos términos de búsqueda que se utilizaron en las distintas bases de datos (Tablas 1, 2 y 3).

**Tabla 1. Búsqueda realizada en PubMed y Cochrane Library**

<i>PubMed (P) y Cochrane Library (C)</i>	P	C
<i>(Oral Microbiome) AND (METS) AND (Child)</i>	0	2
<i>(Oral Microbiome) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Dental Microbiome) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Dental Microbiome) AND (METS) AND (Child)</i>	11	8
<i>(Buccal Microbiome) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiome) AND (METS) AND (Child)</i>	7	0
<i>(Saliva) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Saliva) AND (METS) AND (Child)</i>	1	0
<i>(Oral Biomarkers) AND (METS) AND (Child)</i>	0	0
<i>(Oral Biomarkers) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Dental Biomarkers) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Dental Biomarkers) AND (METS) AND (Child)</i>	0	0
<i>(Buccal Biomarkers) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Biomarkers) AND (METS) AND (Child)</i>	45	15
<i>(Dental Bacteria) AND (METS) AND (Child)</i>	4	16
<i>(Dental Bacteria) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Oral Bacteria) AND (METS) AND (Child) (Oral Bacteria) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Bacteria) AND (METS) AND (Child)</i>	9	21
<i>(Oral Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	79	12
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	18	0
<i>(Dental Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Dental Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	2	0
<i>(Buccal Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	2	0
<i>(Oral Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	1
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	1
<i>(Dental Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Dental Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	7	0
<i>(Buccal Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	19
<i>(Oral Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	17	7
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	0
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	0
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	1
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	10	20
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	2
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	0	0
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	2	10
<i>(Oral Microbiota) AND (Metabolic Syndrome) AND (Child) (Buccal Microbiota) AND (METS) AND (Child)</i>	1	0

**Tabla 2. Búsqueda realizada en Scopus.**

<i>Scopus</i>
<i>(TITLE-ABS-KEY ( ORAL ) OR TITLE-ABS-KEY ( BUCCAL ) OR TITLE-ABS-KEY ( DENTAL ) AND TITLE-ABS-KEY ( MICROBIOMA ) OR TITLE-ABS-KEY ( BACTERIA ) OR TITLE-ABS-KEY ( MICROBIOTA ) OR TITLE-ABS-KEY ( BIOMARKERS ) AND TITLE-ABS-KEY ( SALIVA ) AND TITLE-ABS-KEY ( METABOLIC SYNDROME ) AND TITLE-ABS-KEY ( CHILD ) )</i>

**Tabla 3. Búsqueda realizada en BVS.**

BVS
(Buccal) OR (dental) OR (oral) AND (microbiome) OR (microbiota) OR (biomarkers) OR (bacteria) OR (saliva) AND (METS) OR (Metabolic Syndrome) AND (child)

Adicionalmente, se realizó una búsqueda retrógrada, en donde se consideraron aquellos estudios que cumplieran con la temática a investigar, además de filtrarlos por el fluido utilizado, el año de publicación y el tipo de estudio.

### Estrategias de Selección

Durante la búsqueda se obtuvo un total de 361 artículos, los que se seleccionaron mediante la utilización de las palabras claves definidas anteriormente. Luego, en segunda instancia, se eliminaron los duplicados, quedando 242, los que, a su vez, se seleccionaron por la lectura del título, arrojando un total de 50 estudios, en donde se eliminaron 21 que se repetían nuevamente (debido al uso de las distintas bases de datos). Se procedió a leer el *abstract*, considerando que mantuvieran relación con la temática a investigar, los objetivos de la revisión y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión de esta monografía.

#### a. Criterios de inclusión:

- Estudios experimentales, pilotos, reporte de caso y estudios *in vitro*
- Publicaciones en revistas científicas indexadas ISI (*International Scientific Index*) y/o Scielo (*Scientific Electronic Library Online*)
- Estudios en humanos
- Estudios en niños
- Estudios publicados durante el año 2018 y 2023
- Estudios que consideran como medio a investigar la saliva
- Acceso a texto completo

b. Criterios de exclusión:

- Estudios que incluyan otra fuente de microbioma, que no sea oral.
- Estudios realizados en adultos
- Textos incompletos
- Temas repetidos de los artículos
- Libros de texto
- Tesis
- Presentaciones en congresos
- Fluidos que no sean la saliva
- Revisiones sistemáticas

A partir de esta selección, se leyeron los textos completos de todos los artículos seleccionados, realizando un análisis crítico de cada uno de ellos. Para esto, se descargaron en formato PDF y se almacenaron con el administrador de referencias Zotero. A su vez, se llevó a cabo un flujograma basado en los artículos obtenidos durante la búsqueda, explicando y detallando los artículos que se utilizarán; para finalmente incluir y excluir según los criterios definidos con anterioridad.

### **Análisis Crítico de la Literatura**

Con los artículos seleccionados se realizó un análisis crítico de la literatura evaluando distintos aspectos, dentro de los cuales encontramos la calidad de reporte, el nivel de evidencia y los aspectos éticos. Ordenando la información según el tipo de estudio, con el fin de facilitar una lectura ordenada y apropiada para la investigación.

a. Nivel de evidencia

El nivel de evidencia de los artículos seleccionados se realizó en base a una lista de verificación de pautas correspondientes, dependiendo del tipo de estudio abordado. En base a esto, para los estudios observacionales se utilizó el manual *GRADE Pro* <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Con esto se realizó un resumen que incorpora los diseños de estudio, evaluación de sesgo, consideración

de inconsistencias, evaluación de evidencias indirecta y medición de la imprecisión; de cada artículo seleccionado (Anexo 1 y 2).

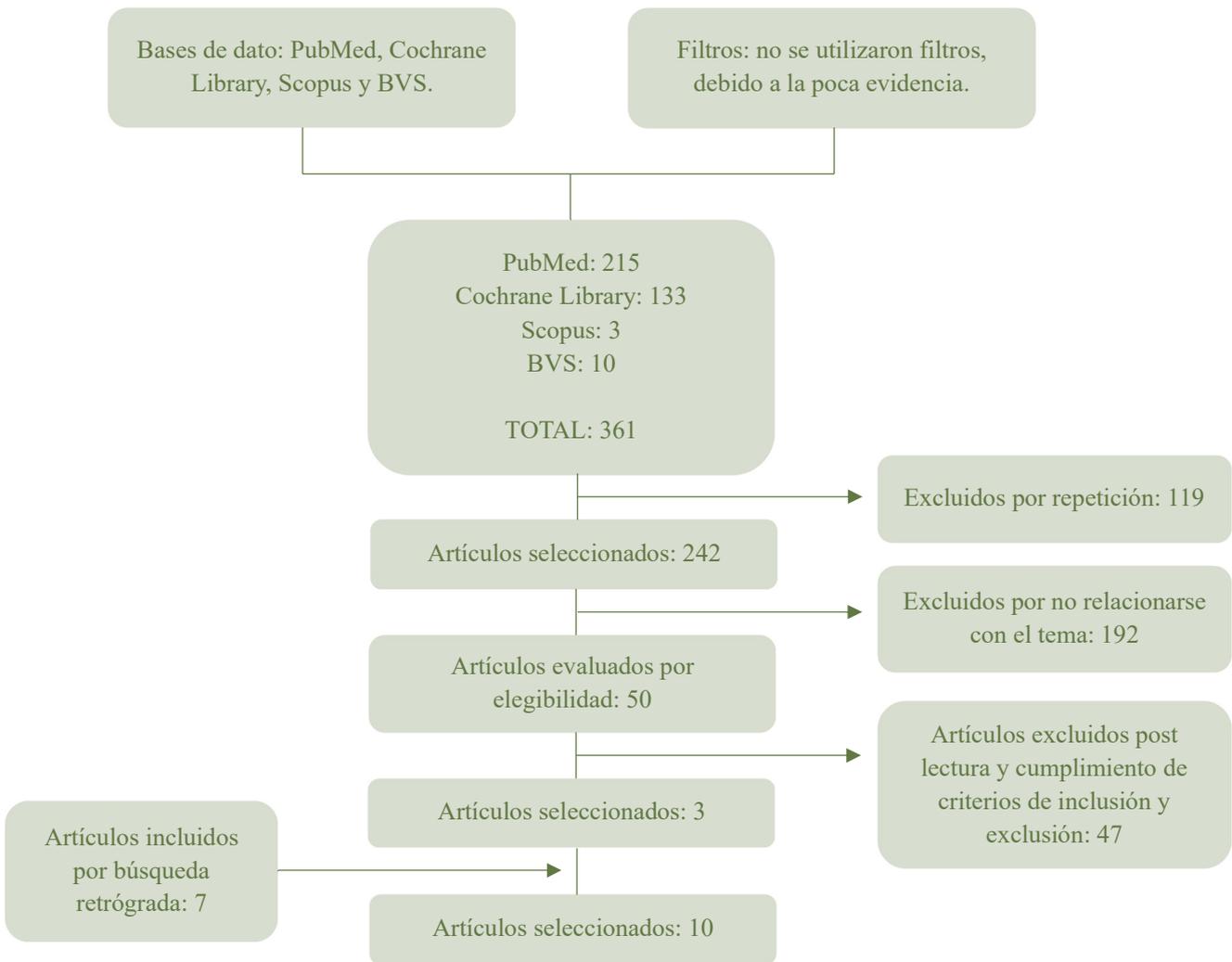
b. Calidad de reporte

La calidad de reporte de cada artículo seleccionado se realizó en base a evaluación de calidad dependiendo de cada estudio, por lo que los estudios observacionales fueron evaluados con pauta *STROBE* (<https://www.strobe-statement.org/translations/>). (Anexos 3 y 4). Al finalizar estas pautas, se determinó el porcentaje de cumplimiento de cada estudio según su respectiva pauta, arrojando el nivel de calidad de reporte de cada artículo seleccionado.

c. Consideraciones éticas

Se evaluó que todos los estudios tuvieran una revisión de sus aspectos éticos, razón por la cual se realizó una tabla, que se expone en los resultados, en donde se especifica el comité o protocolo que cumplió el estudio en el ámbito ético. El análisis realizado en esta monografía se presenta en los resultados del estudio, los cuales están organizados en gráficos, tablas y diagramas para facilitar la lectura y complementar la información obtenida. En dichas figuras se muestran aquellas variables que se midieron, como, por ejemplo: la edad, el sexo, la muestra, el tipo de estudio, metodología en la que se llevó a cabo la recolección de fluido salival, el IMC, y, por supuesto, aquellas diferencias que se obtuvieron, con el fin de contrastar los resultados de los estudios, y así poder concluir esta revisión bibliográfica.

Figura 1: flujograma de los artículos recopilados en las distintas bases de datos.



## Desarrollo

### Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (MetS) es un conjunto de condiciones interrelacionadas que causan una disfunción en el metabolismo celular, caracterizadas por una inflamación crónica y un desequilibrio sistémico (2). Estas alteraciones aumentan significativamente el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y coronarias, así como una mayor mortalidad por diversas causas (3). En adultos, el MetS incrementa cinco veces la probabilidad de padecer diabetes tipo 2 y duplica el riesgo de enfermedades cerebrovasculares en un período de cinco a diez años, comparado con aquellos sin el síndrome. Además, se observa un riesgo dos a cuatro veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular y tres a cuatro veces mayor de tener un infarto al miocardio. En niños y adolescentes estadounidenses de 12 a 19 años, la prevalencia promedio de MetS es del 5,3%, con una distribución de 5% en varones y 2,1% en mujeres. El diagnóstico del MetS en adultos requiere la evaluación de ciertos parámetros específicos, aunque no existe un consenso universal sobre los criterios a utilizar. Varias instituciones han propuesto diferentes pautas, pero aún no se ha alcanzado un acuerdo unificado.

**Tabla 4. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en adultos (1,2).**

CRITERIO	RI	Obesidad	Dislipidemia	TA	Glucemia	Otros
OMS 1998	AGA, IC o DM2 o sensibilidad a la insulina.	IMC > 30 o RCC > 0,9 en hombres y > 0,85 en mujeres.	TG ≥ 150 mg/dL y/o HDL > 35 mg/dL y LDL > 39 mg/dL.	≥ 140/90 mmHg.	AGA, IC o DM2.	Albumina urinaria ≥ 20 ug/min o Alb/cre ≥ 30 Mg/g.
EGIR 1999	Hiperinsulinemia 2 o más de los siguientes.	PA ≥ 94 cm en hombres y PA ≥ 80 cm mujeres.	TG ≥ 150 mg/dL y/o HDL < 39 mg/dL.	≥ 140/90 mmHg o uso de antihipertensivo.	AGA o IC pero no DM2.	-
NCEP/ATP III 2001	Ninguno 3 o más de los siguientes.	PA ≥ 102 cm hombres y PA ≥ 88 cm mujeres.	TG ≥ 150 mg/dL y/o HDL < 40 mg/dL mujeres y HDL < 50 mg/dL en hombres.	≥ 130/85 mmHg.	> 110 mg/dL DM2.	-
AACE/ADA 2003	AGA o IC más cualquiera de los siguientes según juicio clínico.	IMC ≥ 25.	TG ≥ 150 mg/dL y/o HDL < 40 mg/dL mujeres y > 50 mg/dL hombres.	≥ 130/85 mmHg.	AGA o IC, pero no DM2.	Otras características de IR.
IDF 2005	Ninguno.	PA elevado según la población/grupo étnico.	TG ≥ 150 mg/dL o uso de hipolipemiantes HDL < 40 mg/dL mujeres HDL < 50 mg/dL hombres o uso de medicamentos.	≥ 130/85 mmHg o uso de antihipertensivos.	> 100 mg/dL y DM2.	-

## RSC UANDES

AHA/NHLBI 2005	Ninguno 3 o más de los siguientes.	PA $\geq$ 102 cm hombres. PA $\geq$ 88 cm mujeres.	TG $\geq$ 150 mg/dL o uso de hipolipemiente HDL >40 mg/dL HDL > 50 mg/dL hombres o uso de medicamentos	$\geq$ 130/85 mmHg o uso de antihipertensivos.	>100 mg/dL o uso de antidiabéticos.	-
JIS	3 criterios cualesquiera.	PA según la etnia.	TG $\geq$ 150 mg/dL o uso de hipolipemiente, HDL < 40 mg/dL en hombres o HDL >50 mg/dL en mujeres.	$\geq$ 130/85 mmHg o uso de antihipertensivos.	>100 mg/dL.	-

RI: resistencia a la insulina; TA: tensión arterial; AGA: alteración de la glucosa en sangre; IC: intolerancia a carbohidratos; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; RCC: relación cintura/cadera, PA: perímetro abdominal; IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; mmHg: milímetros de mercurio; mg/dL: miligramos por decilitro; Alb/cre: relación albúmina creatinina; ug/min: microgramo por minuto; DM2: Diabetes mellitus tipo 2, OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: *European Group for the Study of Insulin Resistance*; NCEP/ATPIII: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; AACE: *American Association of Clinical Endocrinologist*; IDF: *International Diabetes Foundation*; AHA/NHLBI: *American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute*; JIS: *Japanese Industrial Standard*.

Fuente: Tabla obtenida en combinación de Kilian M, Chapple I, Hannig M, Marsh P, Meuric V, Pedersen AML, et al. The Oral Microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal* [Internet]. 1 de noviembre de 2016;221(10):657-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>, Arellano-Contreras D. Criterios Diagnósticos para el Síndrome Metabólico. *Rev Med* [Internet]. 2009; 30(2): 75-85. Disponible en: [<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md091b.pdf>] y Consenso latinoamericano de la asociación latinoamericana de diabetes (ALAD). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. Evidencias y recomendaciones. *Rev ALAD* [Internet]. 2010; 1(1). (1,2).

Dentro de las mediciones que son necesarias para realizar el diagnóstico, encontramos 5 criterios: resistencia a la insulina, hiperglicemia, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial.

### Resistencia a la insulina

Se considera como resistencia a la insulina aquel estado en donde hay menor respuesta por parte de los receptores a la insulina (1). Para ver si el paciente tiene o no resistencia a la insulina se utiliza la hemoglobina glicosilada (HbA1c) que corresponde al historial de glucosa en sangre hace 3 meses, el cual debe arrojar un valor mayor a 5,6 y menor a 6,5 mg/dL. Lo que indicará una desensibilización de los receptores de insulina, no dando abasto con los niveles de azúcar en sangre. Parámetro más importante, ya que, si no se presenta, no se diagnostica al paciente con síndrome metabólico (1).

## **Hiperglicemia**

La glucemia elevada o hiperglicemia, corresponde a niveles elevados de azúcar en sangre. Esto, está en directa relación con lo mencionado anteriormente (la resistencia a la insulina), ya que el cuerpo, gracias a sus mecanismos compensatorios (hígado libera más glucosa), busca aumentar los niveles de azúcar en sangre para permitir que todas las células tengan los nutrientes necesarios. Como la insulina se encuentra en un estado de desensibilización, a nivel hepático no se logra inhibir la gluconeogénesis hepática, produciendo más glucosa y liberándola a la sangre. Este parámetro corresponde a un factor de riesgo para la diabetes tipo 2, y, a su vez, se asocia con una secreción deteriorada de insulina. Se produce también un estrés oxidativo que puede causar la disfunción y muerte de las células  $\beta$  pancreáticas (1).

Sin embargo, no todos los pacientes que presentan resistencia a la insulina (IR) desarrollan diabetes tipo 2. Esto se debe a que muchas veces, sobre todo en pacientes obesos, existe una función aumentada de células  $\beta$  preexistentes o por expansión de esta misma, compensando y restaurando los niveles de glucosa en sangre (1).

## **Obesidad**

Corresponde a aquel material adiposo depositado a nivel visceral, que se caracteriza por generar una hiperplasia adipocítica. Esta hiperplasia genera adipocitos disfuncionales, que debido a ciertos mecanismos desregula el metabolismo y genera una sobreproducción de adipocinas inflamatorias, desencadenando una inflamación crónica subclínica. Esto, a su vez, altera la fisiología de distintos órganos y tejidos provocando lipotoxicidad que finalmente puede llevar a una resistencia a la insulina. Debido a una acumulación excesiva de lípidos es que se relaciona con prediabetes, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y un mayor riesgo de enfermedad cerebro vascular. Esto, se cuantifica por la circunferencia abdominal aumentada, siendo un valor distinto en hombres y mujeres, en adultos y niños (3,5).

## **Dislipidemia**

La dislipidemia es el aumento de triglicéridos séricos (TAG), aumento de ácidos grasos libres (AGL) y disminución de HDL (6, 7). Este parámetro se relaciona con la obesidad y resistencia a la insulina, debido a que genera lipólisis aumentada provocando concentraciones altas de AGL. Lo que, a su vez, genera una acumulación de grasa de manera ectópica en distintos órganos, desencadenando una hipersecreción de VLDL a nivel hepático, originando una concentración aumentada de TAG, lo que se traduce en un acúmulo de partículas de origen lipídico que son altamente aterogénicos (8).

## **Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial está en directa relación con la hiperglicemia e hiperinsulinemia, ya que estas activan el sistema renina angiotensina aldosterona, debido al incremento del angiotensinógeno, angiotensina II y del receptor AT1 (3). Todo este mecanismo contribuye en el desarrollo de hipertensión, ya que se regula la presión sanguínea por medio de vasoconstricción – vasodilatación y la reabsorción de agua y sodio (9). A su vez, los adipocitos también participan en este proceso, debido a que sintetizan la angiotensina II y la aldosterona, por lo que logra establecer esta interrelación entre la HTA y la obesidad. Por otra parte, se ha visto que puede reducir la utilización de la glucosa y disminuir la sensibilidad a la insulina, incrementando la resistencia a la insulina (10).

Todos estos parámetros confluyen en un aumento en el riesgo de desarrollar patologías a nivel cardiovascular, cerebrovascular y diabetes mellitus tipo II. Estas enfermedades son de carácter metabólico, en donde los hábitos juegan un rol importante en el desarrollo (5). A la vez, se interrelacionan entre sí, pudiendo generar la aparición de más de una de las alteraciones antes mencionadas, y determinando la presencia de síndrome metabólico (11).

La relevancia del síndrome metabólico radica en la mayor mortalidad que genera en aquellas personas que lo padecen. A la vez, los valores que en un principio determinaron que la persona tenía síndrome metabólico, generalmente empeoran a lo largo del tiempo, desencadenando así, enfermedades sistémicas con mayor compromiso que los criterios que en algún momento definieron el MetS (11).

El 2007, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) definió los criterios de diagnóstico del síndrome metabólico en pacientes pediátricos, no existiendo para menores de 10 años, siendo distintos para aquellos pacientes que se encuentran entre los 10 y 16 años y, considerando los parámetros de adultos en aquellos pacientes mayores de 16 años. Es por esto, que en niños que se encuentren entre los 10 y 16 años, se utilizan los siguientes datos: la alteración del metabolismo de la glucosa (pudiendo incluir aquí la resistencia a la insulina y la hiperglicemia), la obesidad abdominal, el aumento en la presión arterial, la dislipidemia y disminución del colesterol HDL (12).

En población pediátrica el consenso más generalizado es que el origen de este síndrome se debe a la resistencia a la insulina (IR) y la obesidad resultante. En niños, esta asociación puede encontrarse a edades tempranas, entre 2 a 5 años (12).

**Tabla 5. Diagnóstico de síndrome metabólico en pediatría y circunferencia de cintura (12).**

DATOS CLÍNICOS	PUNTO DE CORTE
Índice de masa corporal (Pkilos/talla <sup>2</sup> m)	Centila >85*
Circunferencia de cintura	70 cm (8 años)
	83 cm (12 años)
	92 cm (15 años)
	99 cm (17 años)
Presión sistólica	>120 mmHg
Presión diastólica	>75 mmHg
<b>LABORATORIO</b>	
Insulina	>15 mU/L
Glucosa en ayunas	>100 mg/dL
Glucosa (2 hrs después de CTG VO)	>140 mg/dL
Colesterol - HDL	<35 mg/dL
Triglicéridos	≥ 110 mg/dL
<b>IMAGEN</b>	
Ultrasonido hepático o RMN	Esteatosis hepática

Pkilos/talla<sup>2</sup>m: peso (en kilos), dividido en talla al cuadrado (en metros); cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercurio; mU/L: miliunidades por litro; mg/dL: miligramos por decilitro; CTG VO: Curva de tolerancia a la glucosa vía oral carga de 75 grs; HDL: colesterol de alta densidad; RMN: resonancia magnética nuclear. Fuente: tabla obtenida de Robles-Valdés C. Riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en niños y adolescentes. Acta Pediátrica de México [Internet]. 1 de enero de 2011;32(1):1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.18233/apm32no1pp1-4> (12).

## Microbioma

Cuando se estudia el microbioma se refiere al conjunto de microorganismos que habitan en cierto lugar. Hoy en día se describe, a modo general, el microbioma humano, el cual puede circunscribirse al órgano o zona que se esté estudiando (13). Así, es como se analiza el microbioma intestinal, oral, respiratorio, vaginal, entre otros.

Resulta importante el estudio de los distintos organismos que habitan en el cuerpo humano, ya que se ha visto que existe interacción entre las bacterias que se desarrollan en los diferentes hábitats. Este vínculo entre las bacterias y comunidades de microorganismos (dentro y fuera del microbioma), son un factor en el mantenimiento del equilibrio o disbiosis y el desarrollo de funciones del organismo. Una disbiosis, es decir, una alteración de este equilibrio u homeostasis es clave para comprender el desarrollo de alteraciones o patologías a nivel sistémico o local. Estas últimas han alcanzado proporciones epidémicas, ejerciendo una sobrecarga a nivel de la salud mundial como factores de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles, de carácter metabólico, donde encontramos enfermedades cardiovasculares y diabetes (13).

La composición del microbioma humano depende principalmente de la edad y ubicación de la persona, de igual manera se ha visto relación con otros factores (dietéticos, desarrollo, ambientales y genéticos) (14). Gracias a la evolución humana, el microbioma ha ido modificando y variando, estableciendo así un microbioma dinámico y variado, el que se puede transmitir de manera horizontal o vertical, generando alteraciones de carácter dañinos, inofensivos o útiles (15).

El microbioma humano se caracteriza por estar compuesto por bacterias, virus, protozoos y hongos, y todos estos microorganismos, en conjunto, conforman un genoma colectivo, es decir, el microbioma humano (13).

La literatura reporta una prevalencia de diferentes bacterias presentes en el microbioma intestinal y que, a su vez, se relacionan con 3 enfermedades sistémicas (13):

- **Obesidad**

En pacientes obesos se presentó una menor diversidad bacteriana intestinal y una mayor cantidad de *Fusobacterium*, *Lactobacillus reuteri*, *Bacteroides fragilis* y *Staphylococcus aureus*. A la vez, estos pacientes tenían una menor cantidad de *Methanobrevibacter*, *Lactobacillus plantarum*, *Akkermansia muciniphila*, y *Bifidobacterium animalis*.

- **Diabetes**

En diabéticos se encontró una mayor abundancia de *Ruminococcus* y *Bifidobacterium spp.* y una menor de *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bacteroides vulgatus*.

- **Enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)**

En aquellas personas que presentaban enfermedad del hígado graso no alcohólico, se evidenció una disminución de *Firmicutes*, *Rikenellaceae*, *Ruminococcaceae*, mientras que se detectó *Escherichia* y *Lactobacillus* en mayor proporción que en individuos sanos.

Una alteración a nivel de los microorganismos presentes en el cuerpo humano puede generar una disbiosis, lo que corresponde a una condición en la que se altera la estructura normal de la población del microbioma, en donde generalmente es producida por factores externos, como enfermedades o medicamentos (30). Esta disbiosis, a su vez, produce una desregulación a nivel celular, la que puede provocar enfermedades, infecciones, entre otros.

### Primeros 1.000 días de vida

Durante este periodo se define la maduración de las vías metabólicas, endocrinas, neurales e inmunitarias, las que influyen de gran manera en el crecimiento y desarrollo posterior del niño. Hoy en día existen diversas indicaciones sobre el cuidado de la alimentación y nutrición de los bebés, ya que se ha visto que se relaciona de manera directa con el futuro desarrollo metabólico de este (17). Estos 1.000 días se dividen en distintas etapas, donde encontramos:

#### 1. Embarazo (día 0 a 270)

El bebé está influenciado por el ambiente intrauterino y las relaciones entre feto – mamá. Desde este

## RSC UANDES

periodo, ya se puede observar una fuerte relación entre el microbioma de la mujer gestante y la criatura en formación. En donde diferentes escenarios bacterianos pueden influir en un parto prematuro, déficit de crecimiento, retraso del crecimiento, entre otros (17, 18).

### 2. Infancia temprana (día 270 a 460, primero 6 meses de vida)

Al nacer, el bebé está expuesto a comunidades microbianas complejas, debido a la interacción con el ambiente externo. Durante este periodo, el microbioma se define principalmente por el modo de nacimiento (parto vaginal o cesárea), microbiota materna, exposición a antibióticos y al tipo de alimentación que tenga (lactancia materna, mixta o fórmula). A su vez, la edad gestacional también es determinante a la hora de hablar sobre la microbiota del bebé (17, 18).

### 3. Infancia (día 450 a 1.000, 6 meses a 2 años)

Durante este periodo, se introduce la alimentación complementaria (sólidos) y, junto con esto, comienza un rápido aumento en la diversidad estructural y funcional en la microbiota infantil, creando un metabolismo maduro. Sin embargo, en ambientes socioeconómicos bajos, donde hay poco acceso a alimentación de calidad, agua no potable, entre otros, puede generar desnutrición y afectar de manera directa el desarrollo y crecimiento de microbios intestinales entrelazados (17,18).

### 4. Más allá de 1.000 días

Posterior a este periodo, comienza el ensamblaje y maduración de la microbiota intestinal (17).

### 3. Microbioma Oral

El microbioma oral abarca una microbiota diversa, donde se encuentran más de 700 microorganismos (incluidas bacterias, hongos, virus, arqueas y protozoos), siendo la segunda microbiota más compleja del cuerpo humano, luego del microbioma intestinal (19, 20). A lo largo de los años, y gracias a las nuevas tecnologías y estudios, se ha logrado establecer una relación entre enfermedades orales y sistémicas, junto con la comunidad microbiana asociada. Dentro de las cuales se encuentran las caries, enfermedad periodontal, cáncer oral, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, enfermedades autoinmunes, entre otros

(20). Esto, ha iniciado diversos estudios, evidenciando la facilidad de toma de muestras (saliva o *biofilm*) como elemento predictor o vinculante con enfermedades sistémicas. Con el fin de poder, como se mencionó antes, predecir o incluso prevenir enfermedades (21, 22).

Dentro de los diferentes microorganismos que componen el microbioma oral, están las bacterias. Estas, representan la mayor parte y, a su vez, es de las que más se sabe actualmente. La localización de estos microorganismos es compleja, ya que existen diferentes nichos, dentro de los cuales encontramos la saliva, la superficie de los dientes, de los tejidos blandos (como la mucosa oral y la lengua) y cripta amigdalina; además de restauraciones, incrustaciones, prótesis e implantes (15, 22). Y, por ende, cada nicho tiene distintas bacterias que lo conforman, dependiendo de las características y ambiente que estas zonas generen (22).

Los virus son otro tipo de microorganismo que se encuentran dentro del cuerpo humano, y de la cavidad oral.

Todos aquellos virus que tengan relación directa con la salud oral se encuentran en este hábitat. Pero, a su vez, aquellos virus que infectan al cuerpo también son capaces de viajar al sistema estomatognático y causar infecciones durante la fase aguda en boca. Esto, debido a que pueden ser transmitidos por la sangre, e ingresar a la boca mediante el fluido crevicular gingival (21).

Se ha visto que la microbiota ejerce una gran influencia en la salud de aquellos humanos que cursan una vida temprana, lo que ha dado pie a investigar terapias preventivas que permitan restaurar la homeostasis microbiana deseada (22).

Actualmente las terapias en adultos para tratar el MetS consisten en reducir las enfermedades subsecuentes asociadas al síndrome metabólico, cambiar el estilo de vida favoreciendo la pérdida de peso, regular la dieta y realizar más ejercicio, tratamiento farmacológico, entre otras. El tratamiento para este síndrome es difícil, ya que no existe un protocolo que defina estándares específicos para este, es más, todas las intervenciones apuntan a tratar cada condición por separado, no un abordaje global.

A nivel oral, existen diversas manifestaciones clínicas que se relacionan con este síndrome, donde encontramos mayor prevalencia de caries (lo que se asocia con la dieta y los efectos de esta en la cavidad oral), enfermedad periodontal (relacionado directamente con el estado proinflamatorio que se caracteriza en estos pacientes), infecciones por hongos (por ejemplo: *cándida albicans*) y Liquen plano Oral (24).

Resulta importante el poder investigar la relación entre el síndrome metabólico y el microbioma oral, para así poder intervenir a tiempo y evitar las distintas patologías orales asociadas a este síndrome.

Aún no se llega a un consenso en el tratamiento del MetS en niños, se indica que los cambios de vida son necesarios, sin embargo, en pacientes pediátricos es discutible el uso de ciertos fármacos necesarios para regular los parámetros que establecen la presencia del síndrome metabólico. La metformina presenta un efecto limitado; lo mismo que las estatinas y fármacos antihipertensivos. Debido a la ausencia de seguridad y datos de eficacia, es que se tomó como acuerdo común que el uso de estos medicamentos en niños y adolescentes presentan un riesgo muy alto. Un tratamiento que ha tenido buenos resultados a corto plazo, son las cirugías bariátricas; sin embargo, aún se desconoce los resultados a largo plazo, considerando que esto debe ir acompañado de cambios en el estilo de vida de la persona (tanto nutricionales como de actividad física) (25).

Es por esto que resulta relevante investigar sobre las características que tiene el microbioma oral en aquellos pacientes pediátricos que padezcan síndrome metabólico, con el fin de generar estrategias que permitan tratar o incluso, predecir o prevenirlo. El microbioma puede considerarse como un rasgo personal que contribuye a la susceptibilidad individual a desarrollar complicaciones discretas del síndrome metabólico; sin embargo, esta noción solo ha sido abordada por un número limitado de estudios (26).

Comprender los factores que impulsan las diferencias interindividuales en respuesta a diferentes tratamientos, es fundamental para generar un tratamiento adecuado y personalizado en cada paciente. Y esta personalización podría estar dada por las características propias del microbioma de cada persona, siendo relevante comprender estas variaciones microbianas y cómo contribuyen a las manifestaciones de la enfermedad puede ayudar en el desarrollo de un posible tratamiento individualizado para MetS (26).

## **Resultados**

### **Resultados de búsqueda**

Con relación a la búsqueda realizada en las distintas bases de datos utilizadas, generó un total de 361 estudios a analizar. Esto, se realizó en distintas etapas, en donde en primera instancia se eliminaron los estudios duplicados. Así fue como se obtuvo 242 estudios. Luego, a partir de la lectura del título y *abstract*, se excluyeron aquellos que no guardaran relación con el tema, obteniendo un total de 50.

Al total de artículos se le aplicó los criterios de inclusión y exclusión; además de la lectura completa, resultando un total de 4 estudios. A esto, se le agregaron 7 por búsqueda retrógrada, resultando un total de 10 artículos. Los cuales fueron leídos de manera completa y detallada, analizando si son apropiados o no para esta revisión. Finalmente, se determinó que son apropiados para la revisión.

A modo de organización y transparencia, se anexa una tabla en donde se indican el autor, año, tipo de estudio, tamaño muestral y edades abordadas, además de si el estudio contaba o no con declaración ética.

**Tabla 6. Información relevante de los artículos seleccionados.**

N°	Autores	Año	Tipo de estudio	Resumen del <i>abstract</i>	Tamaño muestral y edades	Declaración ética
1	Nizam R. et al (27).	2018	Observacional	Muestra: niños kawaítés. Se describe una nueva asociación entre la variante Caveolina-1 (CAV1) rs1997623 C/A y MetS. El alelo A y el genotipo CA mostraron vínculos significativos con MetS, el grupo metabólico intermedio y bajos niveles de colesterol de alta densidad en la saliva. Se destaca el posible rol de CAV1 en la base genética del MetS en niños kuwaitíes.	1.313 participantes Escolares	Sí, aprobado por comité de ética de investigación institucional del Dasman Diabetes Institute
2	Troisi R. et al (28).	2019	Estudio Piloto - Observacional	El objetivo fue buscar la relación entre MetS y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) mediante estudio de metabolómica salival. Los donantes presentaban signos de hepatoesatosis y MetS. Los análisis revelaron perfiles metabolómicos salivales únicos, indicando diferencias en metabólicas y de la interacción entre la microbiota y las mucinas intestinales. Se abren perspectivas para estrategias de monitoreo y	41 participantes 7 a 15 años	Declaración de Helsinki de 1975

				tratamiento más específicas en el futuro.		
3	Goodson JM. et al (29).	2019	Observacional	En niños kuwaitíes, se identificó el biomarcador salival 2PY fuertemente asociado con la obesidad, especialmente en aquellos con alta probabilidad de ingesta a largo plazo de uranio. Por otro lado se observó correlación geográficas y asociaciones únicas en Kuwait que marcan indicios de un vínculo toxicológico preocupante y de la creciente prevalencia de la diabetes.	94 participantes 9,8 a 11,9 años	Código de Ética de Nuremberg, guiado por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.
4	Mameli C. et al (30).	2019	Observacional	Este estudio investigó la relación entre la obesidad infantil y diversos factores como la sensibilidad gustativa, la microbiota salival y la neofobia alimentaria en niños y adolescentes. Los hallazgos mostraron que los niños con obesidad presentaban una menor capacidad para percibir sabores y una menor cantidad de papilas fungiformes en comparación con los niños sin obesidad. Además, se observaron diferencias significativas en la diversidad de la microbiota salival entre los grupos. Un enfoque multidisciplinario podría ser clave para profundizar en la comprensión de cómo los factores sensoriales y microbiológicos influyen en el aumento de peso en la infancia.	67 participantes 6 a 14 años	Comité de Ética de ASST – FBF – Sacco (Milán, Italia). Realizado según la Declaración de Helsinki.

5	Craig SJC. et al (31).	2018	Observacional	Los resultados de este estudio en niños revelaron que tanto la diversidad como la proporción de Firmicutes en la microbiota oral están asociadas con las curvas de crecimiento. De igual manera, la microbiota intestinal también influye en el crecimiento infantil, incluso cuando se consideran los factores dietéticos. Estos hallazgos indican que, a los dos años, la microbiota oral de los niños con un rápido aumento de peso refleja patrones similares a los de adultos con obesidad. Por otro lado, la microbiota intestinal, afectada por la dieta, no muestra signos de obesidad en etapas posteriores.	226 participantes 0 a 2 años	Junta de Revisión Institucional de la Universidad Penn State (PRAMS034493EP).
6	Ma T. et al (32).	2023	Estudio Piloto – Observacional	Se investigó la microbiota salival y fecal de 30 niños con obesidad y 30 niños con peso normal, encontrando diferencias significativas en la diversidad y estructura microbiana entre ambos grupos. Los niños con obesidad presentaron proporciones de Firmicutes) más elevadas. Además, se identificaron biomarcadores específicos en la microbiota oral y fecal de los niños con obesidad. El análisis funcional reveló la presencia de 148 vías bacterianas distintas, lo que sugiere que la disbiosis microbiana desempeña un papel crucial en el desarrollo de la obesidad infantil.	60 participantes 3 a 5 años	Comité de Ética e Investigación del Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Xinjiang.
7	Raju SC. et al (33).	2019	Observacional	Un estudio realizado en niños finlandeses reveló asociaciones significativas entre la microbiota salival y el índice	900 participantes 11 a 14 años	Comité de Ética regional del Distrito Hospitalario

				de masa corporal (IMC). Se identificaron 14 géneros bacterianos comunes en más del 95% de los participantes, con diferencias notables en función del tamaño corporal y el género. Las niñas con sobrepeso y los niños obesos mostraron reducciones específicas en bacterias como Veillonella, Prevotella, Selenomonas y Streptococcus. Estos resultados sugieren que la microbiota salival podría desempeñar un papel crucial en el desarrollo y manejo del peso durante la infancia.		de Helsinki y Uuasimaa.
8	Alqaderi H. et al (34).	2021	Estudio Piloto - Observacional	Este estudio analizó el perfil del microbioma salival en adolescentes kuwaitíes con distintos índices de masa corporal (IMC). Se identificaron filos comunes como Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria, Patescibacteria, Fusobacteriota, Actinobacteriota y Campylobacterota. Se observó una diversidad microbiana considerable entre los distintos grupos de IMC. La composición del microbioma mostró diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre los grupos, lo que sugiere que los cambios en el microbioma salival podrían estar vinculados con una mayor susceptibilidad a enfermedades bucales en personas con sobrepeso u obesidad.	23 participantes 17 a 18 años	Comité de Revisión de Ética del Instituto Dasman de Diabetes de Kuwait y el ministerio d Salud de Kuwait.
9	Araujo DS. et al (35).	2020	Observacional	Se investigó la relación entre la microbiota salival, la salud gingival y el exceso de peso en 248 adolescentes. Los	248 participantes 14 a 19 años	Comité de Ética en investigación de la Facultad de Odontología de

				<p>resultados mostraron que los adolescentes con sobrepeso u obesidad presentaban mayores porcentajes de Streptococcus mutans y Bifidobacterias en la saliva. Aunque no se encontraron diferencias en la incidencia de gingivitis, ni en la presencia de Porphyromonas gingivalis, Streptococcus pneumoniae o la expresión de NFKappaB, se identificaron tres grupos en función de la acumulación de grasa corporal. La correlación positiva entre la acumulación de grasa corporal y el conteo de Bifidobacterias sugiere una posible interacción entre las comunidades bacterianas orales y el aumento de peso.</p>		<p>Piracicaba (Universidad de Campinas, Brasil; protocolo n° 152/2015).</p>
10	Mervish NA. et al (36).	2019	Estudio Piloto - Observacional	<p>Se estudió la microbiota salival de 25 niñas y sus madres en una clínica dental de Nueva York con el objetivo de comprender la relación entre la salud bucal, el crecimiento infantil y la menarquía en relación con la obesidad. Las niñas con buena salud dental presentaron una microbiota oral típicamente rica. Sin embargo, se observó que las niñas con sobrepeso mostraban una mayor diversidad bacteriana. Además, se identificaron diferencias en ciertas especies bacterianas que estaban relacionadas con la menarquía, el sobrepeso y la gingivitis, lo que sugiere que la microbiota oral podría desempeñar un papel crucial en la comprensión de la obesidad infantil.</p>	25 participantes 7 a 15 años	No se especifica

### Análisis crítico de la literatura

Los estudios seleccionados pasaron por un proceso de evaluación, tanto estructural como de calidad de la evidencia. Para esto, se utilizaron distintas pautas que permitieran analizar de manera apropiada cada artículo según su modelo de estudio.

Pauta de chequeo o reporte: *STROBE*

Estudio	Porcentaje de aprobación
Nizam R. et al (27).	91%
Troisi R. et al (28).	86%
Goodson JM. et al (29).	91%
Mameli C. et al (30).	82%
Craig SJC. et al (31).	73%
Ma T. et al (32).	82%
Raju SC. et al (33).	82%
Alqaderi H. et al (34).	73%
Araujo DS. et al (35).	86%
Mervish NA. et al (36).	86%

Evaluación de la evidencia científica: *GRADE Pro*

**Tabla 8. Resumen de porcentaje de aprobación pautas *GRADE Pro***

<b>Estudio</b>	<b>Resultados <i>GRADE Pro</i></b>
Nizam R. et al (27).	⊕○○○ Muy baja
Troisi R. et al (28).	⊕○○○ Muy baja
Goodson JM. et al (29).	⊕○○○ Muy baja
Mameli C. et al (30).	⊕○○○ Muy baja
Craig SJC. et al (31).	⊕⊕○○ Baja
Ma T. et al (32).	⊕⊕⊕○ Moderado
Raju SC. et al (33).	⊕○○○ Muy baja
Alqaderi H. et al (34).	⊕○○○ Muy baja
Araujo DS. et al (35).	⊕○○○ Muy baja
Mervish NA. et al (36).	⊕○○○ Muy baja

El resultado general a partir del análisis con *GRADE Pro* determinó que, en promedio, los estudios se encuentran entre una calidad baja y muy baja.

### **Caracterización de los Estudios**

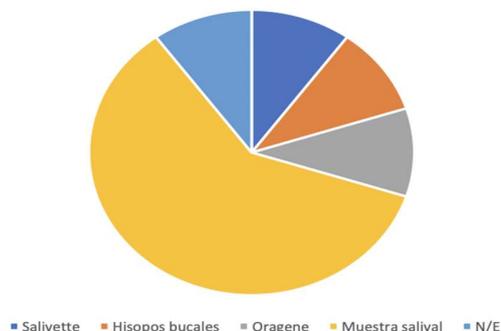
Los estudios incluidos en la revisión fueron seleccionados utilizando diversos criterios y filtros, entre ellos la fecha de publicación, que debía estar entre 2018 y 2023. El mayor número de publicaciones correspondió al año 2019, seguido de 2018, mientras que en 2020 y 2023 solo se incluyó un estudio. La mayoría de los artículos seleccionados correspondían a estudios de tipo observacional, incluyendo todos los estudios piloto, que también se basaron en modelos observacionales.

### **Caracterización de la Muestra**

Las muestras utilizadas en cada estudio variaron considerablemente, lo que hizo necesario agrupar los datos para obtener una mejor comprensión de la cantidad de participantes incluidos en los diferentes estudios. La mayoría de los estudios analizaron muestras de menos de 50 personas (en 4 estudios), mientras que un estudio incluyó más de 1.300 participantes. Las variables estudiadas en los diferentes artículos incluyeron pacientes con y sin síndrome metabólico, peso corporal, circunferencia abdominal, sobrepeso y obesidad, índice de masa corporal (IMC), niveles de HDL, glucosa en saliva, presión arterial, frecuencia cardíaca, ciclos de sueño, salud bucal, peso, estatura, porcentaje de grasa corporal, sangrado gingival, presencia de gingivitis, edad, sexo, estructura central del microbioma oral, examen dental, bacterias presentes, abundancia relativa de taxones bacterianos y la predicción de las funciones metabólicas de la microbiota. Estos parámetros permitieron abordar de manera integral los objetivos de la revisión. La recolección y el análisis de las muestras se llevaron a cabo de diferentes maneras según cada estudio, como se detalla en la tabla siguiente, que describe las diversas metodologías de recolección de muestras salivales y la posterior purificación del ADN.

### Gráfico 1. Método de recolección de la muestra salival.

Método de recolección de la muestra salival

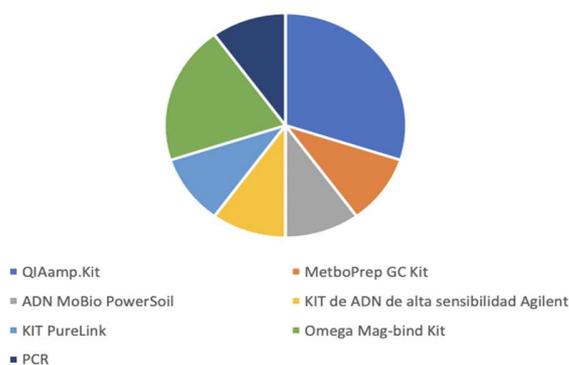


Salivette; *Sarstedt, Numbrecht*, Alemania; Hisopos bucales frotados sobre la superficie de las mejillas de cada participante; Oragene: *Kits* de autorecolección *Oragene DNA (OG-500) (DNA genotek Inc., Canadá)*; Muestra salival; N/E: no se especifica.

A partir de la toma de muestra, se obtuvo la saliva. Y esta, gracias a un procedimiento de purificación del ADN, se logró estudiar y analizar los distintos componentes. Esto se llevó a cabo de diferentes maneras, dependiendo del estudio. En el gráfico 2 se especifican.

### Gráfico 2. Procedimiento de purificación del ADN.

Procedimiento de purificación del ADN.



QIAamp.Kit de extracción de ADN de *Qiagen (Hilden, Alemania)*; MetboPrep GC Kit (*Theoreo Srl, Montecorvino Pugliano (SA), Italia*); ADN MoBio PowerSoil (*Qiagen*); KIT de ADN de alta sensibilidad Agilent (*agilent technologies Inc., Santa Clara, CA, Estados Unidos*); Kit de purificación de ADN del microbioma PureLink (*thermofisher, Waltham, MA, Estados Unidos*); Omega Mag-bind KIT de ADN (M5635-02); PCR, Reacción en Cadena de la Polimerasa.

## RSC UANDES

Existen diversas variables las que fueron consideradas a la hora de tomar la muestra. En la tabla 9 se indica las diferentes formas en las que se llevó a cabo.

**Tabla 9. Condición de la toma de muestra.**

Condición de toma de muestra	Cantidad de estudios
Ayuno nocturno	2
No comer, beber, ni cepillarse durante 1 hora antes de la recolección de saliva	4
Ayuno y no cepillado ni tabaco durante 2 horas previas a la recolección	4
No se especifica	2

Hubo estudios que presentaron más de una de las condiciones, por esto la cantidad de estudios arroja 12, pero en realidad son 10 los que se utilizaron para analizar y realizar esta revisión.

La mantención de la muestra salival dependió de cada estudio y, a la vez, de las indicaciones de cada fabricante y su respectiva toma de muestra. A raíz de esto, es que se obtuvo que 4 estudios almacenaron la muestra a  $-80^{\circ}\text{C}$ , 1 estudio a  $-40^{\circ}\text{C}$ , 1 a  $-20^{\circ}\text{C}$  y 3 no especificaron la forma en la que lo guardaron. Por otro lado, en los artículos seleccionados se estudiaban distintas localidades de toma de muestras, las que involucraban distintas nacionalidades, dentro de las cuales se destaca la participación de Italia, Estado de Kuwait y Estados Unidos.

### Caracterización de los resultados

A partir de los resultados de cada estudio, es que es posible caracterizar los distintos grupos según el peso de cada grupo. Es por esto, que se organizó la información en 3 categorías: normopeso, sobrepeso y obesidad de los pacientes pediátricos, y se indicó la prevalencia de las bacterias asociadas a los grupos mencionados. En la tabla 10 se especifican las bacterias predominantes según el peso de los pacientes pediátricos.

**Tabla 10. Bacterias predominantes según normopeso, sobrepeso y obesidad en pacientes pediátricos.**

Normopeso	Haemophilus
	Neisseria meningitidis
	Streptococcus pneumoniae
	Haemophilus parainfluenzae
Sobrepeso	Streptococcus mutans*
	Bifidobacterias*
	Acidobacterias
	Prevotella spp*
	Seimonas spp**
Obesidad	Acidobacteriales
	Mycoplasmatales
	Caulobacterales
	Myxococcales
	Megasfera
	Lactobacillales
	Porphyromonas
	Atopobium
	Rothia
	Eubacterium nodatum
	Streptococcus mutans*
	Bifidobacterias*
	Solobacterium
	Campylobacter
	Leptotrichia buccalis
Prevotella spp*	

\*Bacterias predominantes en individuos con sobrepeso u obesidad.

\*\* Bacterias únicas en pacientes con sobrepeso.

Finalmente, y a modo de resumen, se determinaron ciertas características que se manifestaron en cada grupo estudiado, específicamente relacionado con el peso. A partir de esto es que fue posible realizar la tabla 11.

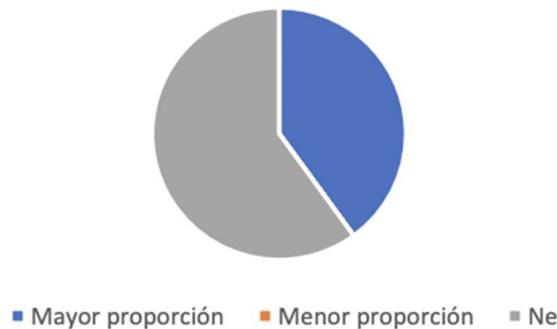
**Tabla 11. Características de la muestra según normopeso, sobrepeso y obesidad.**

Grupo	Características
Normopeso (NW)	Menor porcentaje de grasa corporal se relacionó con una frecuencia reducida de gingivitis. Y los biomarcadores que disminuyeron fueron principalmente los lípidos.
Sobrepeso (SP)	Bacterias presentes en este grupo se relacionaron con la acumulación de grasa corporal. Sensibilidad al gusto reducida.
Obesidad (O)	Metil-2—piridona-5carboxamida (2YP) fue identificada como el biomarcador más fuertemente relacionado con los niños obesos. La presión arterial sistólica también se presentaba en rangos más elevados que en los otros grupos. Más del 50% de este grupo tenía signos ecográficos de NAFLS e hipertransaminasemia además de presentar altos niveles de glucemia. A su vez, presentaron muchos metabolitos asociados a MetS*. Mayor sensibilidad al gusto.

\*Metabolitos asociados a MetS: urato, esfingomielina, gamma-glutamifenilalanina, acosoga, fosfato, treonifenitalanina, acetilcarnilina y arginina.

**Gráfico 3. Proporción F/B en pacientes con IMC alto.**

Gráfico sobre la proporción F/B en pacientes con IMC alto



F/B: proporción de firmicutes y bacteroides. Ne: no se especifica.

## Discusión

El estudio de Craig SJC y colaboradores (2018) (31) encontró que los niños con sobrepeso presentaban una menor diversidad bacteriana en sus muestras orales en comparación con los niños con peso normal. Este hallazgo contrasta con el trabajo de Ma T. y su equipo (2013), (32) que observó una mayor riqueza en el microbioma oral de los niños con obesidad. Estas diferencias en la riqueza microbiana, que pueden variar según el autor y el estudio, se asocian con una disbiosis oral, lo que lleva a un desequilibrio en la relación entre la microbiota y el huésped, relacionado con diversas enfermedades como caries, periodontitis, artritis, Alzheimer, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias y cardiovasculares. La disparidad observada podría explicarse por las diferencias en los tipos de muestras estudiadas: Craig SJC investigó microbiomas orales de niños hasta los dos años, mientras que Ma T. incluyó pacientes entre tres y cinco años. Además, Craig SJC comparó el microbioma de los niños con el de sus madres durante un período de seguimiento de dos años, mientras que Ma T. se centró en la tendencia de la obesidad en etapas tempranas de la vida.

La proporción de firmicutes a bacteroides en el microbioma oral e intestinal de niños con obesidad fue mayor que en los niños con peso normal, lo que concuerda con los hallazgos de estudios previos. Estos desequilibrios son indicativos de disbiosis, que podría relacionarse con la flora comensal normal que, en condiciones de obesidad, muestra un aumento de firmicutes en comparación con bacteroides, tanto a nivel oral como intestinal (37, 38). Esta diferencia se puede deber al tipo de muestra analizada, ya que en uno se evaluó el microbioma oral de infantes hasta los 2 años de vida (31), y en otro se consideraron niños entre los 3 y 5 años (32). Las relaciones de abundancia de la relación *F: B* (*firmicutes: bacteroides*) tanto a nivel oral como intestinal en niños con obesidad, fue mayor que las de los niños con peso normal. Lo que concordaba con los resultados de *Craig SJC. et al* (2018) (31), *Mervish NA. et al* (2019) (36) y *Raju SC. et al* (2019) (33). Estas bacterias son parte de la flora comensal del organismo, pero, generalmente se encuentran en una proporción en donde F llega a ser 5 veces más que B (39).

El microbioma oral de pacientes pediátricos sanos, se encontró que la mayoría de los autores concordaban. *Mervish NA. et al* (2019) (36) mencionó que el microbioma oral es menos diverso y menos complejo que el intestinal. Por otra parte, individuos que cohabitan, presentan microbiota similar (muchos de los que cohabitan presentan vínculos genéticos, por lo que esta podría ser otra explicación) (29, 36). *Troisi R. et al* (2018) (28) demostró que los perfiles metabólicos salivales podían distinguir con precisión a los niños que presentaban menos criterios de síndrome metabólico (MetS) en comparación con aquellos que

mostraban un mayor número de criterios. Esto sugiere la posibilidad de realizar un diagnóstico temprano del síndrome y facilitar su seguimiento. Dado que la definición de los criterios de MetS en niños aún no está completamente establecida, el artículo recomienda abordar y estudiar cada criterio de manera individual, además de fomentar una mayor conciencia sobre las condiciones asociadas a este síndrome, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). (28). *Goodson JM. et al* (2019) (29) plantean que la microbiota oral podría afectar al tracto gastrointestinal para aumentar la eficiencia metabólica, lo que resultaría en un mayor almacenamiento de grasa, afectar los niveles de leptina o ghrelina, lo que resultaría en un aumento de apetito y del consumo de alimentos; y/o afectar las vías de TNF-alfa y adiponectina, lo que generaría una resistencia a la insulina y un aumento del almacenamiento de grasas. Esto coincide con lo mencionado por *Tinahones FJ* (2017) (39) durante una mesa redonda en Málaga, España y guarda directa relación con el síndrome metabólico. *Alqaderi H. et al* (2021) (34) estableció que las comunidades microbianas presentes en la cavidad oral podrían indicar o predisponer potencialmente el estado de obesidad de un individuo. Es más, *prevotella spp*, fue uno de los marcadores principales del microbioma oral en personas con IMC alto, y se piensa que podría identificar a las personas en riesgo de desarrollar obesidad (34). En los últimos años, se ha investigado ampliamente la relación entre la microbiota intestinal y sus variaciones en términos de composición y diversidad. Estos estudios han revelado que la microbiota intestinal juega un papel crucial en el desarrollo de trastornos metabólicos, especialmente en la diabetes y la obesidad. En individuos con obesidad, se han observado alteraciones significativas en la composición y función de su microbiota, lo que ha llevado a reconocerla como un elemento fundamental que conecta genes, factores ambientales y el sistema inmunológico. La microbiota intestinal está implicada en la regulación de la función metabólica, el desarrollo de inflamación de bajo grado y el equilibrio energético. Estas conexiones permiten establecer una relación entre la microbiota intestinal y la oral, facilitando la detección temprana o anticipada de cualquier alteración metabólica o sistémica. (28,33). Este postulado coincide con la revisión sistemática realizada por *Muniz de Lemos G. et al* (40) y constituye un hallazgo que data de la relevancia de la evaluación y vigilancia en salud bucal para controlar los casos de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes.

Esta revisión narrativa identificó varias limitaciones, destacando la existencia de un vacío de información en el campo. Esto se debe a la falta de regulación en los protocolos, la ausencia de estandarización en las edades de los participantes, la variabilidad en la recolección de muestras salivales y los métodos de purificación del ADN. Además, se observaron inconsistencias en las condiciones de recolección de

fluidos, la selección de participantes y la representatividad de los tamaños de muestra, entre otros factores. Estas deficiencias contribuyeron a la obtención de resultados diversos, muchos de los cuales no fueron concordantes entre sí.

### **Conclusiones**

En pacientes pediátricos que presentan una o más condiciones asociadas al síndrome metabólico, se observan cambios en el microbioma oral, especialmente en la cantidad y tipo de bacterias presentes en la saliva. En estos pacientes, el microbioma oral generalmente se caracteriza por una abundante diversidad bacteriana, manteniéndose en equilibrio (eubiosis), lo que es crucial para el correcto funcionamiento de la cavidad oral.

El Comité de Nutrición de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) ha señalado que es complicado definir criterios específicos para el síndrome metabólico en niños. Por esta razón, se recomienda abordar, detectar y tratar cada factor de riesgo individualmente, y aumentar la conciencia sobre las condiciones comórbidas, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), que debe ser gestionada y referida a especialistas cuando sea necesario.

Es necesario realizar nuevos estudios que establezcan la relación entre el microbioma oral y el síndrome metabólico en pacientes pediátricos. Además, se requiere nueva evidencia para desarrollar terapias de manejo odontológico más efectivas en este grupo de pacientes.

### **Contribuciones, reconocimientos y limitaciones**

Declaramos que hemos seguido las normas de publicación de esta revista, aceptamos la responsabilidad del contenido del mismo, en virtud que hemos participado activamente y de manera suficiente en su preparación, y manifestamos y conocemos que la atribución de autoría sin haber participado lo suficiente según lo establecido constituye una falta ética.

Una de las limitaciones de esta revisión es que se encontró un vacío de información de Mets en niños debido a que los estudios al respecto están enfocados en adultos. Además, se evidenció falta de regulación en los protocolos, la inexistencia de estandarización en las edades de los participantes, variabilidad en la recolección de muestras de saliva y en métodos de purificación de ADN.

RSC UANDES

	Dominga Anguita	Constanza Sáez	Andrea Ormeño	Carolina Inostroza
1.-Participé en la concepción o diseño del trabajo y artículo o en la adquisición, análisis o interpretación de los datos.	x		x	x
2.-Participé en el diseño del trabajo de investigación o en la revisión crítica de su contenido intelectual.		x		
3.- Intervine en la aprobación de la versión final que se va a publicar.	x	x	x	x
4.- Asumo la responsabilidad y puedo responder por todos los aspectos del artículo de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo están adecuadamente investigadas y resueltas.				x
Declaro que no tengo ningún tipo de conflicto de interés, relaciones o actividades financieras.	x	x	x	x
Declaro que este trabajo no ha sido sometido simultáneamente a otra revista	x	x	x	x

## Anexos

### ANEXO 1: Pauta *GRADE Pro* para estudios observacionales Grados de calidad de la evidencia

Grado	Definición
<b>Alta</b>	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto.
<b>Moderada</b>	Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que este cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
<b>Baja</b>	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
<b>Muy baja</b>	Se tiene muy baja confianza en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

### Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia

Factor	Consecuencia
Limitaciones en el diseño o ejecución del estudio (riesgo de sesgo)	↓ 1 o 2 niveles
Inconsistencia en los resultados. Resultados inconsistentes	↓ 1 o 2 niveles
Imprecisión	↓ 1 o 2 niveles
Sesgo de publicación	↓ 1 o 2 niveles

### Factores que pueden aumentar la calidad de la evidencia

Factor	Consecuencia
Gran magnitud del efecto – Efecto de gran tamaño	↑ 1 o 2 niveles
Todos los posibles distractores podrían reducir el efecto demostrado o incrementar el efecto, si el efecto no es observado	↑ 1 nivel
Gradiente dosis - respuesta	↑ 1 nivel

Guía para evaluar las limitaciones del estudio (riesgo de sesgo propuesta por la Colaboración Cochrane y la calidad de la evidencia correspondiente según GRADE)

Riesgo de sesgo	A lo largo de los estudios	Interpretación	Consideraciones	Enfoque GRADE para evaluar las limitaciones de los estudios
Bajo	La mayoría de la información es de estudios con bajo riesgo de sesgo	Poco probable que el sesgo plausible afecte seriamente los resultados	Sin limitaciones aparentes	Sin limitaciones serias, no disminuir
No claro	La mayoría de la información es de estudios con bajo riesgo de sesgo o riesgo no claro	Sesgo plausible que genera cierta duda acerca de los resultados	Es poco probable que las potenciales limitaciones disminuyan la confianza en el estimativo del efecto	Sin limitaciones serias, no disminuir
No claro	La mayoría de la información es de estudios con bajo riesgo de sesgo o riesgo no claro	Sesgo plausible que genera cierta duda acerca de los resultados	Es probable que las potenciales limitaciones disminuyan la confianza en el efecto estimativo	Limitaciones serias, disminuir un nivel
Alto	La proporción de información de los estudios con alto riesgo de sesgo es suficiente como para afectar la interpretación de los resultados	Sesgo plausible que debilita seriamente la confianza en los resultados	Limitación crucial para un criterio, o algunas limitaciones en múltiples criterios, suficientes para disminuir la confianza en el estimativo del efecto	Limitaciones serias, disminuir un nivel
Alto	La proporción de información de los estudios con alto riesgo de sesgo es suficiente como para afectar la interpretación de los resultados	Sesgo plausible que debilita seriamente la confianza en los resultados	Limitación crucial para uno o más criterios, suficiente para disminuir la confianza en el estimativo del efecto	Limitaciones serias, disminuir dos niveles

Fuente: GRADE handbook [Internet]. [citado 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>