

En el Cuadro queda registrada la evolución de las reagudizaciones y del número de consultas realizadas en cada nivel asistencial. Entre el 40,4 y el 44,5% de los pacientes que llevaban tratamiento con CI según periodo, el tratamiento con dichos fármacos no estaba correctamente indicado. Los porcentajes de uso de CI no correctamente indicados cuando sólo se ha tenido en cuenta las reagudizaciones anuales (inferiores a 2) han sido similares (37,2 a 43,4%).

**Cuadro 2.** Evolución de los controles, ingresos y reagudizaciones de los pacientes con EPOC.

	Período de Tiempo			IC de la diferencia	p
	6/2008-5/2009	6/2009-5/2010	6/2010-5/2011	[(6/2008-5/2009)- 6/2010-5/2011]	
<b>Visitas al Centro de Salud</b>	2,12	2,39	2,65	(-1,5 a 0)	0,05
<b>Interconsulta al Neumólogo</b>	0,29	0,35	0,51	(-0,4 a -0,04)	0,015
<b>Urgencias Hospital</b>	0,12	0,15	0,21	(-0,2 a 0,27)	0,134
<b>Ingresos</b>	0,04	0,04	0,09	(-0,1 a 0,1)	0,134
<b>Reagudizaciones</b>	0,54	0,59	0,69	(-0,32 a 0,03)	0,093

IC=Intervalo de confianza.

## Discusión

Es muy importante integrar de forma habitual, en nuestro quehacer diario, la autoevaluación sistemática, ya que es la única forma de poder establecer acciones de mejora que se puedan cuantificar posteriormente. En nuestro caso, y ésta creemos que es la principal aportación de este trabajo, hemos objetivado la discrepancia existente entre la percepción subjetiva de cómo creemos que trabajamos antes de evaluarlos y el conocimiento objetivo de nuestro trabajo tras la evaluación, diferencias que son estadísticamente significativas, a pesar de tratarse de un número reducido de consultas, tanto en la calidad del diagnóstico como en el tratamiento. En el caso del seguimiento del protocolo, ya antes de presentar los resultados de la evaluación los médicos tenían una sensación subjetiva de que lo aplicaban mal, objetivándose tras la evaluación, que lo hacían aún peor de lo que pensaban.

La prevalencia registrada de la EPOC en nuestro CS es similar a las referidas en los últimos estudios poblacionales (6,7) y por lo tanto muy lejos de la prevalencia real (9,1 a 10,2 %) ya que se considera que entre el 70% y el 80% de los pacientes no están diagnosticados. Cuando valoramos las diferencias en la prevalencia registrada entre las distintas consultas del CS, observamos que éstas son notorias, relacionadas probablemente con los distintos hábitos de los médicos en su práctica clínica. En nuestro caso el 20% de diagnósticos incorrectos de EPOC, que consideramos que es alto, ha sido debido fundamentalmente a que estaban diagnosticados como EPOC pacientes que sólo presentaban criterios de bronquitis crónica simple y que no llevaban tratamiento broncodilatador, sin embargo nuestras cifras son inferiores a las referidas en AP por otros autores (8), si bien el 57% de nuestros pacientes, lo cual obviamente es un porcentaje alto, no tenían ninguna espirometría registrada en los 3 años del periodo de estudio. Dado el infradiagnóstico de este proceso en la práctica clínica, sería conveniente hacer un cribado oportunista realizando en AP espirometrías a aquellos pacientes fumadores que presenten síntomas (9-12). Al mismo tiempo creemos que sería preciso ajustar nuestro protocolo de la EPOC, donde se indica que debería hacerse una espirometría anual a estos pacientes, haciéndolo más realista, de acuerdo con la verdadera infraestructura en este campo de nuestro CS.

Como era de esperar (13) en nuestra muestra también hay un predominio de varones y su edad media (70,3 años) es alta. En nuestro estudio, al igual que en otros artículos (14-15), más de un tercio de los pacientes presentan asociada alguna patología relacionada con la salud mental. En nuestros resultados llama la atención, que a pesar de que es universalmente conocido que el tabaquismo es el principal causante de la EPOC, un alto porcentaje de pacientes no tienen registrado este hábito en su HCE, quizás porque generalmente se registra más cuando está presente, lo que hace pensar que el porcentaje real de fumadores será inferior al que hemos objetivado. También llama la atención el alto porcentaje de pacientes que no reciben anualmente la vacuna antigripal, es verdad que hay en muchos pacientes, por sus experiencias anteriores, una resistencia natural a ser vacunados, pero no es menos cierto que los médicos de familia en esos casos deberíamos intentar convencerlos para que sí lo hicieran. En nuestro CS la vacunación masiva antineumocócica se realizó antes de disponer de HCE, por lo que el porcentaje registrado en la HCE es probable que sea muy inferior al real.

A pesar de que siguen existiendo numerosas controversias en la utilización de los CI de forma crónica en los pacientes con EPOC (16-22), cuando consideramos su utilización, el 44,5% de nuestros pacientes llevaban CI, cifra claramente inferior a la referida en otros trabajos (13, 23, 24) tanto de nuestro entorno como de otros países europeos. Cuando consideramos la correcta indicación de los CI, conforme a las guías clínicas aceptadas (FEV1 < 50% o presencia de más de una reagudización anual), el 40% de los pacientes que llevaban CI, éstos no estaban correctamente indicados. Una historia de exacerbaciones frecuentes, es el principal criterio actualmente aceptado para establecer la indicación de CI en la EPOC (25), aunque existen autores que ponen en duda incluso esta indicación (26), también entre nuestros pacientes, teniendo en cuenta solo sus reagudizaciones bronquiales, el porcentaje de uso no indicado de CI, según este criterio, estaba en torno al 40%. En nuestro caso, a la vista de los resultados que nos hemos encontrado, consideramos imprescindible introducir la práctica sistemática (27) de revisar el tratamiento con CI de nuestros pacientes para ver si es posible reducir la dosis o suprimir los CI en algunos de ellos.

Evolutivamente, a lo largo del periodo evaluado, se observa un incremento progresivo, que en algunos casos es estadísticamente significativo, del número de veces que el paciente acude tanto al CS

como a los especialistas, las urgencias hospitalarias o son ingresados por causa de su EPOC, aumento que contrasta con el hecho de que anualmente, de forma estable, casi el 30% de los pacientes no acuden por este motivo de consulta a su médico de cabecera. También se observa un incremento progresivo a lo largo de estos años del número de reagudizaciones bronquiales.

A la vista de los datos cuantitativos que aparecen en nuestra evaluación nos damos cuenta de que existen bastantes aspectos susceptibles de mejorar, pero esto solo será posible si los profesionales conocemos la realidad objetiva que nos aporta la evaluación de nuestro trabajo y no sólo la sensación subjetiva de cómo creemos tener controlados a nuestros pacientes o los datos que nos aportan los grandes estudios. La principal limitación de este estudio es que sus resultados, dado el número reducido de consultas de que dispone nuestro CS, lógicamente no pueden ser extrapolados a otros centros, sin embargo creemos que son importantes para nosotros, pues nos permiten poder plantearnos acciones de mejora concretas en nuestro CS.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias

1. Borgés da Silva R, Contandriopoulos AP, Pineault R, Tousignant P. Approche globale d'évaluation de l'utilisation de services de santé: concepts et mesures. *Pratiques et Organisation des Soins* 2011;42:11-8.
2. Pasarín MI, Berra S, Rajmil L, Solans M, Borrell C, Starfield B. Un instrumento para la evaluación de la atención primaria de salud desde la perspectiva de la población. *Aten Primaria* 2007;39:395-401.
3. Berwick DM, Enthoven A, Bunker JP. Quality management in the NHS: the doctor's role. *BMJ* 1992;304:235-239.
4. Blumenthal D. Quality of Health Care. What is it?. *N Engl J Med* 1996;335:891-893.
5. Palmer HR, Nesson R. Review of methods for ambulatory medical care evaluations. *Med Care* 1982;20:758-781.
6. Sobradillo VP, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 20
7. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Taulería E, Sánchez G. et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
8. De Miguel J, Izquierdo JL, Molina J, Rodríguez JM, De Lucas P, Gaspar G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Arch Bronconeumol* 2003;39:203-8.
9. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012;48.
10. Ciria C, Clotet J, Gómez X, Albalad JM. La espirometría es un buen método para la detección y el seguimiento de la EPOC en fumadores de alto riesgo en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 2004;40:155-9.
11. Naberan K, De la Roza C, Lamban M, Gobartt E, Martín A, Miravittles M. Utilización de la espirometría en el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 2006;42:638-44.
12. Derom E, Van Weel C, Liistro G, Buffels J, Schermer T, Lammers E et al. Primary care spirometry. *Eur Respir J* 2008;31:197-203.
13. Izquierdo JL, Martín A, De Lucas P, Rodríguez JM, Almonacid C, Paravisini A. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *International Journal of COPD* 2010;5:1-9.
14. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int*
15. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:21
16. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: a controversy. *Respiration* 2010;80:89-95.
17. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD002991.
18. Loke YK, Cavallazi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011;66:699-708.
19. Nitu M, Medregoniu D, Olteanu M, Golli A, Maceseanu A, Medregoniu R. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. *Pneumologia* 2010;59:74-6.
20. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia: evidence for and against the proposed association. *QJM* 2010;103:379-85.
21. Telenga ED, Kerstjens HA, Postma DS, Ten Hacken NH, Van den Berge M. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:405-21.
22. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301:1024.
23. Rodríguez JM, De Miguel J, Izquierdo JL, De Lucas P, Molina J. Tratamiento farmacológico de la EPOC en dos niveles asistenciales. Grado de adecuación a las normativas recomendadas. *Arch Bronconeumol* 2003;39:195-202.
24. Izquierdo JL, Rodríguez JM, De Lucas P, Martín A, Gobartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE) *Rev Clin Esp* 2008;208:18-25.
25. Izquierdo JL, Rodríguez JM. Utilización excesiva de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2012;48:207-12.
26. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010;137:318-25.
27. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD: a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;12:107.

## Infertilidad e infección por *Chlamydia trachomatis* en mujeres sexualmente activas del estado Carabobo, Venezuela

Milagros Joya,<sup>1</sup> Astrid Joya,<sup>2</sup> Mónica Sequera,<sup>1</sup> Everilda Arteaga,<sup>3,4</sup> Gilberto Bastidas.<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología, Escuela de Ciencias Biomédica, Universidad de Carabobo, Valencia, Carabobo, Venezuela.

<sup>2</sup> Laboratorio Embriogen, Unidad de Reproducción Humana, Centro Médico Rafael Guerra Méndez, Valencia, Carabobo, Venezuela.

<sup>3</sup> Departamento Clínico Integral del Norte, Escuela de Medicina, Universidad de Carabobo, Valencia, Carabobo, Venezuela.

<sup>4</sup> Centro UNESCO Carabobo-Centro UNESCO para la Salud, Valencia, Carabobo, Venezuela.

<sup>5</sup> Departamento de Salud Pública, Escuela de Salud Pública y Desarrollo Social, Universidad de Carabobo, Valencia, Carabobo, Venezuela.

\* Correo electrónico: bastidasprotozoo@hotmail.com

Fecha de Recepción: 29-05-2013.

Fecha de Aceptación: 27-02-2014.

### Resumen

**Introducción:** *Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular obligada cuyo único hospedador es el hombre, capaz de producir la afección llamada clamidiosis, infección que puede ser aguda o crónica, que causa con gran frecuencia en mujeres infertilidad. La situación, puede ser grave para Venezuela donde la información epidemiológica es escasa y limitada a un pequeño número de estudios y a datos oficiales incompletos. Esta investigación pretendió determinar en mujeres sexualmente activas con infertilidad infección por *C. trachomatis* como posible causa. **Materiales y métodos:** fue un estudio descriptivo en 198 mujeres de distintas comunidades del estado Carabobo, Venezuela con infertilidad primaria o secundaria. Se recogieron datos de identificación y de antecedentes obstétricos y a través del método inmunoenzimático indirecto se determinaron anticuerpos IgM e IgG anti *C. trachomatis*. **Resultados:** la edad promedio fue de  $34,3 \pm 5,9$  años, 38,4% resultaron con infección, de estas 72,3% estaban en el período fértil de su vida reproductiva y eran positivas para ambas Ig. De estas 43,7% lograron embarazo, pero 35,4% terminaron en aborto y 5,2 en embarazo ectópico. **Discusión:** existe alta prevalencia y asociación entre infección por *C. trachomatis* e infertilidad en mujeres del estado Carabobo, Venezuela, como consecuencia directa del carácter mayoritariamente asintomático de la infección clamidial y de su evolución hacia la enfermedad inflamatoria pélvica condición determinante de infertilidad femenina primaria, de abortos y embarazos ectópicos, tratables en estas mujeres pues la mayoría estaba en la fase activa de la infección y en pleno período fértil.

**Palabras clave:** *Chlamydia trachomatis*, infertilidad, prevalencia, mujeres, ensayo de inmunoadsorción enzimática.

### Infertility and infection with *Chlamydia trachomatis* in sexually active women from Carabobo state, Venezuela

#### Abstract

**Introduction:** *Chlamydia trachomatis* is an obligate intracellular bacterium whose only host is human, capable of producing the condition called chlamydia, infection can be acute or chronic, very often causes infertility in women. The situation may be serious for Venezuela where epidemiological information is scarce and limited to a small number of studies and official data incomplete. **Materials and Method:** this research sought to determine in sexually active women with infertility caused by *C. trachomatis* as a possible cause. It was a descriptive study of 198 women from different communities in the state of Carabobo, Venezuela with primary or secondary infertility. Identification data were collected and obstetric history and through indirect immunosorbent assay were determined IgM and IgG anti *C. trachomatis*. **Results:** the average age was  $34.3 \pm 5.9$  years, 38.4% were infected, of these 72.3% were in the fertile period of their reproductive lives and were positive for both Ig. Of these 43.7% achieved pregnancy but 35.4% ended in abortion and 5.2 in ectopic pregnancy. **Discussion:** there is high prevalence and association between infection for *C. trachomatis* and infertility in women of the Carabobo, Venezuela state, as direct consequence of the majority asymptomatic character of the chlamydial infection and of your evolution towards the inflammatory pelvic illness determining condition of feminine primary infertility, of abortions and ectopic pregnancies, friendly in these women because the full age were in the active phase of the infection and in the middle of fertile period. **Key Words:** *Chlamydia trachomatis*, infertility, Prevalence, women, enzyme immunosorbent assay.

### Introducción

*Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular obligada, cuyo único hospedador es el hombre, capaz de producir la afección llamada clamidiosis, infección que puede ser aguda, crónica o persistente, y que puede presentarse como: cervicitis aguda, síndrome uretral, salpingitis, y enfermedades de la reproducción y puerperales (1). La clamidiosis es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más comunes, pues se detectan anualmente 89 millones de nuevos casos de infecciones por *C. trachomatis* y son en cuestión 10 millones las personas infectadas solo en América y el Caribe, pero de Venezuela se tiene escasa información sobre la prevalencia de esta ITS, entre las pocas zonas estudiadas y con muestras muy pequeñas y sospecha clínica de infección se citan el estado (departamento) Zulia con prevalencia de clamidiosis entre 7-10% (2, 3), la ciudad de Valencia del estado Carabobo con 26,4% (4) y ciudad Bolívar del estado Bolívar con prevalencia de 8% (5).

Por otro lado, y como aspecto que afecta importantemente la calidad de vida del infectado por clamidiosis se señala que *C. trachomatis* es causa de infertilidad en la mujer por causarle enfermedad pélvica inflamatoria, que deja como secuelas cicatrices o adherencias en las trompas de Falopio, mismas que pueden interferir en primer lugar con la fertilización y en segundo lugar con la implantación al impedir el paso del óvulo ya fecundado al útero, generando con ello embarazo ectópico o aborto, entonces se afirma que entre las infecciones, la provocada por *C. trachomatis* prevalece entre parejas con problemas de infertilidad. Asimismo, en los embarazos normoimplantados el feto durante el parto al pasar por el canal vaginal se expone a la bacteria, la cual puede causarle neumonía o conjuntivitis, esta última puede incluso terminar en ceguera para el recién nacido (6, 7).

La situación puede ser grave para las venezolanas y específicamente para mujeres del estado Carabobo porque la información epidemiológica sobre infertilidad femenina e infección por *C. trachomatis* es escasa y limitada a un pequeño número de estudios y a datos oficiales incompletos, debido fundamentalmente a que dos de cada tres mujeres infectadas son asintomáticas o simplemente presentan sintomatología leve, por este motivo la infección puede propagarse sin control o ser detectada con la aparición de las complicaciones, entre ellas destaca la infertilidad (8, 9). El curso asintomático de la infección hace más difícil su diagnóstico clínico; con lo que se retrasa o no se instaura el tratamiento, es así que esta infección puede provocar graves y costosas secuelas, cuyo manejo es altamente especializado y requiere de diagnósticos o recursos de laboratorio y quirúrgicos honerosos (10).

Lo anteriormente expuesto pone de relieve la necesidad de determinar, en poblaciones venezolanas la prevalencia de infección por *C. trachomatis*, dada la escasa información que se tiene sobre esta noxa, particularmente y como se mencionó previamente, porque estas mujeres mayormente son candidatas potenciales a padecer las complicaciones y paralelamente a ser portadoras silentes del microorganismo, en consecuencia la información generada en esta investigación permitirá a las autoridades oficiales de salud poner al día los programas de detección y tratamiento e impulsar programas educativos de prevención.

## Materiales y métodos

El estudio fue descriptivo y realizado durante el período 2008-2012, se incluyeron en la investigación a todas aquellas mujeres sexualmente activas con sospecha clínica de infertilidad primaria o secundaria (mujeres que mostraron por ejemplo: abortos recurrentes, fertilidad fallida, niveles anormales de hormonas sexuales, envejecimiento ovocitario, entre otros cuadros clínicos de infertilidad) que no hubiesen hecho uso de terapia antimicrobiana en al menos 30 días antes de la toma de muestra sanguínea y que fueron referidas de distintos centro de salud públicos y privados del estado Carabobo al laboratorio Embriogen en la Unidad de Reproducción Humana de una clínica de salud privada, las mismas fueron reunidas según su período reproductivo en tres grupos: de 20-44 años (período fértil), de 45-55 años (Climaterio/Menopausia) y mayores de 55 años (postmenopausia). Se obtuvo el consentimiento de las participantes previa explicación de los objetivos de la investigación y del comité de bioética de la institución privada de salud (11). Se recogió información sobre edad y antecedentes obstétricos. El muestreo fue secuencial y quedó conformado por 198 mujeres.

Mediante venopunción de vaso sanguíneo braquial con jeringa estéril se obtuvo de cada mujer entre 3-5 mL de sangre venosa, de las mismas mediante centrifugación se consiguió el suero, el cual fue almacenado a -20°C hasta la realización de las pruebas serológicas. A través de un método inmunoenzimático indirecto (ELISA) comercial (Bioline®) se determinaron los anticuerpos IgM e IgG anti *C. trachomatis*, que consiste en la reacción de los anticuerpos de la muestra con el antígeno específico de *C. trachomatis* unido a una superficie de poliestireno, el antígeno unido al anticuerpo reacciona con el sustrato (TMB), para dar una reacción coloreada azul que cambia a amarillo. Esta prueba tiene una sensibilidad de 90% y 100% de especificidad, con un coeficiente de variación intraensayo de 3,49 e interensayo de 5,33 (12). Las muestras con índices menores o iguales a 0,9 fueron consideradas negativas para anticuerpos IgM e IgG anti *C. trachomatis*, pero los muestras con índices mayores o iguales a 1,1 fueron consideradas

positivas. Las pruebas serológicas fueron interpretadas según el Cuadro 1.

**Cuadro 1.** Interpretación dada a las diferentes lecturas de los marcadores para infección por *C. trachomatis*.

Lectura de la prueba	Anticuerpos		Interpretación
	IgM	IgG	
A	+	+	Infección activa
B	-	+	Infección crónica
C	+	-	Infección activa
D	-	-	No hay infección

Los resultados fueron presentados mediante tablas y analizados a través de frecuencias absolutas y relativas. Se aplicó la prueba Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección de Yates, con un intervalo de confianza de 95% para determinar la relación entre las variables estudiadas.

## Resultados

En total fueron 198 mujeres sexualmente activas las estudiadas con sospecha clínica de infertilidad, cuya edad promedio en años fue de  $34,3 \pm 5,9$  y un rango de edad que oscilaba entre 20-59 años. En total 38,4% de las mujeres tenía infección por *C. trachomatis*, (76/198 con diferencia significativa entre infectadas y no infectadas [ $p < 0,00001$ ]) de estas 71/76 (72,3%) estaban en el período fértil de su vida reproductiva (entre 20-44 años de edad), 3/76 (3,9%) tenían entre 45-55 años (Climaterio/Menopausia) y 2/76 (2,6%) eran postmenopáusicas, con diferencia significativa entre las mujeres en período fértil y las que estaban en climaterio/menopausia, e igualmente con las postmenopáusicas ( $p < 0,00001$ , para ambos casos) (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Prevalencia de infección por *C. trachomatis* en Mujeres sexualmente activas y por grupos de edad. Carabobo, Venezuela, 2008-2012.

Períodos de edad (años)**	Infección*		Sin Infección		Total	
	n	%	n	%	n	%
20-44 (Período fértil)	71	35,9	120	60,6	191	96,5
45-55 (Climaterio/Menopausia)	3	1,5	2	1,0	5	2,5
>55 (Postmenopausia)	2	1,0	0	0,0	2	1,0
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>38,4</b>	<b>122</b>	<b>61,6</b>	<b>198</b>	<b>100,0</b>

$\chi^2$ : \* $p < 0,00001$ , con diferencia significativa mujeres infectadas y no infectadas. \*\* $p < 0,00001$ , con diferencia significativa entre las mujeres en período fértil y cada uno de los siguientes períodos reproductivos (Climaterio/Menopausia y postmenopausia).

La infección activa con *C. trachomatis* fue reportada en 71/76 (72,3%) mujeres (todas tenían entre 20 y 44 años), y solo tenían infección crónica 5/76 mujeres, 3 en Climaterio/Menopausia y 2 postmenopáusicas, con diferencia significativa entre las que tienen infección aguda y crónica ( $p < 0,00001$ ) (Cuadro 3).



**Cuadro 3.** Distribución e interpretación de positividad de los marcadores IgM e IgG para infección por *C. trachomatis* en tres grupos de mujeres. Carabobo, Venezuela, 2008-2012.

Períodos de edad (años)	IgM	IgG	Interpretación*
	Positivo	Positivo	
20-44 (Período fértil)	71	71	Infección activa
45-55 (Climaterio/menopausia)	0	3	Infección crónica
>55 (Postmenopausia)	0	2	
Total	71	76	

$\chi^2$ : \* $p < 0,00001$ , con diferencia significativa entre las mujeres en período fértil y cada uno de los siguientes periodos reproductivos (Climaterio/Menopausia y postmenopausia).

De las mujeres sexualmente activas en período fértil con infección aguda por *C. trachomatis*, 49,3% (35/71) no ha logrado ningún embarazo, 26,8% (19/71) han conseguido embarazo en al menos una oportunidad y 16,9% (12/71) en varias (con diferencia significativa entre las nuligestas [ $p < 0,01$ ] y poligestas [ $p < 0,00001$ ]). De las mujeres que ya se encuentran en climaterio/menopausia 2 de 3 lograron embarazos, en los dos casos lograron más de uno. Las dos mujeres postmenopáusicas con infección activa ya tenían varias gestaciones (Cuadro 4). Ahora bien, de las mujeres en período fértil con infección ninguna logró tener embarazos, ya que 19/31 (22,2%) experimentaron un aborto, 10/31 (13,2%) varios (Con diferencia significativa entre ambos,  $p < 0,01$ ) y 2/31 (5,2%) terminaron en embarazo ectópico (Cuadro 5). Es importante señalar que de las 5 mujeres que presentaron infección crónica, dos eran nuligestas, dos unigestas pero reportaron abortos de sus productos de la concepción y una tuvo 5 partos a términos.

**Cuadro 4.** Distribución de mujeres con infección activa para *C. trachomatis*, gestaciones y grupos de edad. Carabobo, Venezuela, 2008-2012.

Períodos de edad (años)	Nuligestas		Unigestas*		Poligestas**		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20-44 (Período fértil)	35	49,3	19	26,8	12	16,9	66	93,0
45-55 (Climaterio/menopausia)	1	1,4	0	0,0	2	2,8	3	4,2
>55 (Postmenopausia)	0	0,0	0	0,0	2	2,8	2	2,8
Total	36	50,7	19	26,8	16	22,5	71	100,0

$\chi^2$ : \* $p < 0,01$  con diferencia significativa entre mujeres en período fértil nuligestas y unigestas. \*\* $p < 0,00001$ , con diferencia significativa entre mujeres en período fértil nuligestas y poligestas.

**Cuadro 5.** Distribución de mujeres con infección activa para *C. trachomatis* cuyas gestaciones no terminaron en parto de recién nacido. Carabobo, Venezuela, 2008-2012.

Períodos de edad (años)	Abortos				Embarazo ectópico		Total	
	1*		>1		n	%	n	%
20-44 (Período fértil)	19	22,2	10	13,2	2	5,2	31	34,2
45-55 (Climaterio/menopausia)	0	3,2	0	3,2	0	3,2	0	3,2
>55 (Postmenopausia)	0	3,2	0	3,2	0	3,2	0	3,2
Total	19	22,2	10	13,2	2	5,2	31	100

$\chi^2$ : \* $p < 0,01$  con diferencia significativa entre mujeres con un aborto y con más de uno.

## Discusión

En este estudio se informa una prevalencia de infección por *C. trachomatis* de 38,4% que está por encima a la vista en reportes venezolanos previos, cuyas prevalencias oscilan entre 7 y 26,4% (2-5). La prevalencia hallada es igualmente superior a la descubierta en países latinoamericanos, por ejemplo en Chile la prevalencia de infección es de 24% en mujeres que asisten a consultorios de planificación familiar (13). En esta investigación, por supuesto las más afectadas son las mujeres en período fértil (entre 20 y 44 años de edad), hecho que también caracteriza el comportamiento de la infección en el resto del mundo, es decir, mayor afectación de las mujeres jóvenes, generalmente como consecuencia del cambio de pareja o el tener múltiples parejas sexuales, también de la nuliparidad, el no emplear métodos anticonceptivos de barrera, pero si los dispositivos intrauterinos y el tener relaciones sexuales irregulares y/o accidentales, factores de riesgo que sin duda pero en mayor o menor grado están presentes en la población venezolana estudiada como lo demuestran estudios sobre comportamiento sexual y sexualidad realizados en este país (10, 13-15).

Además de los patrones de comportamiento sexual de alto riesgo que distinguen a las poblaciones del mundo con altas tasas de infección por *C. trachomatis*, no abordados en esta investigación, también interviene pero como base biológica, la ectopia hipertrófica cervical de las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, caracterizado por la exposición hacia la superficie vaginal del cuello de la unión de las células escamosas y columnares del cérvix uterino, zona de mayor vulnerabilidad a la infección por esta bacteria. Pueden también influir en la adquisición de la infección los tratamientos hormonales, las enfermedades que produzcan depresión del sistema inmunitario, particularmente la diabetes mellitus y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (16, 17).

Las complicaciones y secuelas de las infecciones genitales por *C. trachomatis* incluyen: enfermedad pelviana inflamatoria, obstrucción o disfunción tubaria consecutiva a salpingitis que determina alta tasa de infertilidad primaria o secundaria y riesgo de sufrir abortos y embarazo ectópico (18-24), esto explica claramente la alta tasa de mujeres nuligestas (49,3%) en período fértil (20-44 años) encontrada en este estudio, que incluso supera la prevalencia reportada para países americanos como México que para 2009 reportó una frecuencia de 20,4% (25).

Esto además podría explicar que de las embarazadas de este reporte con infección activa que lograron gestación (46,9% ([31/66]), 93,5% (29/31) terminaron en aborto y 6,5% (2/31) en embarazo ectópico. Igual fenómeno se observó en las mujeres en climaterio/menopausia y postmenopáusicas con infección crónica pues dos no han tenido embarazos y dos que lo lograron abortaron, lo hallado está en concordancia, respecto a la palpable asociación entre presencia de anticuerpos IgG séricos (uno de los marcadores de exposición a infección genital por *C. trachomatis*) e infertilidad, porque en mujeres con este marcador la frecuencia de infertilidad puede alcanzar 71%, sin que exista necesariamente oclusión tubaria total (24).

El problema adquiere tal relevancia porque se ha mostrado la capacidad de *C. trachomatis* de generar infertilidad, incluso bastante tiempo después de haber sido eliminada con tratamiento y de no encontrarse evidencia de infección activa, con base a la facultad de la bacteria para generar respuesta inmunitaria de la mujer hacia los espermatozoides de su pareja. En este estudio ninguna mujer con infección activa o crónica con *C. trachomatis* reportó haber tenido algún hijo enfermo, a pesar de que también es frecuente la transmisión perinatal que causa en el producto de la concepción conjuntivitis y neumonía (26).

En la infertilidad atribuida a infección por *C. trachomatis* además de la mujer, el hombre puede estar también involucrado porque la bacteria *C. trachomatis* es un patógeno intracelular obligado que invade las células epiteliales del epidídimo y la uretra, e igualmente puede alcanzar el compartimiento citoplasmático del espermatozoide inmaduro, es así, que con la eyaculación puede infectarse a la pareja o con la presencia de anticuerpos anti-Chlamydia en el semen se produce autoinmunidad y en consecuencia aglutinación de los espermatozoides, lo que afecta su motilidad y la posibilidad de embarazo (27, 28).

Es evidente que estas observaciones se verían complementadas con el tamizaje en los hombres de marcadores inmunitarios para infección por *C. trachomatis*, investigación que en Venezuela debe sortear la negativa o escasa participación de los varones por creer que son las mujeres las responsables únicas de que en su hogar no hayan hijos, premisa hasta ahora social y moralmente reconocida por otros muchos pueblos latinoamericanos (29, 30). De lo hallado se desprende la importancia del tamizaje de casos de esta infección del aparato genital, generalmente asintomática, porque a la larga reduce los problemas físicos, emocionales y económicos que ocasionan en las pacientes, y la inversión en salud que realiza el estado como órgano rector del sistema sanitario de un país (8).

En resumen se concluye que existe alta prevalencia y asociación entre infección por *C. trachomatis* e infertilidad en mujeres del estado Carabobo, Venezuela, como consecuencia directa del carácter mayoritariamente asintomático de la infección clamidial y de su evolución hacia la enfermedad inflamatoria pélvica condición determinante de infertilidad femenina primaria, de abortos y embarazos ectópicos, tratables en estas mujeres pues la mayoría estaba en la fase activa de la infección y en pleno período fértil.

Finalmente con la información proporcionada se destaca la necesidad de intensificar la vigilancia epidemiológica para infección por *C. trachomatis* en mujeres sexualmente activas de la población venezolana, con el fin de determinar la magnitud real de tan importante y frecuente problema de salud, especialmente porque estudios previos muestran que mujeres con infección asintomática con diagnóstico y tratamiento para *C. trachomatis* presentan posteriormente 50% menos enfermedad inflamatoria pélvica, y por tanto menor riesgo de

infertilidad, es así que la búsqueda activa y universal de *C. trachomatis* resulta costo efectiva con prevalencias de infección superior a 3,9% (29, 30).

### Agradecimientos

Al Laboratorio Embriogen de la Unidad de Reproducción Humana del Centro Médico Rafael Guerra Méndez por el procesamiento de las muestras.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias

1. Geisler W, Yu S, Venglarik M, Schwebke J. An elevated vaginal leukocyte count in women with bacterial vaginosis was a strong predictor of vaginal or cervical infections. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 401-5.
2. Acevedo, M, Mondello, M. Chlamydia trachomatis en mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica, Caripe, Estado Monagas. Octubre-Diciembre 1999. Trabajo de Pregrado. Dpto. de Parasitología y Microbiología. Esc. Cs de la Salud. UDO. Bolívar. (Multigrafo). 2000, pp. 44.
3. Arráiz N, Marcucci R, Colina S, Reyes F, Rondón N, Bermúdez V, et al. Infección por Chlamydia trachomatis en mujeres consultantes en Maracaibo, Venezuela. *Rev Salud Pública* 2008; 10(4): 615-624.
4. Alfieri A, Ramírez L, Arcila N, Guevara Y. Determinación de anticuerpos contra Chlamydia trachomatis en pacientes del Servicio de Infertilidad del Centro Médico "Dr. Rafael Guerra Méndez", Valencia, Venezuela. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2005; 25:47-49.
5. Dore A, González J. Prevalencia de Neisseria gonorrhoeae y Chlamydia trachomatis en mujeres sexualmente activas. Ciudad bolívar, estado bolívar. Trabajo de Pregrado. Dpto. de Parasitología y Microbiología. Esc. Cs de la Salud. UDO. Bolívar. (Multigrafo). 2009, pp. 71.
6. Berntsson M, Tunbäck P. Clinical and Microscopic Signs of Cervicitis and Urethritis: Correlation with Chlamydia trachomatis Infection in Female STI Patients. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(2):230-3.
7. Miron ND, Socolov D, Mareş M, Anton G, Nastasa V, Moraru RE, et al. Bacteriological agents which play a role in the development of infertility. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2013; 60(1):41-53.
8. Blake D, Quinn T, Gaydos C. Should asymptomatic men be included in Chlamydia screening programs? Cost-effectiveness of Chlamydia screening among male and female entrants to a national job training program. *Sex Transm Dis* 2008; 35:91-101.
9. Hammerschlag M. Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae infections in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2004; 25: 43-51.
10. Geisler W. Diagnosis and management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: summary of evidence reviewed for the 2010 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 53(Suppl 3):S92-8.

11. Vantman D, Vega M. Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. *Rev Med Clin* 2010; 21(3): 348-62.
12. Watson E, Templeton A, Paavonen J, Mardh P, Sary A, Pederson B. The accuracy and efficacy of screening test for Chlamydia trachomatis: a systematic review. *J Med Microbiol* 2002; 51:1021-31.
13. Martínez MA, Ried I, Arias C, Napolitano C, Sandoval J, Molina R. Prevalencia de infección cervical por Chlamydia trachomatis en mujeres de la Región Metropolitana. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1294-300.
14. Ortiz CE, Hechavarría CE, Ley M, Álvarez G, Hernández Y. Estudio de Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis en pacientes infértiles y abortadoras habituales. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2010;36:73-84.
15. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012; 120:37-43.
16. Clyne M. Infectious disease: Chlamydia-induced infertility. *Nat Rev Urol* 2013; 10(3):124.
17. Sobek A, Hladíková B, Koutná O, Kučerová L, Dostálová Z, Sobek A. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection in patients treated for infertility. *Ceska Gynekol* 2012; 77(5):476-9.
18. Manavi K. A review on infection with Chlamydia trachomatis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20(6):941-51.
19. Kavanagh K, Wallace L, Robertson C, Wilson P, Scoular A. Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study. *Int J Epidemiol* 2013; 42(2):493-503.
20. Wilkowska-Trojnieł M, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I, Zbucka M, Wolczyński S, Grygoruk C, et al. Chlamydia trachomatis urogenital infection in women with infertility. *Adv Med Sci* 2009; 54(1):82-5.
21. Bender N, Herrmann B, Andersen B, Hocking J, Van Bergen J, Morgan J, et al. Chlamydia infection, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and infertility: cross-national study. *Sex Transm Infect* 2011; 87(7):601-8.
22. de Lima N, Borborema-Santos C, Barroso D, Costa C, Dutra J, Astolfi-Filho S. High prevalence detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 72(4):220-6.
23. Muvunyi C, Dhont N, Verhelst R, Temmerman M, Claeys G, Padalko E. Chlamydia trachomatis infection in fertile and subfertile women in Rwanda: prevalence and diagnostic significance of IgG and IgA antibodies testing. *Hum Reprod* 2011; 26(12):3319-26.
24. Mishori R, McClaskey E, WinklerPrins V. Chlamydia trachomatis infections: screening, diagnosis, and management. *Am Fam Physician* 2012; 86(12):1127-32.
25. Sánchez V, Torres A, Villalba J. Diagnosis of infection Chlamydia trachomatis by PCR among patients in the Specialty Clinic of Women of the National Defense Secretary. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77(1):13-8.
26. Andersen B, Ostergaard L. Chlamydia and infertility. *Ugeskr Laeger* 2012; 174(41):2452-5.
27. Eley A. How to detect Chlamydia trachomatis in males? *J Andrology* 2011; 32(1):7-15.
28. Bakhtiavi A, Firoozjahi A. Chlamydia trachomatis infection in women attending health centres in Babol: prevalence and risk factors. *East Mediterr Health* 2007; 13(5):24-31.
29. Honey E, Augood C, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh P, et al. Cost effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis. A review of published studies. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 406-12.
30. Ruiz R, Arredondo R, García A, Manterola D, Blanco N, Martínez J. Identificación de Chlamydia trachomatis en parejas infértiles. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción* 2011; 4(2):72-6.

# Kappa caseína de la leche: aspectos bioquímicos, moleculares, productivos y nutricionales

Luz Andrea Guevara-Garay,\* Diego Alejandro Cuartas-Castaño, Felipe Llano-Naranjo.

Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

\* Correo electrónico: landrea@utp.edu.co

Fecha de Recepción: 18-04-2013.

Fecha de Aceptación: 13-09-2013.

## Resumen

La caseína hace parte de las proteínas secretadas en la leche de la mayoría de los mamíferos, es una fosfoproteína producida por cuatro genes que codifican para las caseínas  $\alpha$  s1,  $\alpha$  s2,  $\beta$  y  $\kappa$ , las cuales se organizan en forma de micelas o unidades solubles. Las caseínas tienen un alto contenido de aminoácidos esenciales que se separan de la parte acuosa por acción de enzimas como la quimosina, la cual precipita la proteína en la elaboración de quesos. Dentro de las caseínas de la leche, la kappa-caseína tiene gran influencia en la composición de la leche en relación con su capacidad de coagulación, tiempo de formación del cuajo, tasa de formación de la cuajada, y vigor del coágulo en la producción de queso para consumo humano. El conocimiento de los factores que definen el nivel de kappa caseína en la leche es de relevancia para los productores y procesadores, puesto que la elevación de su contenido puede derivar en un mayor rendimiento del producto para la elaboración de derivados lácteos y, a su vez, en un mayor beneficio económico.

**Palabras clave:** Proteínas de la leche; bovinos; alimentación; productos lácteos.

## Kappa casein of milk: productive, molecular, biochemical and nutritional aspects

### Abstract

Casein is a phosphoprotein secreted in the milk of most mammal species. It belongs to a group of proteins coded by four genes, namely  $\alpha$  s1,  $\alpha$  s2,  $\beta$  and  $\kappa$ , which are organized in micelles or soluble units. Proteins from this group have a high content of essential amino acids. These molecules are separated by precipitation from the aqueous part by enzymes, such as chymosin, during the production of cheese. Moreover, the caseins, kappa-casein plays a major role on milk coagulation, thus, influencing the rennet formation time, the curd production rate and the consistency of cheese made for human consumption. Knowledge on the factors involved in regulating kappa-casein levels in milk, is of the most relevant aspects to milk producers and dairy product manufacturers given that an increase in its content, may improve milk yield and finally, economic profit.

**Key Words:** Milk proteins, cattle, feeding, dairy products.

## Introducción

La leche bovina contiene en promedio 33 g/L de proteína, de esta el 80% aproximadamente se encuentra como proteínas complejas supramoleculares llamadas micelas de caseína (1) (2). La caseína junto con las albúminas y globulinas conforman la fracción proteica de los sólidos de la leche en la mayoría de los mamíferos, la caseína es un agregado de macromoléculas de proteínas y minerales (3) (4), la cantidad de caseína en la leche varía según la especie animal pudiendo ir de 10 hasta 100 g/L (5).

Una micela de leche bovina contiene  $10^4$  moléculas individuales de caseína en asociación coloidal con fosfato de calcio y pequeñas cantidades de magnesio, sodio, potasio y citrato (6), la principal función de las micelas de caseína es el transporte de calcio y fósforo (7).

La composición de la caseína de la leche varía ampliamente según la especie animal (8), en la actualidad se conocen cuatro tipos de caseína  $\alpha$  s1,  $\alpha$  s2,  $\beta$  y  $\kappa$  (5); esta última es de gran interés para la industria láctea ya que define la formación del cuajo para la elaboración de los derivados lácteos (4, 9).

Para la kappa caseína se propuso su clasificación en dos grupos según la especie animal, en el grupo I (vacas, ovejas, cabras y búfalos de agua) y en el grupo II (ratas, ratones, cerdos y humanos), la diferencia entre estas radica en las bases hidrofóbicas, el contenido de carbohidratos, la composición de aminoácidos y sitio de clivaje proteolítico (10).

La leche bovina contiene una cantidad similar de caseínas  $\alpha$  s1 y  $\beta$ , este valor oscila entre 9 y 11 g/L, mientras que el contenido de las caseínas  $\alpha$  s2 y  $\kappa$  es cercano a 3 g/L (5).

En el mundo se han llevado a cabo múltiples estudios en los cuales se identifican las variantes alélicas de la kappa caseína, asociándolas a su vez con la concentración en leche de esta proteína (11) (12) (13).

En bovinos se han reportado 6 tipos de alelos A, B, C, E, F y G, siendo los dos primeros los de mejor rendimiento y mayor interés para el desarrollo de la industria láctea (14); la variante alélica A aparece con más frecuencia en el ganado lechero, mientras que la variable B tiene menor frecuencia pero presenta mejores rendimientos ya que define un menor tamaño de la micela y retención de mayor cantidad de sólidos al momento de la coagulación, mejorando así la firmeza del coágulo. (15) (16).

Otros autores reportan que la kappa caseína posee once variantes alélicas, A, B, C, E, F1, F2, G1, G2, H, I, y J; en el caso de las búfalas se ha encontrado que solo posee un alelo B para determinación de kappa caseína, siempre en homocigosis (17).

Los alelos AA para kappa caseína están relacionados con una mayor producción de leche que la tipo BB, mientras que el heterocigoto AB muestra una producción media. Se ha podido demostrar que las vacas con codificación para kappa caseína AB resultaron mayores productoras que cualquiera de las homocigotas (18) (19).



Las vacas que presenten una variante alélica BB tienen un 0,08% más de proteína en la leche que las vacas que presenten una variante alélica AA (20) (21), por otro lado, la expresión del gen de caseína en leche depende de múltiples factores entre los que se encuentran el estado nutricional, el número de lactancias y el número de ordeños en el día (3).

### Características Bioquímicas

La caseína es una fosfoproteína, lo cual significa que esta químicamente unida a una sustancia que contiene ácido fosfórico, la mayoría de los grupos fosfato están unidos por los grupos hidroxilo de los aminoácidos serina y treonina (22). La caseína en la leche se encuentra en forma de sal cálcica como caseinato cálcico (23).

De las 4 caseínas conocidas, la  $\alpha$  y  $\beta$  no son solubles en leche y se precipitan en presencia de los iones de calcio, la kappa caseína es la única caseína soluble en presencia de iones de calcio, también presenta pocos grupos fosfato (5) y un alto contenido de carbohidratos dispuestos en una sola cara de su superficie por lo que esta parte exterior es fácilmente soluble en agua gracias a los grupos polares.

La otra parte de su superficie se une fácilmente a las  $\alpha$  y  $\beta$  caseínas insolubles, lo que da lugar a la formación y estabilización de la micela (22). Esta estabilidad está relacionada con las moléculas de kappa caseína, las cuales forman en la superficie una estructura de cepillo con fuerte entropía (24) (7).

En la leche bovina la micela de caseína tiene un diámetro de 180 nm, la superficie de la micela de caseína contiene igual cantidad de  $\alpha$  y  $\kappa$  caseína con pequeñas cantidades de  $\beta$  caseína, mientras que en el interior se encuentra principalmente  $\alpha$  y  $\beta$  caseína (25).

La kappa caseína tiene un peso monomérico molecular de 19.000 y se encuentra comúnmente como una mezcla de formas proteicas poliméricas, aunque también puede formar pequeños agregados en solución acuosa por asociación de las partes hidrofóbicas de la molécula (26).

La gran cantidad de prolina existente en las caseínas normalmente inhibe la formación de estructuras ordenadas elicoidales, la presencia de kappa caseína organiza algunas regiones en forma de  $\alpha$  hélices cortas y fragmentos  $\beta$  laminares (27).

La kappa caseína es la única glucosilada, los grupos carbohidratados son unidos a la kappa caseína por los residuos de treonina y serina por vía O-glicosídica en la porción C-terminal de la molécula, este proceso se incrementa durante la producción de calostro (28). Tiene más de 6 sitios de O-glucosilación lo que la hace una proteína muy heterogénea, estos sitios están distribuidos entre los residuos 127 a 141 de la cadena compuesta por 169 aminoácidos, aun así, la molécula de kappa caseína tiene del 30% al 40% de su estructura libre de carbohidratos (7).

La Kappa caseína humana es menos glucosilada que la de cabra o vaca, los residuos carbohidratados pueden ser más del 55% del peso de la molécula, en los bovinos esta porción corresponde a la galactosa, N-acetil galactosamina y al ácido N-acetil neuramínico (29).

### Características Nutricionales y Productivas:

La secuencia de aminoácidos y el hecho de que requiera altas temperaturas para su desnaturalización hacen de la Kappa caseína un excelente nutriente (23) (26), a su vez, la secuencia de 8 aminoácidos presentes en esta molécula puede ser la responsable de la presentación

de alergias en algunas personas que toman leche de animales ruminantes artiodáctilos (30), estas reacciones, también son atribuidas a las caseínas  $\alpha$  y  $\beta$  (31).

Las caseínas bovinas tienen diferentes propiedades funcionales y han sido utilizadas en la industria alimenticia así como en otras diferentes industrias.

En carpintería son usados los coágulos de caseína molidos para formar harina, la cual se dispersa bien en un medio alcalino (NaOH), dando lugar a caseinatos de sodio. Esta solución espesa, tiene poder adhesivo y es comúnmente utilizada en madera, papel, vidrio y porcelana; también se ha utilizado la caseína en la elaboración de plásticos similares al carey, endureciéndola al adicionar formol (3).

En medicina humana, el caseinato de sodio inhibe la proliferación de la línea celular mieloide 32D cl3 por una vía no tóxica, también induce la expresión del factor estimulador de las colonias de macrófagos, este efecto es atribuido a las caseínas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\kappa$  (32). A los fosfopéptidos de caseína se les ha atribuido propiedades antioxidantes al comprobar su efecto in vitro sobre la preservación de la actividad mitocondrial, la disminución en la concentración de glutatión (GSH) y aumento de la actividad de la GSH reductasa (33).

La kappa caseína carboximetilada, se comporta como una proteína amiloidogénica que experimenta agregación nuclear y formación fibrilar amiloidea por una vía similar a la péptidos amiloidogénicos como el amiloideo  $\beta$ , el cual se ha asociado con la enfermedad de alzheimer (34) (35).

Por otro lado, se ha descrito el efecto antibacterial del Hidrolizado de kappa caseína de la leche del yak, esta fracción fue determinada en las bacterias de *Escherichia coli* (36). También se han realizado pruebas con el Hidrolizado de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\kappa$  caseína de la leche bovina, reportando efecto antibacteriano sobre las bacterias *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (37).

En los países del mediterráneo es muy popular el consumo de quesos provenientes de la leche de cabra y oveja, con su leche se producen quesos tan reconocidos como el Roquefort, Peccorino Romano, Feta, Manchego, Bryndza y otros conocidos como quesos de leche de cabra. La leche de ovejas y cabras se caracteriza por tener un mayor contenido de proteína comparada con la de vaca (5,8%-4,6%-3,3% respectivamente), dentro de las proteínas evaluadas en estas dos especies está el caseinomacropéptido el cual se compone por aminoácidos 64 C terminales de la kappa caseína los cuales son liberados por la quimosina o pepsina durante la elaboración de los quesos, este aminoácido de composición única es especial en dietas de pacientes con fenilcetonuria u otras enfermedades hepáticas (38).

En ovejas, la experimentación con la fracción C-terminal de la kappa caseína ha demostrado que esta proteína tiene un efecto anticoagulante, al inhibir la agregación plaquetaria (39). En la actualidad se considera a la kappa caseína como un péptido bioactivo, es posible encontrar en el mercado suplementos comerciales con esta proteína, estos son usados como reguladores de la presión arterial alta, anticarcinogénicos, antimicrobiales y antitrombóticos (40) (41).

Muchos estudios han procurado comprender la forma como las caseínas definen la formación del cuajo de la leche y han intentado establecer como puede ser manipulada esta propiedad (42) (43).

La desestabilización enzimática de la Kappa caseína es la base para la fabricación de quesos y yogures, por medio de la modificación de los procesos de agregación de esta caseína con reacciones de hidrólisis en presencia de la quimosina (26).

El paso inicial en la fabricación de la mayoría de los quesos es la hidrólisis enzimática de la kappa caseína, este proceso se realiza en presencia de la enzima quimosina o rennina la cual en la primera etapa rompe la kappa caseína en los aminoácidos fenilalanina 105 y metionina 106 ocasionando la reducción del total de la carga negativa y la repulsión estérica, haciendo las micelas susceptibles a la agregación (44) (45).

De la misma forma, el tratamiento con calor a 85-95 °C ha sido ampliamente reportado para incrementar el pH, gelificación y firmeza en leche ácida, proceso que tiene gran aplicación en la elaboración de yogures, esto se atribuye a la formación de complejos entre las proteínas del suero y la kappa caseína inducidos por la temperatura (46).

En algunos lugares como Asia Central y Rusia la leche de yegua es comúnmente consumida como kumis, pero de esta no es posible elaborar quesos ya que contiene niveles muy bajos de kappa caseína que evitan su coagulación (47) (48).

La leche de burra y cabra ha sido investigada para su uso en pacientes que presentan rechazo a las proteínas de la leche bovina ya que esta tiene buena palatabilidad y al igual que en las yeguas tiene un menor contenido de caseínas (49) (50).

En el Reino Unido y Europa la leche de búfalo es muy utilizada por su rendimiento en la elaboración de yogures y quesos. En estos lugares, se investigó sobre los niveles de las diferentes caseínas en leche de búfalo y vaca ya que estas definen el tamaño y la estructura de las micelas determinando la producción y la calidad del coagulo para la fabricación del queso mozzarella, en este caso, determinaron que la leche de búfalo tiene mayor concentración de  $\beta$  y  $\kappa$  caseína en comparación con la de vaca (51).

Otros estudios evaluaron el efecto ejercido por la concentración relativa de kappa caseína en la leche sobre las propiedades de coagulación y producción de tres variedades de queso italiano, en este caso no se encontró ningún efecto relevante que pudiera ser atribuido a los diferentes niveles de esta proteína en la leche recolectada (52). Mientras que la leche recolectada de granjas en Estonia mostró una relación significativa entre la firmeza de los cordones para la elaboración de quesos y los niveles de kappa caseína (53).

## Discusión

Incentivar los esfuerzos encaminados al estudio de la kappa caseína resulta de gran relevancia, dado que esta versátil proteína ha demostrado tener potencial en el campo de la medicina con diferentes usos terapéuticos; por otro lado, la capacidad para incrementar la eficiencia en la elaboración de derivados lácteos resulta en un argumento adicional para enfocar las investigaciones en determinar como la epigenética puede llegar a influir sobre los niveles de esta proteína en la leche de los animales de interés zootécnico.

Es necesario conocer como factores como la raza, la edad, el número de lactancias, el nivel de producción, el tipo de dieta entre otros, define los niveles de esta proteína en la leche, este conocimiento ya ha sido definido para otros componentes de la leche como lo es la grasa, en donde se ha determinado que independientemente del potencial

genético para la producción de grasa en leche, la dieta define en gran medida su presencia.

En la medida que se incremente y se difunda el conocimiento sobre las técnicas que determinan una mayor producción de kappa caseína en la leche, será posible enfocar la producción pecuaria hacia hatos elite con mayores niveles de kappa caseína, de tal manera que estos hatos puedan ser utilizados para la experimentación en medicina humana y que a la vez los ganaderos puedan recibir bonificaciones por parte de las empresas lácteas por producción de leche especial para la elaboración de derivados, productos que son los que mayores ingresos netos dejan a esta industria.

## Agradecimientos

A Juan Manuel Vásquez por aportar sus conocimientos del idioma ingles para la realización del abstract del presente artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

1. Horne DS. Chapter 5 - Casein micelle structure and stability. In: Abby T, Mike B, Harjinder Singh A2 - Abby Thompson MB, Harjinder S, editors. Milk Proteins. San Diego: Academic Press; 2008. p. 133-162.
2. Guyomarc'h F, Nono M, Nicolai T, Durand D. Heat-induced aggregation of whey proteins in the presence of  $\kappa$ -casein or sodium caseinate. Food Hydrocolloids. 2009;23(4):1103-1110.
3. Requena FD, Agüera EI, Requena F. Genética de la caseína de la leche en el bovino frisón. REDVET. 2007;8(1):1-9.
4. Lopez-Fandiño R, Ramos M. Revision: El caseinomacropeptido bovino. 1. Características físico-químicas y actividad biológica Revista Española de Ciencia y Tecnología de Alimentos. 1992:575-578.
5. Ginger MR, Grigor MR. Comparative aspects of milk caseins. Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology. 1999;124(2):133-145.
6. Holt C. Structure and stability of bovine casein micelles. Advances Protein Chemistry. 1992:63-151.
7. Leonil J, Henry G, Jouanneau D, Delage M-M, Forge V, Putaux J-L. Kinetics of Fibril Formation of Bovine  $\kappa$ -Casein Indicate a Conformational Rearrangement as a Critical Step in the Process. Journal of Molecular Biology. 2008;381(5):1267-1280.
8. Abdel Dayem AMH, Mahmoud KGM, Nawito MF, Ayoub MM, Darwish SF. Genotyping of kappa-casein gene in Egyptian buffalo bulls. Livestock Science. 2009;122(2-3):286-289.
9. Horne DS. Casein micelle structure: Models and muddles. Current Opinion in Colloid & Interface Science. 2006;11(2-3):148-153.
10. Nakhasi HL, Grantham FH, Gullino PM. Expression of  $\kappa$ -casein in normal and neoplastic rat mammary gland is under the control of prolactin. Journal of Biological Chemistry. 1984;259(23):14894-14898.

11. Uffo O, Martínez S. Amplificación por PCR de los genes que codifican para la lactoalbumina, la lactoglobulina y la caseína de una vaca alta productora de leche y dos de sus descendientes e identificación de las variantes alélicas por RFLP. *Revista Salud Animal*. 2002;24(1):22-26.
12. Naranjo J, Posso A, Cárdenaz H, Muñoz JE. Determinación de variables alélicas de la Kappa caseína en bovinos Hartón del Valle. *Acta agronómica*. 2007;56(1):43-47.
13. Felmer R, Butendieck N. Frecuencia alélica del gen de la k-caseína bovina en un rebaño Frisón Negro Chileno. *Arch med vet*. 1998;30(2).
14. Veli E, Rivas E. Caracterización genética de kappa caseínas y beta lactoglobulinas del bovino criollo de cuatro comunidades andinas del Perú. *Animal Genetic Resources*. 2010;46:67-72.
15. Campo JE, Alvarez LA, Posso A, Muñoz JE. Detección de las variantes alélicas de la Kappa caseína en ganado Normando utilizando la técnica PCR-SSCP. *Rev Col Cienc Pec*. 2007;20(4):533.
16. Cervantes M, Luna M, Hernández A, Pérez-Gil H, Ponce P, Uffo O. Polimorfismo genético en el locus de la Kappa caseína, en vacas de diferentes razas y cruces en el trópico mexicano. *Revista Salud Animal*. 2007;29(2):78-84.
17. Rojas I, Aranguren-Mendez J, Portillo M, Villasmil-Ontiveros Y, Valbuena E, Rincón X, et al. Polimorfismo Genético de la Kappa-caseína en ganado criollo limonero Red de revistas Científicas de América Latina. 2009;19(6):645-649.
18. Alvarado C, Meléndez B, Clavijo M, Coronado M, Armas S, Giménez O. Efecto de la Variante Genética de la k-Caseína sobre la Producción y Composición de la Leche de un Rebaño Holstein en el Trópico. *Rev Fac Cienc Vet*. 2006;47(1).
19. Cortés-López NG. Frecuencias Alélicas y Fenotípicas del gen Kappa caseína en Bovinos de doble propósito. [http://www.unpa.edu.mx/tesis\\_Loma/tesis\\_digitales/Tesis\\_LZ.pdf](http://www.unpa.edu.mx/tesis_Loma/tesis_digitales/Tesis_LZ.pdf): Universidad del Papalapan; 2011.
20. López R E, Vásquez A N. Determinación del sexo y genotipificación del gen de la K-caseína en embriones bovinos. *Rev Col Cienc Pec*. 2004;17(3):231-240.
21. Lara MAC, Gama LT, Bufarah G, Sereno JRB, Celegato EML, de Abreu UP. Polimorfismos genéticos en el locus de la K-caseína en ganado bovino de raza pantaneira. *Arch zootec*. 2002;51:99-105.
22. de Kruif CG, Huppertz T, Urban VS, Petukhov AV. Casein micelles and their internal structure. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2012;171-172(0):36-52.
23. Creamer LK, Plowman JE, Liddell MJ, Smith MH, Hill JP. Micelle Stability:  $\kappa$ -Casein Structure and Function. *Journal of Dairy Science*. 1998;81(11):3004-3012.
24. Cuheval A, Al-Ghobashy MA, Hemar Y, Otter D, Williams MAK. Direct measurements of interfacial interactions between pectin and  $\kappa$ -casein and implications for the stabilisation of calcium-free casein micelle mimics. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2009;338(2):450-462.
25. Dalgleish DG, Horne DS, Law AJR. Size-related differences in bovine casein micelles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1989;991(3):383-387.
26. Hidalgo ME, Pires MS, Risso PH. A study on bovine kappa-casein aggregation after the enzymatic action of chymosin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010;76(2):556-563.
27. Bansal PS, Grieve PA, Marschke RJ, Daly NL, McGhie E, Craik DJ, et al. Chemical synthesis and structure elucidation of bovine  $\kappa$ -casein (1-44). *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;340(4):1098-1103.
28. Dziuba J, Minkiewicz P. Influence of glycosylation on micelle-stabilizing ability and biological properties of C-terminal fragments of cow's  $\kappa$ -casein. *International Dairy Journal*. 1996;6(11-12):1017-1044.
29. Dev BC, Sood SM, DeWind S, Slattery CW. Characterization of human kappa-casein purified by FPLC. *Preparative Biochemistry*. 1993;23(3):389-407.
30. Goldberg M, Friedman R, Katz Y. A Unique 8-Amino Acid Stretch Defines the Kappa-casein Sequence of Kosher Animal Species: Responsible for Cross-sensitization Between Milk Proteins? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2, Supplement):S183.
31. Cabrera-Chávez F, de la Barca AMC. Bovine milk intolerance in celiac disease is related to IgA reactivity to  $\alpha$ - and  $\beta$ -caseins. *Nutrition*. 2009;25(6):715-716.
32. Ramos-Mandujano G, Weiss-Steider B, Melo B, Córdova Y, Ledesma-Martínez E, Bustos S, et al. Alpha-, beta- and kappa-caseins inhibit the proliferation of the myeloid cell lines 32D cl3 and WEHI-3 and exhibit different differentiation properties. *Immunobiology*. 2008;213(2):133-141.
33. Laparra JM, Alegría A, Barberá R, Farré R. Antioxidant effect of casein phosphopeptides compared with fruit beverages supplemented with skimmed milk against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress in Caco-2 cells. *Food Research International*. 2008;41(7):773-779.
34. Carver JA, Duggan PJ, Ecroyd H, Liu Y, Meyer AG, Tranberg CE. Carboxymethylated- $\kappa$ -casein: A convenient tool for the identification of polyphenolic inhibitors of amyloid fibril formation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010;18(1):222-228.
35. Farrell HM. Milk Proteins | Casein Nomenclature, Structure, and Association. In: Editor-in-Chief: John WF, editor. *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2011. p. 765-771.
36. Cheng X, Tang X, Wang Q, Mao XY. Antibacterial effect and hydrophobicity of yak  $\kappa$ -casein hydrolysate and its fractions. *International Dairy Journal*. (0).
37. Arruda MS, Silva FO, Egito AS, Silva TMS, Lima-Filho JL, Porto ALE, et al. New peptides obtained by hydrolysis of caseins from bovine milk by protease extracted from the latex *Jacaratia corumbensis*. *LWT - Food Science and Technology*. 2012;49(1):73-79.

38. Hernández-Ledesma B, Ramos M, Gómez-Ruiz JÁ. Bioactive components of ovine and caprine cheese whey. *Small Ruminant Research*. 2011;101(1-3):196-204.
39. Qian Z-Y, Jollès P, Migliore-Samour D, Schoentgen F, Fiat A-M. Sheep  $\kappa$ -casein peptides inhibit platelet aggregation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1995;1244(2-3):411-417.
40. Mills S, Ross RP, Hill C, Fitzgerald GF, Stanton C. Milk intelligence: Mining milk for bioactive substances associated with human health. *International Dairy Journal*. 2011;21(6):377-401.
41. Martin P, Cebo C, Miranda G. Milk Proteins | Inter-Species Comparison of Milk Proteins: Quantitative Variability and Molecular Diversity. In: Editor-in-Chief: John WF, editor. *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2011. p. 821-842.
42. Gaygadzhiev Z, Corredig M, Alexander M. The impact of the concentration of casein micelles and whey protein-stabilized fat globules on the rennet-induced gelation of milk. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2009;68(2):154-162.
43. Fariás ME, Martínez MJ, Pilosof AMR. Casein glycomacropeptide pH-dependent self-assembly and cold gelation. *International Dairy Journal*. 2010;20(2):79-88.
44. Lucey JA. Cheese Rennet-Induced Coagulation of Milk. In: Editor-in-Chief: John WF, editor. *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2011. p. 579-584.
45. Gebhardt R, Roth SV, Burghammer M, Riekel C, Tolkach A, Kulozik U, et al. Structural changes of casein micelles in a rennin gradient film with simultaneous consideration of the film morphology. *International Dairy Journal*. 2010;20(3):203-211.
46. Morand M, Guyomarc'h F, Pezennec S, Famelart M-H. On how  $\kappa$ -casein affects the interactions between the heat-induced whey protein/ $\kappa$ -casein complexes and the casein micelles during the acid gelation of skim milk. *International Dairy Journal*. 2011;21(9):670-678.
47. Doreau M, Martin-Rosset W. Animals that Produce Dairy Foods | Horse. In: Editor-in-Chief: John WF, editor. *Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2011. p. 358-364.
48. Uniacke-Lowe T, Huppertz T, Fox PF. Equine milk proteins: Chemistry, structure and nutritional significance. *International Dairy Journal*. 2010;20(9):609-629.
49. Criscione A, Cunsolo V, Bordonaro S, Guastella AM, Saletti R, Zuccaro A, et al. Donkeys' milk protein fraction investigated by electrophoretic methods and mass spectrometric analysis. *International Dairy Journal*. 2009;19(4):190-197.
50. Chacón-Villalobos A. Aspectos Nutricionales de la leche de cabra (*Capra hircus*) y sus variaciones en el proceso agroindustrial. *Agronomía Mesoamericana*. 2005;16(2):239-252.
51. Hussain I, Yan J, Grandison AS, Bell AE. Effects of gelation temperature on Mozzarella-type curd made from buffalo and cows' milk: 2. Curd yield, overall quality and casein fractions. *Food Chemistry*. 2012;135(3):1404-1410.
52. Bonfatti V, Cecchinato A, Di Martino G, De Marchi M, Gallo L, Carnier P. Effect of  $\kappa$ -casein B relative content in bulk milk  $\kappa$ -casein on Montasio, Asiago, and Caciotta cheese yield using milk of similar protein composition. *Journal of Dairy Science*. 2011;94(2):602-613.
53. Kriščiunaite T, Stulova I, Taivosalo A, Laht T-M, Vilu R. Composition and renneting properties of raw bulk milk in Estonia. *International Dairy Journal*. 2012;23(1):45-52.