



REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio, UJED

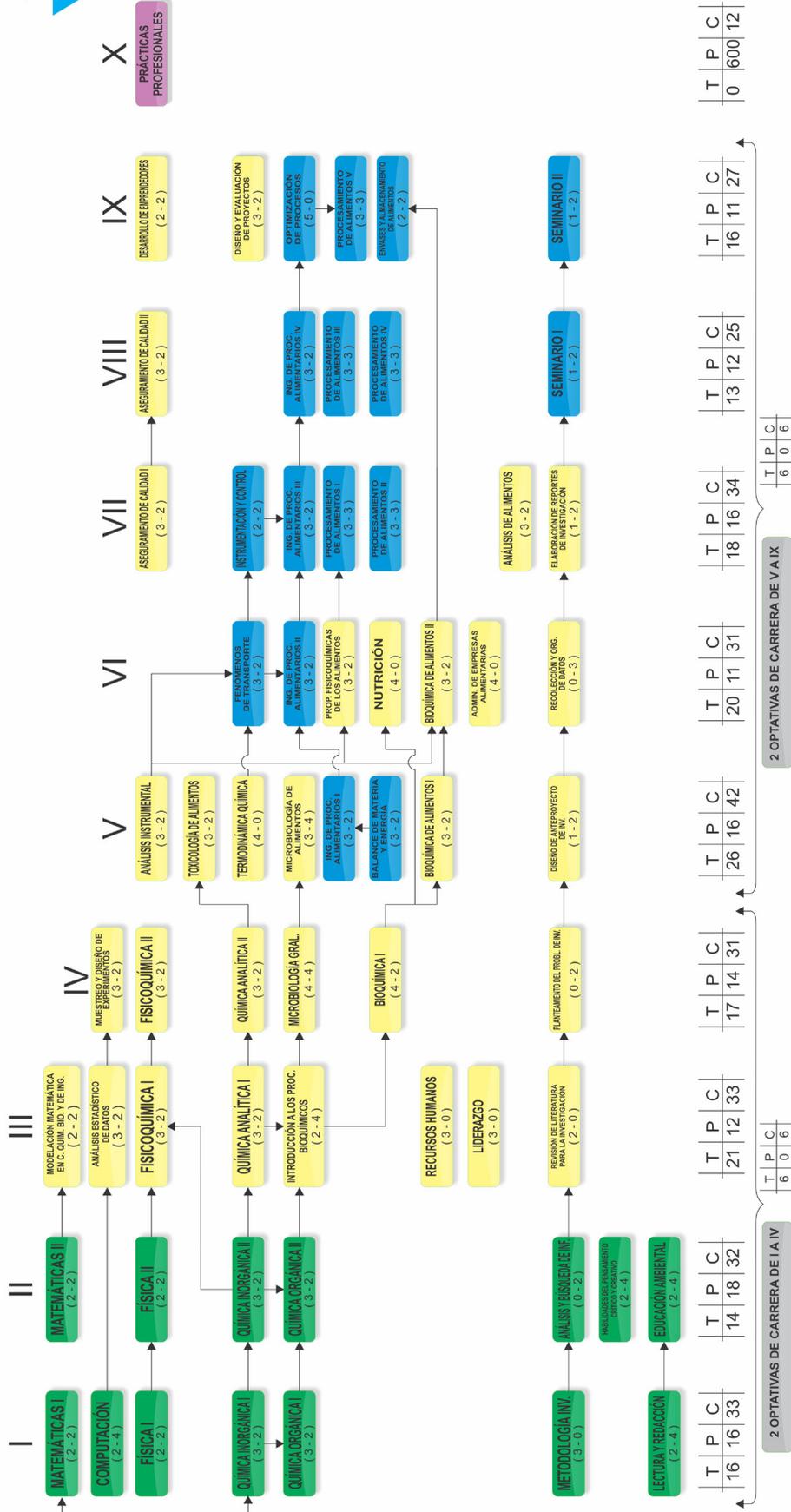


*Volumen 2
Número 12
Octubre 2020
ISSN: 2594-1445*



INGENIERÍA QUÍMICA EN ALIMENTOS

MAPA CURRICULAR



FORMACIÓN INTEGRAL

ÁREA BÁSICA	ÁREA DISCIPLINAR	EJERCICIO PROFESIONAL	OPATIVAS	EJE TRANSVERSAL
ARTE CULTURAY DEPORTE	FORMACIÓN INTELECTUAL	8 CRÉDITOS.	SERVICIO SOCIAL	10 CRÉDITOS. PRACTICAS PROF. EXP. RECEP. 4 CRÉDITOS
ACTIVIDADES DE VINCULACIÓN				

REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

CINTILLO LEGAL

Revista Mexicana de Industria y Salud, año 6 No. 12 (Mayo-Octubre), es una publicación semestral editada por la Universidad Juárez del Estado de Durango a través de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio ubicada en Av. Artículo 123 S/N Colonia Filadelfia Gómez Palacio, Durango. C.P. 35010. Tel (871) 715 8810 ext. 118, www.fcqgp.ujed.mx/remdis, editorremdis@gmail.com, symposiumfcqujed@gmail.com.

Editor responsable: M. C. Mónica Andrea Valdez Solana. Reserva de derechos al uso exclusivo (en trámite), ISSN 2594-1445, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número: Lic. Luis Antonio Montoya Jáquez, Departamento de informática de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio ubicado en Av. Artículo 123 S/N Col. Filadelfia Gómez Palacio, Durango. C.P. 35010, fecha de última actualización 31 de octubre de 2020.

Consejo Editorial

Juan Pablo Pardo Vázquez
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

Oscar Flores Herrera
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

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

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

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

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

Carlos Regalado González
Biotecnología de Alimentos; Universidad Autónoma
de Querétaro

Francisco Ruiz Terán
Biotecnología de Alimentos; Facultad de Química,
UNAM

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

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

Director editorial
Mónica Andrea Valdez Solana

Asistencia editorial
Francisco Carlos López Márquez
Juan José Martínez García

Diseño
Luis Antonio Montoya Jáquez



Directorio Institucional

M.A. Rubén Solís Ríos
Rector

M.C. Julio Gerardo Lozoya Vélez
Secretario General

Dr. Jesús Espinosa Flores
Contralor General

Dr. José Othón Huerta Herrera
Subsecretario General Académico

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

Lic. Daisy Virginia Rivas Govea
Secretaria Administrativa

M.C. Verónica Yazmín Mejía García
Secretaria Académica

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

Dr. José de Jesús Alba Romero
Coordinador de Investigación

Dr. José Rafael Minjares Fuentes
Coordinador Académico

Contenido

EDITORIAL	vi
BIOQUÍMICA	01
La función W de Lambert permite la evaluación sencilla del mecanismo de inhibición del extracto de hoja de <i>Moringa oleifera</i> y del PMSF sobre la lipasa.....	02
^{1*} Valdez Solana Mónica Andrea, ¹ Escareño Alcalá Gladys Cithlaly, ¹ Suárez Adame Guadalupe Arely, ¹ Aguilera Ortiz Miguel, ^{1*} Sierra-Campos Erick.	
ALIMENTOS	09
Polímeros comestibles: Kafirinas y sus aplicaciones.....	10
¹ Castro-Jácome, T.P., ² Tovar-Pérez, E.G., ^{3*} Alcántara-Quintana, L.E.	
QUÍMICA FARMACÉUTICA Y CLÍNICA	19
Evaluación del efecto bactericida entre el Plasma Rico en Plaquetas Puro y Plasma Rico en Plaquetas y Leucocitos en microorganismos ESKAPE.....	20
¹ Alba Romero Damari Lizeth, ¹ Martínez-Romero Aurora, ¹ García-Lujan Concepción, ¹ Calleros-Ricón Esperanza Yasmín, ¹ Hernández-González Sandra Isabel, ^{1,2*} Alba-Romero José de Jesús	
Esfereoides Tumorales: Un modelo prometedor para aplicaciones Clínicas.....	28
¹ Tenorio-Salazar Ana Jared, ^{2*} Alcántara-Quintana Luz Eugenia	
CIENCIAS BIOMÉDICAS	39
La importancia clínica del paciente naïve como una referencia en los estudios de investigación en personas que viven con VIH-SIDA.....	40
¹ Pinales Rangel José Guadalupe, ^{2*} López Márquez Francisco Carlos.	
Prevalencia de depresión y estrés y su relación con la dieta en estudiantes de pregrado.....	44
¹ Vargas Núñez Sandra Angélica, ¹ Pérez Ávila Brenda Selene, ¹ Muñoz Yáñez Claudia, ^{*1} Guangorena Gómez Janeth Oliva.	
Determinación de anticuerpos contra virus SARS-CoV-2 y RNA por PCR RT por en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en población de La Comarca Lagunera de Durango.....	56
^{1,2} Padilla Castañeda Paulina, ¹ Pérez Morales Rebeca, ¹ González Zamora Alberto, ¹ Calleros-Ricón Esperanza Yasmín, ¹ Martínez-Romero Aurora, ¹ García-Lujan Concepción, ¹ Hernández-González Sandra Isabel, ^{1,2*} Alba-Romero José de Jesús.	
MICROBIOLOGÍA	65
Toxoplasmosis: lo conocido, lo ignorado y lo que necesitamos investigar.....	66
¹ Facio-Campos Rolando Adair., ¹ Calleros-Rincón Esperanza Yasmín., ¹ Pérez-Morales Rebeca., ² Arellano-Pérez Verttí Daniel., ² Moran-Martínez Javier., ^{1*} Olivas-Calderón Edgar Héctor	

Editorial

Como las pandemias han afectado a la humanidad

Desde la antigüedad la humanidad ha sido afectada por enfermedades que en algunas ocasiones se han extendido en gran parte del territorio terrestre y esto se conoce como pandemias.

La epidemia de la peste en la época del imperio Bizantino fue la primera pandemia con registro. Esta causo la pérdida del 40% de su población imperial. Otro brote de peste negra ocurrió entre 1346-1353 y provoco la pérdida de 30 a 80 millones de personas en el continente europeo.

Otra pandemia fue la viruela, la cual se consideró una enfermedad grave y altamente contagiosa con una tasa de mortalidad del 30%. Se expandió en el nuevo mundo cuando los conquistadores cruzaron el océano pero gracias a la vacunación esta enfermedad se erradico en 1977.

La gripe española se registró por primera vez durante la primera guerra mundial (1914-1919) y se estima que la mortalidad fue de 10 a 20% de los infectados y mundialmente se calcula una pérdida de entre 20 a 50 millones de personas. Otro caso de gripe apareció en 1957 en la península de Yunán, China por el virus de la gripe A (H2N2). En menos de un año se propagó por todo el mundo y gracias a la vacunación y al conocimiento de la gripe española la mortandad se redujo solo a un millón de muertes. Además, la gripe apareció en Hong Kong, una variación de la gripe A (H3N2) se expandió rápidamente causando la muerte de otro millón de personas en todo el mundo.

En 1981 fueron documentados los primeros casos por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). El VIH ha causado alrededor de 25 millones de muertes en el mundo a pesar de los esfuerzos de las organizaciones mundiales de salud. Por tal razón la comunidad científica comenzó a desarrollar un tratamiento eficaz para tratar esta enfermedad.

Por último, la actual pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV2 conocido como COVID-19, ha provocado la perdida de alrededor de 1 millón 215 mil personas en todo el mundo. A pesar de las herramientas tecnológicas en el diagnóstico de la enfermedad, su tratamiento requiere tiempo y diversos países están diseñando una vacuna eficaz que ayudara a controlar esta enfermedad.

M. en C. Mónica Andrea Valdez Solana

Profesora investigadora de la FCQgp



Universidad Juárez del Estado de Durango
Facultad de Ciencias Químicas Gómez
Palacio



MISIÓN

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

VISIÓN

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

INGENIERO QUÍMICO EN ALIMENTOS

PERFIL DE INGRESO

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

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

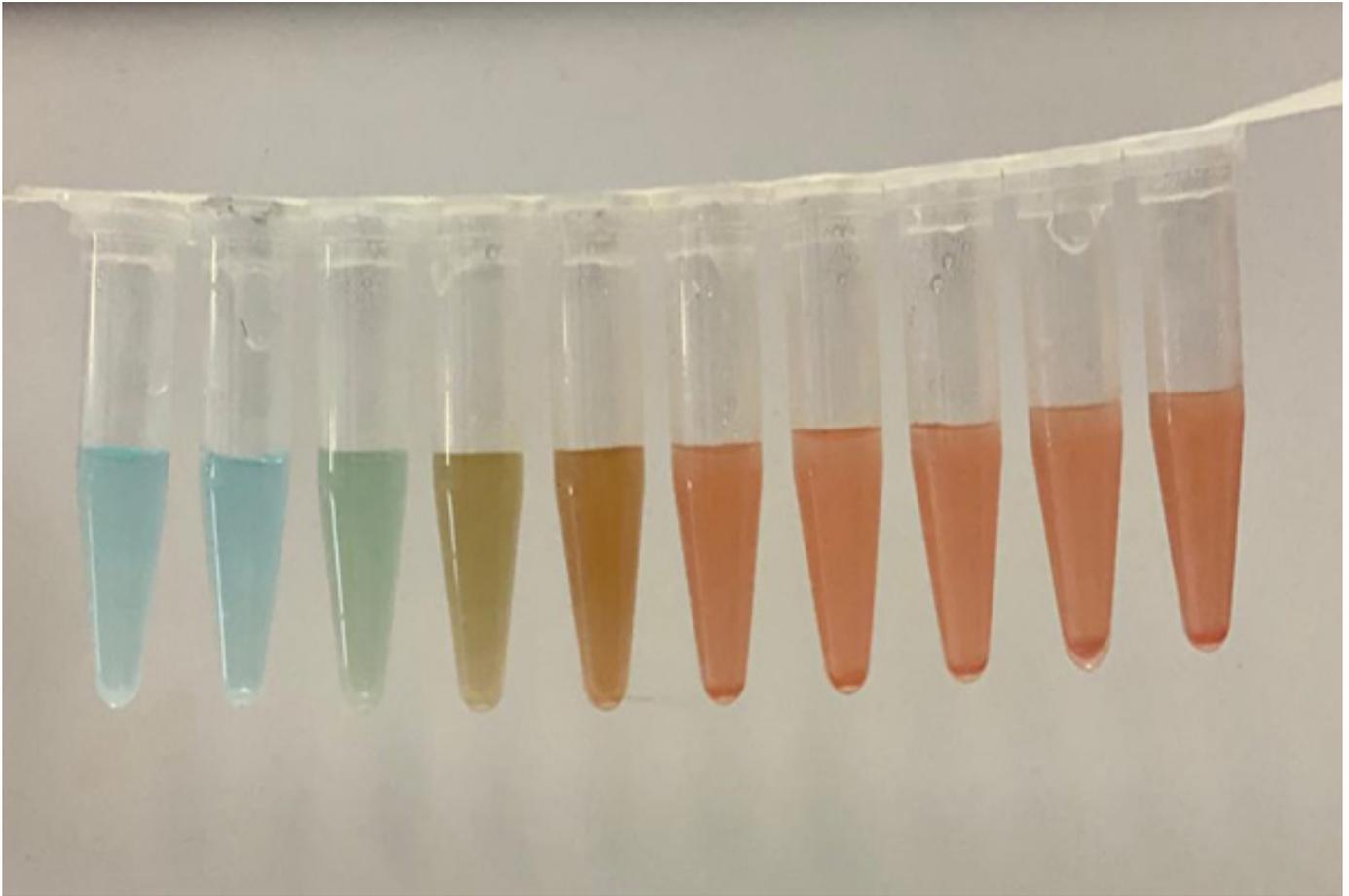
Ser responsable, perseverante, propositivo y tener interés por el mejoramiento sociocultural y económico.

PERFIL DE EGRESO

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

BIOQUÍMICA

(Bioenergética, proteínas, metabolismo, productos bioactivos)



"Invertir en conocimientos produce siempre los mejores intereses"
Benjamin Franklin (1706-1790): filósofo, físico y político estadounidense.

La función W de Lambert permite la evaluación sencilla del mecanismo de inhibición del extracto de hoja de *Moringa oleifera* y del PMSF sobre la lipasa.

¹*Valdez Solana Mónica Andrea, ¹Escareño Alcalá Gladys Cithlaly, ¹Suárez Adame Guadalupe Arely, ¹Aguilera Ortiz Miguel, ¹*Sierra-Campos Erick.

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango.
Av. Artículo 123 S/N Fracc. Filadelfia. Gómez Palacio, Dgo.

*Email: valdezandyval@gmail.com; ericksier@ujed.mx

RESUMEN

Los efectos anti-obesidad de las hojas de *M. oleifera* sobre la actividad de la lipasa fueron evaluados a diferentes concentraciones. La curva progreso de liberación del p-nitrofenol por la hidrólisis del p-nitrofenil-palmitato por acción de la lipasa a 405 nm durante 10 minutos de ensayo y se ajustaron por la función W de Lambert. Este estudio mostró que el extracto de hoja de *M. oleifera* inhibe a la actividad de la lipasa a través de un mecanismo de inhibición no competitivo. Además, el PMSF es un inhibidor acompetitivo sobre la actividad de lipasa. Estos resultados sugieren que los compuestos bioactivos de la *M. oleifera* actúan sobre una región de la estructura de la lipasa diferente al sitio catalítico donde actúa el PMSF.

Palabras clave: *Moringa oleifera*, lipasa, función W de Lambert

ABSTRACT

The anti-obesity effects of *M. oleifera* leaves on lipase activity were evaluated at different concentrations. The curve progress of release of p-nitrophenol by hydrolysis of p-nitrophenyl-palmitate by action of lipase at 405 nm during 10 minutes of test and adjusted by the Lambert's W function. This study showed that *M. oleifera* leaf extract inhibits lipase activity through a non-competitive inhibition mechanism. Furthermore, PMSF is an uncompetitive inhibitor on lipase activity. These results suggest that the bioactive compounds of *M. oleifera* act on a region of the lipase structure different from the catalytic site where PMSF acts.

Keywords: *Moringa oleifera*, lipase, Lambert's W function

INTRODUCCIÓN

Las lipasas (triacilglicerol hidrolasas, EC 3.1.1.3) son un grupo de enzimas que sucesivamente hidrolizan triglicéridos a diacilgliceroles y monoacilgliceroles con ácidos grasos libres y glicerol como productos finales. Las lipasas son generalmente solubles en agua pero sus reacciones catalíticas ocurren después de su adsorción dentro de la interfase lípido-agua (Beisson F y cols., 2000).

Las potenciales características fisiológicas y biotecnológicas de estas enzimas han llamado la atención en la industria de los lácteos (Konkit y Kim, 2016), de los cosméticos, en la biorremediación y en la industria de los pesticidas (Esteban-Torres y col., 2015; Haghshenas y cols., 2017). Por otro lado, las lipasas son blancos terapéuticos para reducir el peso corporal y la obesidad. Por tanto, diversos intentos se han realizado para el desarrollo de nuevos inhibidores que ayuden con la regulación de la absorción de las grasas sin causar efectos secundarios gastrointestinales. Sin embargo, existen muy pocas drogas anti-obesidad disponibles debido a la gran cantidad de efectos secundarios que pueden generar (Derosa y Maffioli, 2012).

Las plantas medicinales constituyen una importante fuente de agentes terapéuticos para el tratamiento de la obesidad y la hiperlipidemia. La *Moringa oleifera* contiene taninos, flavonoides y compuestos fenólicos que pueden inhibir completamente la sacarasa intestinal y tener un efecto inhibitorio parcial sobre la alfa-amilasa pancreática y la estearasa colesterol pancreática. Sin embargo, este estudio reporta que el extracto no inhibe la lipasa pancreática (Adisakwattana y Chanathong, 2011).

Otro estudio reportó que el extracto de hoja de *M. oleifera* preparado con éter de petróleo suprime la adipogénesis en adipocitos 3T3-L1 en una manera dependiente de la dosis y no afecta la viabilidad celular. Además, disminuye la expresión de las proteínas asociadas con la adipogénesis y aumenta la expresión de una lipasa sensible a hormona (Xie J y cols., 2018). Además, recientemente se reportó que el extracto hidroalcohólico de hoja de *M. oleifera* inhibe la α -amilasa, α -glucosidasa y la lipasa pancreática con una concentración inhibitoria 50 (IC50) de 437.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Swamy y Meriga, 2020).

Generalmente en la literatura se reportan las IC50 para diferentes enzimas digestivas cuando se ensayan

con extractos de plantas medicinales (Gulati y cols., 2012) y solo pocos trabajos realizan un análisis cinético completo para determinar el modo de inhibición ya que los ensayos se realizan siguiendo un enfoque de ensayo de punto final (Fais y cols., 2018).

Recientemente, nuestro grupo de investigación comenzó a utilizar la función W de Lambert para analizar el efecto del extracto de *M. oleifera* sobre diversas enzimas antioxidantes como la paraoxonasa y la catalasa en muestras de rata (Sierra-Campos y cols., 2020). Por tanto, es posible realizar un ensayo rápido de análisis con la función W de Lambert para determinar los valores de los parámetros cinéticos (constante de Michaelis, Km; y velocidad máxima, Vmax) y así identificar el mecanismo de inhibición sobre diversas enzimas del metabolismo de los lípidos.

Por otro lado, el fenil-metil-sulfonil-fluoruro (PMSF) es un inhibidor de proteasas que se une covalentemente dentro del residuo del sitio activo por sulfonilación. El PMSF irreversiblemente inhibe algunos, pero no todos los miembros de la familia de la serina hidrolasa. Esta familia incluye proteasas como tripsina y quimiotripsina, pero también incluye un gran número de otras enzimas que hidrolizan sustratos no proteicos (acetil colinesterasas, acil-CoA hidrolasas y lipasas (Kraut y cols., 2000). Sin embargo, no está bien caracterizado el tipo de inhibición de este compuesto con respecto a las lipasas y el enfoque de la función W de Lambert representa una buena oportunidad para determinar como el PMSF actúa en las lipasas.

Aunque la naturaleza química de los inhibidores es muy variada, la gran mayoría se pueden clasificar de acuerdo con su tipo de inhibición y cada uno tiene un efecto particular sobre los parámetros cinéticos de acuerdo con la siguiente tabla 1.

Tabla 1. Efecto del tipo de inhibición sobre los valores de Km y Vmax de la enzima.

Tipo de inhibición	Valor de Km	Valor de Vmax
Competitivo	aumenta	No cambia
No competitivo	No cambia	disminuye
Acompetitivo	disminuye	disminuye

En base a todo lo anterior, el objetivo de este trabajo fue mostrar la utilidad de la función W de Lambert en la determinación del mecanismo de inhibición de compuestos puros como el PMSF o extractos crudos de plantas medicinales como la *M. oleifera*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Preparación del extracto de *Moringa oleifera*

Se pesaron 2 g de polvo de hoja y se adicionó 20 mL de metanol al 95%. A continuación se pasó por baño ultrasónico por 20 min. Por último, se filtró al vacío para remover el material vegetal y el filtrado se almacena a 4 °C en la oscuridad hasta su uso.

Preparación de la lipasa

Se pesaron 10 g de lipasa deshidratada que se resuspendieron en 25 mL del buffer de fosfatos (pH 7.0). Una vez disuelto se sonó por 20 min y posteriormente se centrifugó a 6,000 rpm por 30 minutos a 4 °C. Por último, se recupera el sobrenadante y la pastilla es desechada.

Determinación de la actividad enzimática

La actividad de lipasa se determinó al registrar la liberación del p-nitro-fenol del sustrato p-nitro-fenil-palmitato. Brevemente se colocaron 0.3 mM de sustrato en la celda de cuarzo que contenía el buffer A (pH 8.0) of 80 mM H₃BO₃, 80 mM H₃PO₄, 300 mM NaCl, 0.3% Triton X-100 and 20% glicerol. La liberación del p-nitro-fenol fue determinada espectrofotométricamente a 405 nm a 30 °C por 10 min.

La actividad enzimática fue calculada con la siguiente ecuación;

$$Act\ enz\ (U) = \frac{m(Vf)(df)}{(\epsilon)(t)(Ve)}$$

Donde el significado de la abreviatura de cada termino es: m) pendiente de la línea recta; Vf) volumen final del ensayo; df) factor de dilución; ϵ) coeficiente de extinción

molar; t) tiempo y Ve) volumen de la enzima.

Determinación de los parámetros cinéticos mediante la función W de Lambert

Los datos se ajustaron con la siguiente ecuación;

$$y = S_0 - K_m \cdot \ln(1.2 \cdot (S_0 / K_m \cdot \exp((S_0 - V_m \cdot x) / K_m)) / \ln(2.4 \cdot (S_0 / K_m \cdot \exp((S_0 - V_m \cdot x) / K_m)) / \ln(1 + 2.4 \cdot (S_0 / K_m \cdot \exp((S_0 - V_m \cdot x) / K_m)))))) + \text{offset}$$

RESULTADOS

Un estudio comparativo fue realizado para la inhibición de una lipasa (producto herbolario) en un ensayo colorimétrico utilizando el p-nitrofenil-palmitato (pNPP). De acuerdo con la ecuación de velocidad, la actividad de lipasa fue de 9063.94 U y la adición de 15 mM de PMSF causó una disminución de la actividad a 271.9 U. Mientras que la adición del extracto de *M. oleifera* ocasiona que la actividad de lipasa disminuya hasta 282.5 U. Por tanto, la adición de PMSF inhibe el 97% de la actividad y 200 μ g/mL del extracto hidroalcohólico de la hoja de *M. oleifera* también inhibe el 97% de la actividad de lipasa. Aunque ambas sustancias presentan una inhibición total de la enzima, sus cursos temporales presentan una línea de tendencia muy diferente y sugiere que el mecanismo de reacción debe ser distinto (Figura 1).

La función W de Lambert es una herramienta que nos permite conocer de manera rápida y precisa el posible mecanismo de reacción a través de calcular los parámetros cinéticos. Además no se requieren realizar ensayos a diferentes concentraciones de sustrato o inhibidor como en los análisis clásicos de dobles recíprocos o Dixon.

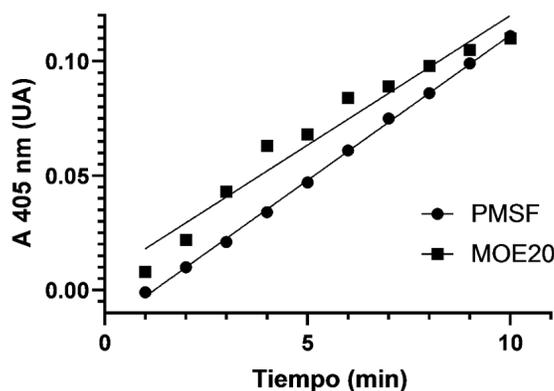


Figura 1. Trazos representativos de la actividad de lipasa en presencia de PMSF y extracto de hoja de *M. oleifera* (MOE20).

Tabla 2. Parámetros cinéticos obtenidos del ajuste de las curvas progreso (Absorbancia vs tiempo) de los inhibidores con respecto al control.

Parámetro	Control	PMSF	MOE20
S_0	0.552	1.419	0.14
K_m	0.0486	0.0083	0.226
V_{max}	0.059	0.0127	0.058
<i>offset</i>	-0.041	-0.013	-0.012

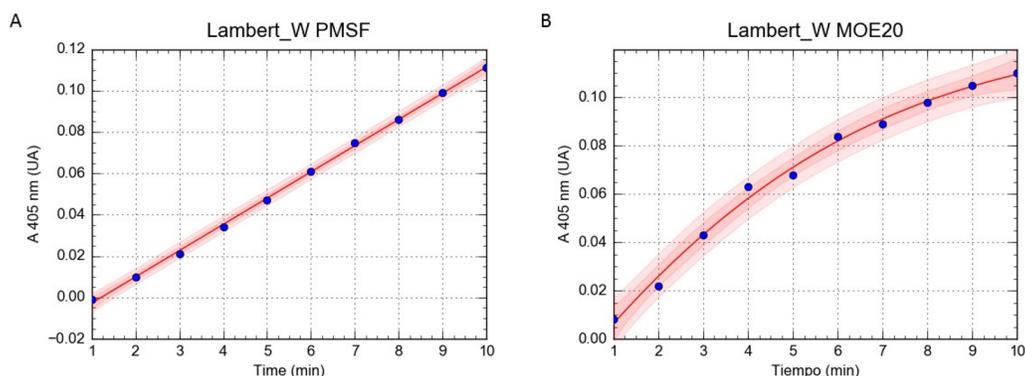


Figura 2. Trazos representativos no lineales con la función W de Lambert para las curvas progreso de la actividad de lipasa en presencia de PMSF (A) o Extracto de hoja de *M. oleifera* (B).

Los datos obtenidos de la función W de Lambert por el programa Curvepert Profesional 2.7.3 son mostrados en la Tabla 2. Al analizar la información se observa que el PMSF afecta ambos parámetros cinéticos debido a que disminuye el valor de K_m y también disminuye el valor de V_{max} . Mientras que el extracto de hoja solo disminuye el valor de K_m , pero se mantiene sin cambio el valor de V_{max} . Por tanto, de acuerdo con la información de la Tabla 1, el PMSF es un inhibidor de tipo acompetitivo y el extracto de hoja presenta una inhibición de tipo no competitivo. Además en las gráficas de la Figura 2 se muestra como las curvas progreso se ajustaron muy bien a la función W de Lambert. Los datos del ensayo con PMSF presentaron un coeficiente de correlación de 1.0 y un coeficiente de determinación de 0.999. Mientras que el ensayo de *M. oleifera* presento un coeficiente de correlación de 0.997 y un coeficiente de determinación de 0.994.

DISCUSIÓN

El PMSF se une específicamente al residuo de serina del sitio activo en las serina hidrolasas y este compuesto no se une a otros residuos de serina en la proteína. Aunque este compuesto es muy utilizado para inhibir la actividad de las proteasas, es difícil encontrar el

tipo de inhibición y se podría considerar un inhibidor competitivo ya que se une al sitio catalítico de las serina proteasas. Sin embargo, en este estudio se demostró que el PMSF tiene un tipo de inhibición acompetitivo contra la lipasa utilizando el p-nitrofenil-palmitato como sustrato.

Se ha estudiado la interacción de polifenoles con proteínas digestivas para evaluar su posible uso en el control de la obesidad y la diabetes. Diferentes compuestos bioactivos de planta ejercen más de 24 tipos de funciones para combatir la obesidad, por ejemplo, regulan el perfil de lípidos del plasma, inhibición de la lipasa pancreática, inducción de la anorexia, regulación de la expresión de genes, reducir la acumulación del tejido adiposo blanco, inhibición de grelina, e incremento en la expresión de PPAR- α y PPAR- β (Karri y cols., 2019). Entonces, cientos de extractos son aislados de plantas, hongos, algas o bacterias y ensayados por su potencial inhibitorio de la actividad de la lipasa. Entre estos, los extractos de soya, ginseng, yerba mate, cacahuate, manzana y uva han sido reportados (de la Garza y cols., 2011).

La tetrahidrolipstatina (orlistat) es una sustancia procedente del hongo *Streptomyces toxytricini*, que se

sitúa en la parte externa de las emulsiones lipídicas intestinales, por lo que se expone de forma directa a la acción de la lipasa pancreática y bloquea su actividad (Ko y Small, 1997). Entonces orlistat es un inhibidor competitivo de la lipasa con un ciclo β -lactona incorporada dentro del esqueleto de carbono. Esta molécula es un inhibidor irreversible con un valor de IC50 de 0.14 mM (Birari y Bhutani, 2007).

Recientemente, Gonzalez y cols., (2020) determinaron que la quercetina, rutina y catequina inhiben la lipasa pancreática con valores de IC50 de 10.3, 13.5 y 28.5 μ M. El mecanismo de inhibición de estos compuestos fue mixto y en el caso de la catequina fue un inhibidor incompetitivo. Además, sus resultados de modelado molecular indican que la interacción entre la lipasa pancreática y los flavonoides fue principalmente mediante interacciones hidrofóbicas. Por tanto, estos flavonoides podrían ejercer desde un mismo de unión su efecto competitivo y no competitivo de la inhibición.

Las hojas de *M. oleifera* contienen una gran cantidad de polifenoles y flavonoides que pueden actuar sobre diversas enzimas del metabolismo del lípidos (Ezzat y cols., 2020). La *M. oleifera* disminuye la expresión de leptina y resistina, mientras aumenta la expresión de adiponectina en ratas obesas (Metwally y cols., 2017). Además, se reportó que el extracto hidroalcohólico de hoja de *M. oleifera* inhibe la lipasa pancreática con una concentración IC50 de 437.1 μ g/mL (Swamy y Meriga, 2020). Sin embargo, en este estudio no se reporta algún tipo de inhibición. Por lo cual, este estudio demostró que el extracto de hoja de *M. oleifera* inhibe de manera no competitiva la actividad de la lipasa. Además, a diferencia del trabajo de Swamy y Meriga, (2020), nuestros resultados demostraron que una concentración de 400 μ g/mL inhiben completamente la enzima.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con el análisis de la función W de Lambert, el PMSF presenta un mecanismo de inhibición incompetitivo. Mientras que el extracto de hoja de *M. oleifera* presenta un mecanismo de inhibición no competitivo. Sin embargo, es necesario realizar más ensayos cinéticos para determinar que posibles compuestos bioactivos del extracto se unen a la estructura de la lipasa.

REFERENCIAS

- Adisakwattana S., Chanathong B. Alpha-glucosidase inhibitory activity and lipid-lowering mechanisms of *Moringa oleifera* leaf extract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15: 803-808.
- Beisson F., Tiss A., Riviere C., Verger R. Methods for lipase detection and assays: a critical review. *Eur. J Lipid Sci. Technol.* 2000; 102: 133-153.
- Birari RB, Bhutani KK. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discov Today.* 2007 Oct; 12(19-20):879-89. doi: 10.1016/j.drudis.2007.07.024. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17933690.
- De la Garza AL, Milagro FI, Boque N, Campión J, Martínez JA. Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment. *Planta Med.* 2011 May; 77(8):773-85. doi: 10.1055/s-0030-1270924. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21412692.
- Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 May; 11(3):459-71. doi: 10.1517/14740338.2012.675326. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22439841.
- Esteban-Torres M., Mancheno JM., de las Rivas B., Munoz R. Characterization of a halotolerant lipase from the lactic acid bacteria *Lactobacillus plantarum* in food fermentations. *Lwt-Food sci Technol.* 2015; 60: 246-252.
- Ezzat SM, El Bishbishy MH, Aborehab NM, Salama MM, Hasheesh A, Motaal AA, Rashad H, Metwally FM. Upregulation of MC4R and PPAR- α expression mediates the anti-obesity activity of *Moringa oleifera* Lam. in high-fat diet-induced obesity in rats. *J Ethnopharmacol.* 2020 Apr 6; 251:112541. doi: 10.1016/j.jep.2020.112541. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31911179.
- Fais A, Era B, Di Petrillo A, Floris S, Piano D, Montoro P, Tuberoso CIG, Medda R, Pintus F. Selected Enzyme Inhibitory Effects of *Euphorbia characias* Extracts. *Biomed Res Int.* 2018 May 29; 2018:1219367. doi: 10.1155/2018/1219367. PMID: 30003087; PMCID: PMC5996446.

- Gulati V, Harding IH, Palombo EA. Enzyme inhibitory and antioxidant activities of traditional medicinal plants: potential application in the management of hyperglycemia. *BMC Complement Altern Med.* 2012; 12:77. Published 2012 Jun 19. doi:10.1186/1472-6882-12-77.
- Haghshenas B., Nami Y., Almasi A., Abdullah N., Radiah D., Rosli R., Barzegari A., Khosroushahi AY. Isolation and characterization of probiotics from dairies. *Iran J Microbiol.* 2017; 9: 234-243.
- Karri S, Sharma S, Hatware K, Patil K. Natural anti-obesity agents and their therapeutic role in management of obesity: A future trend perspective. *Biomed Pharmacother.* 2019 Feb; 110:224-238. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.076. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30481727.
- Kraut D, Goff H, Pai RK, Hosea NA, Silman I, Sussman JL, Taylor P, Voet JG. Inactivation studies of acetylcholinesterase with phenylmethylsulfonyl fluoride. *Mol Pharmacol.* 2000; 57:1243-8. PMID: 10825396.
- Ko J, Small DM. Behavior of tetrahydrolipstatin in biological model membranes and emulsions. *J Lipid Res.* 1997 Aug; 38(8):1544-52. PMID: 9300776.
- Konkit M., Kim W. Activities of amylase, protease, and lipase enzymes from *Lactococcus chungangensis* and its application in dairy products. *J Dairy Sci.* 2016; 99: 4999-5007.
- Martinez-Gonzalez AI., Díaz-Sánchez AG., de la Rosa LA., Bustos-Jaimes I., Vazquez-Flores AA., Alvarez-Parrilla E. Inhibición de lipasa pancreática por flavonoides: importancia del doble enlace C2=C3 y la estructura plana del anillo C. *Biotecnica* 2020; XXII: 50-60.
- Metwally, F. M., Rashad, H. M., Ahmed, H. H., Mahmoud, A. A., Raouf, E. R. A., &
- Abdalla, A. M. (2017). Molecular mechanisms of the anti-obesity potential effect of *Moringa oleifera*, in the experimental model. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7, 214–221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.12.007>
- Swamy GM., Meriga B. Therapeutic effect of *Moringa oleifera* leaf extracts on oxidative stress and key metabolic enzymes related to obesity. *Int J Pharm Sci & Res* 2020; 11: 1949-57. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(4).1949-57.
- Sierra-Campos, E.; Valdez-Solana, M.; Avitia-Domínguez, C.; Campos-Almazán, M.; Flores-Molina, I.; García-Arenas, G.; Téllez-Valencia, A. Effects of *Moringa oleifera* Leaf Extract on Diabetes-Induced Alterations in Paraoxonase 1 and Catalase in Rats Analyzed through Progress Kinetic and Blind Docking. *Antioxidants* 2020, 9, 840.
- Xie J, Wang Y, Jiang WW, Luo XF, Dai TY, Peng L, Song S, Li LF, Tao L, Shi CY, Hao RS, Xiao R, Tian Y, Sheng J. *Moringa oleifera* Leaf Petroleum Ether Extract Inhibits Lipogenesis by Activating the AMPK Signaling Pathway. *Front Pharmacol.* 2018; 18:1447. doi: 10.3389/fphar.2018.01447. PMID: 30618744; PMCID: PMC6305553.

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

LGAC: Desarrollo e innovación de Alimentos

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

ALIMENTOS

(Bioenergética, proteínas, metabolismo, productos bioactivos)



*“La verdadera sabiduría está en reconocer la propia ignorancia”
Sócrates (470-399 a. C.): filósofo griego.*

Polímeros comestibles: Kafirinas y sus aplicaciones

¹Castro-Jácome, T.P., ²Tovar-Pérez, E.G., ^{3*}Alcántara-Quintana, L.E.

¹ Instituto Tecnológico de Tepic. Av. Tecnológico No. 2595, Col. Lagos del Country, 63175, Tepic, Nayarit, México.

² Catedra CONACyT, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Querétaro.
Carretera Chichimequillas s/n, El Marqués, Querétaro, México.

³ Cátedra CONACyT, CIACYT, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Avenida Sierra Leona No. 550,
CP 78210, Colonia Lomas Segunda Sección, San Luis Potosí, SLP, México.

*Email: luz.alcantara@uaslp.mx

RESUMEN

En los últimos años ha incrementado la demanda por la elaboración de materiales ecológicos, ambientalmente seguros y de alta calidad. Por ello los polímeros comestibles derivados de fuentes naturales, como el sorgo, han atraído gran atención por ser biodegradables, pueden ser fácilmente consumidos por animales y humanos sin ningún efecto nocivo a la salud. Los polímeros comestibles derivados de las principales proteínas del grano de sorgo (kafirinas), están compuestos principalmente por aminoácidos de carácter hidrofóbico, confiriéndole las características óptimas para la elaboración de polímeros comestibles con mayor atractivo sobre polímeros sintéticos no biodegradables. Estos polímeros de kafirinas tienen un gran potencial de aplicaciones principalmente en industrias alimentarias (envasado de alimentos y protección de nutrientes) y campos biomédicos (administración de fármacos, ingeniería de tejidos, etc.). Por ello es imperativo crear alternativas biodegradables que puedan reemplazar a los polímeros derivados del petróleo, siendo el objetivo de este trabajo explorar a las kafirinas como una potencial fuente para la elaboración de polímeros comestibles y biodegradables, que puedan evitar problemas ambientales, producir productos ecológicos y proporcionar sustentabilidad.

Palabras clave: polímeros comestibles, kafirinas, proteínas.

ABSTRACT

In recent years, the demand for the production of ecological, environmentally safe and high quality materials have increased. For this reason, edible polymers derived from natural sources, such as sorghum, have attracted great attention for being biodegradable; they can be easily consumed by animals and humans without any harmful effect on health. The edible polymers derived from the main sorghum grain proteins (Kafirins), are composed mainly of hydrophobic amino acids, giving them the optimal characteristics for the production of edible polymers with greater attractiveness over non-biodegradable synthetic polymers. These kafirin polymers have great potential for applications mainly in food industries (food packaging and nutrient protection) and biomedical fields (drug administration, tissue engineering, etc.). For all this, it is imperative to create biodegradable alternatives that can replace polymers derived from petroleum, the objective of this work being to explore kafirins as a potential source for the elaboration of edible and biodegradable polymers, which can avoid environmental problems, produce ecological products and provide sustainability.

Keywords: edible polymers, kafirins, proteins.

INTRODUCCIÓN

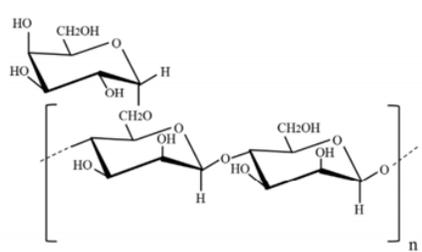
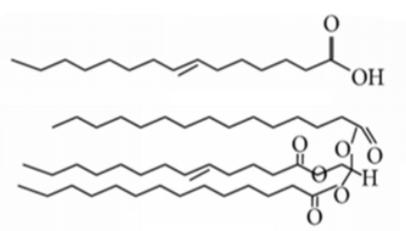
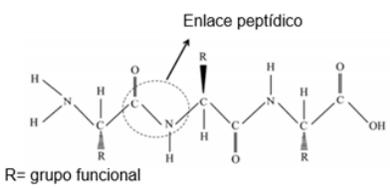
Los plásticos se han convertido en una parte indispensable de nuestra vida cotidiana. Son polímeros sintéticos que cuentan con gran diversidad de cualidades, como ser fuertes, ligeros, duraderos, en su mayoría son producidos a partir del petróleo (Shafqat *et al.*, 2020). Estos beneficios han permitido que sean utilizados ampliamente en la industria de los alimentos superando al papel y al vidrio como material de embalaje o empaque (Thakur & Thakur, 2016). Estos empaques desechables para conservar y/o empaquetar los alimentos, tienen una vida muy corta de uso, terminando como residuos y su degradación puede durar hasta cientos de años. Para el año 2018 el "Gran parche de basura" del océano Pacífico contaba con una extensión similar a la de Francia (Olivera *et al.*, 2019).

En la última década, la conciencia del consumidor se ha incrementado en términos de materiales de embalaje comestibles, biodegradables y ecológicos; películas y

recubrimientos comestibles (Mohamed *et al.*, 2020). En este sentido, los polímeros comestibles son una alternativa viable como sustitutos de los plásticos que se utilizan para empaquetar y proteger a los alimentos en la industria alimenticia (Mohamed *et al.*, 2020; Kouhi *et al.*, 2020). Los polímeros comestibles son materiales poliméricos que pueden ser consumidos por humanos, animales o microorganismos sin efectos nocivos para la salud, siendo utilizados como películas o recubrimiento en el procesamiento de alimentos y recientemente en el campo de la investigación biomédica (Kouhi *et al.*, 2020).

El recubrimiento comestible se utiliza tradicionalmente para prevenir la aparición de efectos fisiológicos adversos en los productos alimenticios y evitar la contaminación microbiana. Durante los siglos XII y XIII, en China se desarrollaron recubrimientos de cera para ser aplicados en frutos cítricos como el limón y la naranja retardando el deterioro por microorganismos (Kumar & Neeraj, 2019). En la actualidad están siendo aplicados

Tabla 1. Principales fuentes naturales para la formación de polímeros comestibles

Polímeros comestibles	Ejemplos	Estructura general
Polisacáridos	Almidón Pectina Agar Quitósano	
Lípidos	Fosfolípidos Triglicéridos Ácidos grasos	
Proteínas	Derivados de animales: gelatina, colágena, albúmina etc. Derivados de plantas: soya, trigo, zeína, kafirinas, etc.	

Referencia: Kouhi *et al.*, 2020.

para preservar la integridad de una amplia gama de productos alimenticios como los son frutas: (manzanas, plátano, mango, kiwi, piña, etc.); verduras (zanahorias, papas, etc.), lácteos y carnes (Tomadoni *et al.*, 2020). El uso de películas y recubrimientos comestibles en la industria alimentaria contribuye al aumento de la calidad y vida útil de los alimentos (Mohamed *et al.*, 2020).

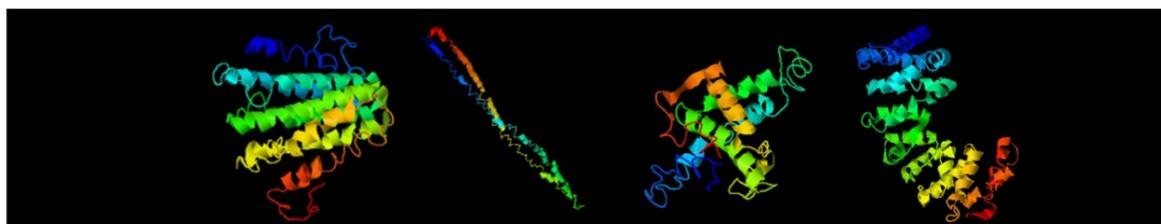
En la Tabla 1 se observan las tres principales fuentes para la elaboración de polímeros comestibles, que son los polisacáridos, lípidos y proteínas (Mohamed *et al.*, 2020). Dentro de estas últimas, las proteínas cubren una amplia gama de compuestos poliméricos que proporcionan estructura o actividad biológica en plantas o animales (Tomadoni *et al.*, 2020). Las proteínas se distinguen de los polisacáridos porque se basan en aproximadamente 20 monómeros de aminoácidos (aa) en lugar de solo unos pocos o incluso un monómero, como la glucosa en el caso de la celulosa y el almidón. La mayoría de las proteínas contienen de 100 a 500 residuos de aa. Los aa son similares al contener un grupo amino (NH₂) y un grupo carboxilo (COOH) unidos a un átomo de carbono central. Sin embargo, cada aa tiene un grupo lateral diferente unido al carbono central que le da un carácter único (Krochta, 2002).

Los materiales formadores de película proteica derivados de fuentes animales incluyen colágena, gelatina, proteína miofibrilar de pescado, queratina, albumina, caseína y proteína de suero (Tomadoni *et al.*, 2020). Los materiales formadores de películas de proteínas derivados de fuentes vegetales incluyen zeína de maíz, gluten de trigo, proteína de soja, proteína de

maní, proteína de semilla de algodón y kafirinas de sorgo (Mohamed *et al.*, 2020; Tomadoni *et al.*, 2020). Entre los materiales de origen vegetal las kafirinas destacan por no tener compuestos alergénicos, es mucho menos costosa que incluso la zeína y una alternativa segura para la investigación de biomateriales y polímeros comestibles (Dianda *et al.*, 2019). Por lo que el objetivo del presente estudio es ofrecer una comprensión novedosa del uso de las kafirinas como polímero comestible, sus aplicaciones y usos potenciales en diferentes áreas como la biomédica.

Kafirinas

El reciente aumento en la utilización del grano de sorgo en la fermentación de etanol con fines bioenergéticos y la elaboración de cerveza lager generan grandes cantidades de proteína derivadas del sorgo, siendo estas las llamadas kafirinas. Las kafirinas (KAF) representan entre el 70 al 80 % de la proteína total del sorgo y se pueden clasificar en α -KAF (25-23 kDa), β -KAF (20-16 kDa), γ -KAF (28-50 kDa) y δ -KAF (13 kDa) (Belton *et al.*, 2006). Las α -KAF, se caracterizan por no estar extensivamente entrecruzadas y por formar principalmente enlaces disulfuro intramoleculares. Por su parte, las β y γ -KAF forman enlaces disulfuro inter e intramoleculares y están altamente entrecruzadas. La Figura 1 se muestra el modelo molecular 3D más probable propuesto por Dianda *et al.*, 2019 y generado en el software I-TASSER, para cada subunidad de KAF en función de sus secuencias de aminoácidos, mostrando el porcentaje de formación de las estructuras hélice α , espiral aleatoria y hebra β de cada unidad (Dianda *et al.*, 2019). En general, las KAF son ricas en ácido glutámico



Tipos de kafirinas	α_1 – kafirina (55%)	α_2 – kafirina (24%)	β – kafirina (18%)	γ – kafirina (2%)	En general
Hélice α	67%	78%	52%	62%	66.17%
Espiral aleatoria	32%	22%	48%	37%	32.265
Hebra β	1%	-	-	1%	0.57%
Zona no expuesta	31.09%	28.41%	31.25%	26.04%	30.06%
Zona expuesta	68.91%	71.59%	68.75%	73.96%	69.94%

Figura 1. Estructura de los diferentes tipos de kafirinas. La principal estructura que se forma en todos los tipos de kafirinas (α , β , γ) es la hélice α , siendo la α_1 – kafirina la que representa el mayor porcentaje con 55% cuando es extraída. Referencia: Dianda *et al.*, 2020.

y aa no polares (prolina, leucina y alanina), y presentan bajo contenido del aminoácido esencial lisina (Mesa-Stonestreet *et al.*, 2010).

Distintos estudios han demostrado que las KAF contribuyen en la disminución de la digestibilidad, la cual es afectada por factores exógenos como las interacciones con componentes no proteínicos (taninos, polifenoles, fitatos, lípidos, almidón y compuestos de la pared celular) y factores exógenos como son entrecruzamiento de KAF, formación de enlaces disulfuro, distribución de las KAF dentro de los cuerpos proteínicos y su alta hidrofobicidad (Duodu *et al.*, 2003; Pranoto *et al.*, 2013). Las KAF son anfifílicas, solubles en solventes como etanol, ácido acético y butanol, además de ser proteínas biodegradables.

Características como polímero

Debido a diferentes estudios realizados en estas últimas décadas se cuenta con evidencia de que las KAF presentan características apropiadas para ser aplicadas como polímeros en la formación de películas y recubrimientos comestibles (Taylor *et al.*, 2013). Las KAF generalmente son reconocidas como seguras (GRAS) y tienen propiedades antimicrobianas (Giteru *et al.*, 2015) y adhesivas (Li *et al.*, 2011) que permiten la formación de película. Las características mecánicas y reológicas de las KAF le confieren propiedades que van desde poder formar un polímero flexible hasta uno resistente, manteniendo una apariencia brillante y bastante transparente (Lal *et al.*, 2017). Estas características vuelven de gran utilidad a las KAF para aplicaciones que incluyen: empaques biodegradables, adhesivos

para enchapados de alto rendimiento, micropartículas, andamios y agentes encapsulantes (Taylor *et al.*, 2005; Lal *et al.*, 2017). En la Tabla 2 se resumen los estudios más destacados del uso de los polímeros a base de KAF

Ha habido algunos intentos de modificar las KAF, incluido el tratamiento térmico (Byaruhanga *et al.*, 2006), la adición de taninos condensados como agente reticulante (Emmambux *et al.*, 2004) y otras mezclas de proteínas, para explorar nuevas aplicaciones. Además de esto, las KAF y zeínas muestran similitudes en la temperatura de transición vítrea (Tg), la resistencia a la tracción (σ_b), el alargamiento a la rotura (ϵ_b) y la permeabilidad al vapor de agua (WVP) (Corradini *et al.*, 2006; da Silva & Taylor, 2005). Por otra parte, las KAF no tienen propiedades mecánicas y de barrera al vapor de agua útiles cuando no están plastificadas de manera efectiva y es muy frágil en ausencia de plastificantes. Por lo que se recomienda emplear polietilglicol (PEG) u otros componentes. Se ha observado que una mezcla de PEG, ácido láctico y glicerol en una proporción de 1:1:1 (Taylor *et al.*, 2005) ofrece una buena plastificación.

Xiao *et al.*, (2015) han demostrado que las KAF extraídas de granos de sorgo entero contienen 68% de fracciones α -KAF, 14% de fracciones β -KAF, 6% de fracciones γ -KAF y 12% de fracciones de KAF reticuladas. También mostraron que las KAF liofilizadas contienen aproximadamente 49% de hélice α en estado sólido. Cuando se disuelve por separado en disolventes de isopropanol al 65% (v/v), al 60% (v/v) tert-butanol y al 85% (v/v) de etanol, el contenido relativo de hélice α en KAF aumenta con la disminución polaridad del disolvente. La dispersión de rayos X de ángulo pequeño

Tabla 2. Uso de los polímeros a base de KAF

Producto elaborado con polímero de KAF	Aplicación	Referencia
Nanopartículas.	Vehículo de distribución para compuestos bioactivos.	Pu <i>et al.</i> , 2020; Li <i>et al.</i> , 2019; Xiao <i>et al.</i> , 2016a.
Película nanocompuesta	Barrera protectora.	Olivera <i>et al.</i> , 2019.
Películas biodegradables	Material para empaquetado de alimentos.	Dianda <i>et al.</i> , 2019.
Nanopartículas con compuestos antioxidantes	Reducción de reacciones de oxidación en alimentos.	Wang <i>et al.</i> , 2015; Xiao <i>et al.</i> , 2016b.
Bioplástico	Formación de fibras, películas, micropartículas, andamios.	Taylor <i>et al.</i> , 2013.
Biomaterial	Formación de películas de fundición fina con glutaraldehído.	Anyongo <i>et al.</i> , 2011.

(SAXS) indicó que la KAF mostró conformaciones estiradas y extendidas en 60% de butanol terciario e isopropanol al 65%. Tanto la concentración de proteínas como la polaridad del disolvente pueden regular los ensamblajes de las KAF desde estructuras gruesas estructuras delgadas en forma de varilla (Xiao *et al.*, 2015). Se encontró que la estructura secundaria de las α -KAF tiene una estructura similar a la α -zeína (Belton *et al.*, 2006). Sin embargo, se ha descubierto que las KAF, cuando se disuelven en disolventes relativamente hidrófobos como el 60% de tert-butanol, el 65% de isopropanol o el 85% de etanol, presentan mayor hidrófobicidad que las zeínas, que al disolverse con etanol al 70%.

Gao *et al.*, (2005) estudiaron la extracción de las KAF de la harina de sorgo utilizando etanol al 70% / Na₂S₂O₅ / NaOH, etanol al 70% / Na₂S₂O₅ y tert-butanol / ditiotreitól (DTT), y estudiaron las pruebas en dos condiciones de secado diferentes (40°C y liofilización). La muestra que se disolvió en etanol al 70% / Na₂S₂O₅ / NaOH con liofilización, brindó el rendimiento más alto (54% de KAF). El análisis de la estructura secundaria mostró que las conformaciones de hélice α y lámina β eran de 1:10, y las películas producidas tenían buenas propiedades mecánicas y de barrera (Dianda *et al.*, 2019). Concluyendo que la extracción de KAF debe minimizar la agregación de proteínas al reducir la formación de hojas β y maximizar las estructuras helicoidales α para lograr una calidad de película óptima (Dianda *et al.*, 2019). Este enfoque conduce inevitablemente a películas altamente hidrófobas y con capacidad de ser utilizadas para distintos propósitos.

Aplicaciones como polímero comestible

Por todo lo anterior, el potencial uso de las KAF como polímeros puede extenderse del área de los alimentos hasta áreas como la de la salud desarrollando películas, andamios o partículas que ayuden a la liberación controlada de algunos fármacos de interés, como se mencionó en la Tabla 2. A continuación, se profundiza un poco más en el potencial de los polímeros de KAF en diferentes ámbitos.

Industrias alimentarias y envasado

Los polímeros comestibles en forma de partículas y películas han ganado grandes aplicaciones en la producción, conservación y envasado de alimentos (Kumar & Neeraj, 2019; Tomadoni *et al.*, 2020).

Además de la eficacia de las películas y recubrimientos comestibles para prevenir el deterioro de los alimentos y el crecimiento de microorganismos patógenos en las superficies, pueden proteger los alimentos del deterioro físico, químico y biológico durante el almacenamiento, manipulación, transporte, mejorando así el movimiento selectivo del vapor de agua, gases, solutos y humedad, propiedades de manipulación mecánica, calidad nutricional, propiedades visuales y sensoriales en la superficie del producto y funcionalidad del producto alimenticio, sin cambiar sus ingredientes originales (Kumar & Neeraj, 2019). Se han realizado numerosos estudios para extender la vida útil de diferentes tipos de alimentos, como frutas, quesos, etc., utilizando películas y recubrimientos comestibles (Tomadoni *et al.*, 2020).

Es importante no solo prevenir el deterioro de la calidad sensorial, sino también retener el valor nutricional de los alimentos (Dehghani, *et al.*, 2018; Matak *et al.*, 2015). Para estos fines, se requiere una barrera contra la humedad y el transporte de oxígeno. En la industria alimentaria funcional, se ha estudiado una variedad de fuentes de biopolímeros como alginatos, goma arábiga, xantano, quitosano, zeína, y en años recientes a las KAF, para la liberación controlada de diversos ingredientes o aditivos como aromatizantes, antimicrobianos, agentes antioxidantes, pigmentos, edulcorantes, vitaminas y nutracéuticos se incorporan a películas biodegradables (Arrieta *et al.*, 2014). Estos aditivos incorporados también pueden transferirse del material de envasado (polímeros) a los materiales alimentarios prolongando la vida útil, mejorando la seguridad y la calidad de los alimentos (Piñeros-Hernandez *et al.*, 2017).

Otra de las funciones que se buscan en estos polímeros comestibles es la reducción de la absorción de grasas en los alimentos procesados (Ananey-Obiri, *et al.*, 2018). La absorción de grasa o aceite durante el freído de alimentos ha causado serios problemas de salud como obesidad, diabetes y trastornos cardíacos y cardiovasculares. En este caso, se han aplicado revestimientos comestibles como barrera a la absorción de lípidos por los alimentos durante el freído en abundante aceite. El concepto de reducción de grasa es la capacidad del recubrimiento para disuadir la eliminación de agua de los alimentos y la imbibición de grasa por los alimentos durante el freído, lo que puede definirse a partir de sus propiedades termogelificantes y reticulantes (Wang *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2016b). La absorción de aceite está relacionada con el escape de agua dentro de los poros, lo que provoca que

los poros se llenen de aceite. Este recubrimiento puede tener propiedades mecánicas y de barrera deseables, especialmente los recubrimientos basados en proteínas son superiores a los recubrimientos de polisacáridos. Se han investigado diferentes fuentes de proteínas para la reducción de la absorción de grasas como zeína de maíz, gluten de trigo, soja (Ananey-Obiri, *et al.*, 2018) por lo que al ser las KAF similares en estructura a las zeínas, podrían aplicarse para esa función. Diversos estudios han demostrado que el uso de KAF como polímero para la formación de nanopartículas adicionadas con antioxidantes pueden evitar la oxidación producida por diversas reacciones bioquímicas, por ejemplo, por las grasas en los alimentos (Wang *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2016b). Si bien el enfoque de las KAF como polímero, a primera vista es en la industria alimentaria, puede ser aplicado en áreas muy diferentes para el beneficio de la salud humana.

Biomédica y farmacéutica

Los polímeros comestibles tienen una amplia gama de aplicaciones en el campo biomédico, incluida la administración de fármacos, la ingeniería de tejidos, la medicina regenerativa, la liberación de proteínas, los vendajes para heridas, los dispositivos biomédicos, etc (Wang *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2016a). Las emulsiones estabilizadas con polímeros comestibles pueden servir como un dispositivo de administración de componentes activos como antioxidantes, fármacos, señales biológicas, etc. Debido a la formación de una capa gruesa de partículas comestibles alrededor de las gotitas, el fármaco cargado en la capa interna de polímero puede liberarse de forma controlada (Felice *et al.*, 2014).

También se pueden emplear partículas comestibles como capa protectora alrededor de las gotitas de emulsión para aumentar la estabilidad oxidativa de lípidos / aceites (Kargar *et al.*, 2012.). Dado que la zeína se ha funcionalizado con éxito en la elaboración de nanocompuestos (Luecha *et al.*, 2010; Ozcalik & Tihminlioglu, 2013; Rouf *et al.*, 2018), y tiene buenas propiedades para su uso en diferentes aplicaciones como envases, películas comestibles y plataformas de biosensores, las KAF también pueden ofrecer propiedades mejoradas tras la nanofuncionalización para aplicaciones no alimentarias y no bioenergéticas como lo han reportado diversos autores (Xiao *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2019; Pu *et al.*, 2020).

Las nanopartículas de KAF (Tabla 2), y las partículas de zeína y quitosano que contienen componentes antioxidantes también se han aplicado como estabilizadores (Wang *et al.*, 2015; Xiao *et al.*, 2016b; Olivera *et al.*, 2019), esto debido a sus tamaños más pequeños en comparación con los sistemas de administración convencionales, estos nanodispositivos ofrecen la posibilidad de una orientación específica, lo que conduce a una disminución de los efectos secundarios y un período de liberación más largo (Li *et al.*, 2019; Pu *et al.*, 2020). En la actualidad, se han desarrollado varios nanodispositivos de administración de fármacos como liposomas, nanopartículas, dendrímeros, micelas y nanovarillas basados en polímeros biodegradables (Felice *et al.*, 2014), aunque por el momento los estudios utilizando las KAF en el área biomédica son limitados, esto abre las puertas a realizar mayor investigación con resultados prometedores.

CONCLUSIONES

En esta revisión se destacaron las características de los polímeros comestibles derivados de las kafirinas teniendo en cuenta su aceptabilidad para el consumo humano, al presentar un bajo riesgo de toxicidad debido a su composición proteica, libre de alérgenos, biocompatible con la capacidad de formar recubrimientos y películas. Estas propiedades han promovido claramente una nueva ola de investigación como se evidencia en el aumento en el número de publicaciones durante los últimos años. La aplicación de las kafirinas como material para la elaboración de polímeros podría satisfacer a los nuevos consumidores que demandan alimentos con alta calidad empaquetados con materiales biodegradables y sustentables. Además, es indudable el papel de los polímeros comestibles en las ciencias farmacéuticas y la biomedicina para la incorporación de compuestos bioactivos y facilitar su liberación por medio de los polímeros y así mejorar el resultado de los tratamientos futuros en pacientes. Por lo que el estudio de las kafirinas debe seguirse ampliando para el beneficio del ser humano.

REFERENCIAS

- Ananey-Obiri D, Matthews L, Azahrani MH, Ibrahim SA, Galanakis CM, Tahergorabi R. Application of protein-based edible coatings for fat uptake reduction in deep-fat fried foods with an emphasis on muscle food proteins. *Trends in Food Science & Technology* 2018, 80: 167-174.
- Anyango JO, Taylor J, Taylor JRN. Improvement in water stability and other related functional properties of thin cast kafirin protein films. *Journal Agricultural and Food Chemistry* 2011, 59: 12674-12682.
- Arrieta MP, Peltzer MA, López J, Garrigós MDC, Valente AJM, Jiménez A. Functional properties of sodium and calcium caseinate antimicrobial active films containing carvacrol. *Journal of Food Engineering* 2014, 121: 94-101.
- Belton PS, Delgado I, Halford NG, Shewry PR. Review: Kafirin structure and functionality. *Journal of Cereal Science* 2006; 44: 272-286.
- Byaruhanga YB, Emmambux MN, Belton PS, Wellner N, Ng KG, Taylor JRN. Alteration of kafirin and kafirin film structure by heating with microwave energy and tannin complexation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006, 54: 4198-4207.
- Corradini E, Souto de Medeiros E, Carvalho AJF, Curvelo AAS, Mattoso LHC. Mechanical and morphological characterization of starch/zein blends plasticized with glycerol. *Journal of Applied Polymer Science* 2006, 101: 4133-4139.
- Da Silva LS, Taylor JRN. Physical, Mechanical, and Barrier Properties of Kafirin 523 Films from Red and White Sorghum Milling Fractions. *Cereal Chemistry Journal* 2005, 82: 9-14.
- Dehghani S, Hosseini SV, Regenstein JM. Edible films and coatings in seafood preservation: A review. *Food Chemistry* 2018, 240: 505-513.
- Dianda N, Rouf TB, Bonilla JC, Hedrick V, Kokini J. Effect of solvent polarity on the secondary structure, surface and mechanical properties of biodegradable kafirin films. *Journal of Cereal Science* 2019, 90: 102856.
- Duodu KG, Taylor JRN, Belton PS, Hamaker BR. Factors affecting sorghum protein digestibility. *Journal of Cereal Science* 2003; 38: 117-131.
- Emmambux MN, Stading M, Taylor JRN. Sorghum kafirin film property 536 modification with hydrolysable and condensed tannins. *Journal of Cereal Science* 2004, 40: 537 127-135.
- Felice B, Prabhakaran MP, Rodríguez AP, Ramakrishna S. Drug delivery vehicles on a nano-engineering perspective. *Materials Science and Engineering: C* 2014, 41: 178-195.
- Gao C, Taylor J, Wellner N, Byaruhanga YB, Parker ML, Mills ENC, Belton PS. Effect of Preparation Conditions on Protein Secondary Structure and Biofilm Formation of Kafirin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2005, 53: 306-312.
- Giteru SG, Coorey R, Bertolatti D, Watkin E, Johnson S, Fang Z. Physicochemical and antimicrobial properties of citral and quercetin incorporated kafirin-based bioactive films. *Food Chemistry* 2015, 168: 341-347.
- Kargar M, Fayazmanesh K, Alavi M, Spyropoulos F, Norton, IT. Investigation into the potential ability of Pickering emulsions (food-grade particles) to enhance the oxidative stability of oil-in-water emulsions. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2012, 366: 209-215.
- Kouhi M, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. Edible polymers: An insight into its application in food, biomedicine and cosmetics. *Trends in Food Science and Technology* 2020, 103: 248-263.
- Krochta JM. Proteins as raw materials for films and coatings: definitions, current status, and opportunities. CRC Press LLC, capítulo 1.
- Kumar N, Neeraj. Polysaccharide-based component and their relevance in edible film/coating: A review. *Nutrition and Food Science* 2019, 49 (5): 793-823.
- Lal SS, Tanna P, Kale S, Mhaske ST. Kafirin polymer film for enteric coating on HPMC and Gelatin capsules. *Journal of Materials Science* 2017, 52: 3806-3820.
- Li N, Wang Y, Tilley M, Bean SR, Wu X, Sun XS, Wang D. Adhesive Performance of Sorghum Protein Extracted from Sorghum DDGS and Flour. *Journal of Polymers and the Environment* 2011, 19: 755-765.

- Li X, Maldonado L, Malmr M, Rouf TB, Hua Y, Kokini J. Development of hollow kafirin-based nanoparticles fabricated through layer-by-layer assembly as delivery vehicles for curcumin. *Food Hydrocolloids* 2019, 96: 93-101.
- Luecha J, Sozer N, Kokini JL. Synthesis and properties of corn zein/montmorillonite nanocomposite films. *Journal of Materials Science* 2010, 45: 3529-3537.
- Matak KE, Tahergorabi R, Jaczynski J. A review: Protein isolates recovered by isoelectric solubilization/precipitation processing from muscle food by-products as a component of nutraceutical foods. *Food Research International* 2015, 77: 697-703.
- Mesa-Stonestreet, NJ, Alavi S, Bean SR. Sorghum Proteins: The Concentration, Isolation, Modification, and Food Applications of Kafirins. *Journal of Food Science* 2010; 75: R90-R103.
- Mohamed SAA, El-Sakhawy M, El-Sakhawy MA-M. Polysaccharides, protein and lipids - Based natural edible films in food packaging: A review. *Carbohydrate Polymers* 2020, 238: 116178.
- Olivera N, Rouf TB, Bonilla JC, Carriazo JG, Dianda N, Kokini JL. Effect of LAPONITE® addition on the mechanical, barrier and surface properties of novel biodegradable kafirin nanocomposite films. *Journal of Food Engineering* 2019, 245: 24-32.
- Ozcalik O, Tihminlioglu F. Barrier properties of corn zein nanocomposite coated polypropylene films for food packaging applications. *Journal of Food Engineering* 2013, 114: 505-513.
- Piñeros-Hernandez D, Medina-Jaramillo C, López-Córdoba A, Goyanes S. Edible cassava starch films carrying rosemary antioxidant extracts for potential use as active food packaging. *Food Hydrocolloids* 2017, 63: 488-495.
- Pranoto Y, Anggrahini S, Efendi Z. Effect of natural and *Lactobacillus plantarum* fermentation on in-vitro protein and starch digestibilities of sorghum flour. *Food Bioscience* 2013; 2: 46-52.
- Pu C, Tang W, Liu M, Zhu Y, Sun Q. Resveratrol-loaded hollow kafirin nanoparticles via gallic acid crosslinking: An evaluation compared with solid and non-crosslinked counterparts. *Food Research International* 2020, 135: 109308.
- Rouf TB, Schmidt G, Kokini JL. Zein-Laponite nanocomposites with improved mechanical, thermal and barrier properties. *Journal of Materials Science* 2018, 1-16
- Shafqa A, Tahir A, Mahmood A, Tabinda AB, Yasar A, Pugazhendhi A. A review on environmental significance carbón foot prints of starch based bio-plastic: A substitute of conventional plastics. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 2020, 27: 101540.
- Taylor J, Anyango JO, Taylor JRN. Developments in the science of zein, kafirin, and gluten protein biopñastic materials. *Cereal Biomacromolecules* 2013, 90(4): 344-357.
- Taylor J, Taylor JRN, Dutton MF, Kock S. Glacial acetic acid- a novel food-compatible solvent for kafirin extraction. *Cereal Chemistry* 2005; 82(5):485-7.
- Thakur VK, Thakur MK. Handbook of Sustainable Polymers. Pan Stanford Publishing 2016, Singapore, pp. 212-245.
- Tomadoni B, Capello C, Valencia GA, Gutiérrez TJ. Self-assembled proteins for food applications: A review. *Trends in Food Science and Technology* 2020, 101: 1-16.
- Wang L-J, Hu Y-Q, Yin S-W, Yang X-Q, Lai F-R, Wang S-Q. Fabrication and Characterization of Antioxidant Pickering Emulsions Stabilized by Zein/Chitosan Complex Particles (ZCPs). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2015, 63: 2514-2524.
- Xiao J, Li C, Huang Q. Kafirin Nanoparticle-Stabilized Pickering Emulsions as Oral Delivery Vehicles: Physicochemical Stability and *in Vitro* Digestion Profile. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2015, 63: 10263-10270.
- Xiao J, Shi C, Zheng H, Shi Z, Jiang D, Li Y, Huang Q. Kafirin Protein Based Electrospun Fibers with Tunable Mechanical Property, Wettability, and Release Profile. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2016a, 64: 3226-3233.
- Xiao J, Wang X, Pérez-González AJ, Huang Q. Kafirin nanoparticles-stabilized Pickering emulsions: Microstructure and reological behavior. *Food Hydrocolloids* 2016b, 54: 30-39.

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

LGAC: Farmacoquímica de los Productos Naturales

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

QUÍMICA FARMACÉUTICA Y CLÍNICA

(Biotecnología, Toxicología, Farmacéutica, Clínica)



*“El secreto de la existencia no consiste solamente en vivir,
sino en saber para que se vive”*

Feodor Dostoievski (1821-1881); novelista ruso.

Evaluación del efecto bactericida entre el Plasma Rico en Plaquetas Puro y Plasma Rico en Plaquetas y Leucocitos en microorganismos ESKAPE

¹Alba Romero Damari Lizeth, ¹Martínez-Romero Aurora, ¹García-Lujan Concepción, ¹Calleros-Ricón Esperanza Yasmín, ¹Hernández-González Sandra Isabel, ^{1,2*}Alba-Romero José de Jesús

¹División de Estudios de Postgrado e Investigación. Facultad de Ciencias Químicas. Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED).

²Laboratorio de Asesores Especializados de la Laguna, Gómez Palacio, Durango.

*Email: JALBAR_1@hotmail.com

RESUMEN

Las Infecciones en heridas posquirúrgicas, úlceras vasculares o de pacientes con pie diabético son un reto para el clínico debido a las infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos la cual, cada vez es mayor a nivel mundial. La resistencia bacteriana y el nivel socioeconómico de los pacientes que contraen estas infecciones, han llevado a buscar nuevas alternativas como el Plasma Rico en Plaquetas Puro y Plasma Rico en Plaquetas y Leucocitos principalmente en infecciones por microorganismos denominados ESKAPE. Este biomaterial (PRP-P PRP-L) usado con fines de regeneración celular, medicina estética, así como en la medicina del deporte. El objetivo principal fue evaluar el desempeño del plasma rico en plaquetas Puro y Plasma Rico en Plaquetas y Leucocitos ejerciendo el efecto bactericida en microorganismos ESKAPE. Se utilizaron 8 cepas aisladas de pacientes con infecciones en lesiones cutáneas, a las cuales se evaluó la sensibilidad a los antimicrobianos y se utilizó plasma de 4 donantes para la evaluación del efecto bactericida, el cual fue activado con gluconato de calcio al 10% y utilizando una concentración final del 20%. Los microorganismos utilizados en la evaluación fueron *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*. Se probó el efecto bactericida y se demostró que ambos biomateriales ejercen efecto bactericida, sin embargo, concluimos que el PRP-P y PRP-L ejercen efecto bactericida con mayor eficiencia PRP-L.

Palabras Clave: PRP, PRP-L, Plaquetas. Microorganismos ESKAPE

ABSTRACT

Infections in postoperative wounds, vascular ulcers or patients with diabetic foot are a challenge for the clinician due to infections by microorganisms resistant to antibiotics, which is increasing worldwide. Bacterial resistance and the socioeconomic level of patients who contract these infections have led to the search for new alternatives such as Pure Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Plasma and Leukocytes, mainly in infections by microorganisms called ESKAPE. This biomaterial (PRP-P PRP-L) used for cell regeneration purposes, aesthetic medicine, as well as in sports medicine. The main objective was to evaluate the performance of Pure Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Plasma and Leukocytes, exerting the bactericidal effect on ESKAPE microorganisms. Eight strains isolated from patients with infections in skin lesions were used, to which the sensitivity to antimicrobials was evaluated and plasma from 4 donors was used to evaluate the bactericidal effect, which was activated with calcium gluconate at 10% and using a final concentration of 20%. The microorganisms used in the evaluation were *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*. The bactericidal effect was tested and it was shown that both biomaterials exert a bactericidal effect, however, we concluded that PRP-P and PRP-L exert a bactericidal effect with greater PRP-L efficiency.

Key Words: PRP, PRP-L, Platelets. ESKAPE microorganisms

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de cepas MDR es diferente en cada hospital y está relacionada con el tipo de pacientes, los procedimientos terapéuticos, el tipo de cirugías y las políticas para el uso de antibióticos y programas de prevención de infecciones asociadas con el cuidado de la salud (IACS). Los patógenos que se describen habitualmente son agrupados con el acrónimo de ESKAPE, que incluye *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* (Vázquez-Acosta, 2018).

Cuando las barreras cutáneas y mucosas se rompen, por ejemplo, debido a afecciones crónicas de la piel, heridas o intervención quirúrgica, uno de los ejemplos dentro del grupo ESKAPE, es *S. aureus* el cual, puede acceder a los tejidos subyacentes o al torrente sanguíneo y causar infección. Las personas con colonización o transporte de *S. aureus* multirresistente (SAMR) (es decir, la presencia de bacterias que no causan una respuesta inmune detectable del huésped, produciendo daño celular o signos clínicos y síntomas de infección) tienen un mayor riesgo de infección posterior y son una fuente importante de infección de persona a persona (Lee, A., 2018).

Los microorganismos ESKAPE son causantes de Las infecciones nosocomiales donde la causa puede ser además por una variedad de organismos, incluyendo bacterias principalmente, también hongos, virus, parásitos y otros agentes. Las infecciones pueden derivarse de enfermedades exógenas o fuentes endógenas y se transfieren por contacto directo o indirecto entre pacientes, trabajadores de la salud, objetos contaminados, visitantes, o incluso varias fuentes ambientales (Santajit, S., 2016).

Sin embargo, en la actualidad se describen otras alternativas para atender a los pacientes con lesiones cutáneas para regenerarlas y después para asegurar la esterilidad de las heridas. El plasma rico en plaquetas (PRP) es un hemoderivado con alto recuento de plaquetas, que puede ser producido a través de varias centrifugaciones sucesivas o aféresis (Lang S., 2018). La definición del PRP indica al menos 320 % plaquetas/ μ L suspendidas en plasma (de 2 a 7 veces el valor basal); menor concentración no tendrá efecto y más concentración no incrementará la respuesta biológica, o bien, podría tener efectos inhibitorios en la regeneración

de heridas y disminuir la angiogénesis (Chícharo D., 2018).

En los últimos años, los estudios han revelado el potencial de cicatrización de heridas del plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de las úlceras de pie diabético a partir de sus propiedades antimicrobianas y regenerativas. El gel rico en plaquetas se produce a partir de PRP que se activa mediante trombina y / o calcio. Se ha demostrado que estos derivados de plaquetas poseen varias funciones importantes, como antibacteriano y promoción de la cicatrización de heridas. Por ejemplo, se ha demostrado que PRG inhibe *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, así como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un estudio previo (Deng W., 2016). Dentro de las plaquetas activadas, se ha observado que los péptidos antimicrobianos derivados de plaquetas, las quimiocinas, los factores de crecimiento y los miARN ejercen efectos antibacterianos y promueven la cicatrización de heridas (Etulain J., 2018).

En los últimos 20 años, el uso de concentrado de plaquetas autólogas (PC) ha ganado gran popularidad en una variedad de campos médicos como odontología, cirugía oral, ortopedia, medicina deportiva, dermatología, oftalmología, cirugía estética y plástica (Anitua E., 1999). La justificación de usar este biomaterial, es debido a que las plaquetas se almacenan y liberan moléculas bioactivas, tras la activación, los factores de crecimiento como PDGF, TGF- β , EGF, VEGF, IGF-1, FGF, HGF y otras moléculas que modulan la respuesta de curación de heridas tanto en tejido duros como tejidos blandos. Además, las propiedades antiinflamatorias de los concentrados plaquetarios, al que se le ha asociadas con una marcada reducción del dolor postoperatorio y la hinchazón (Kour P., 2018).

La capacidad de PRP proporciona grandes cantidades de crecimiento factores y diversas proteínas, que pueden estimular el proceso de curación debido que son activadas por el lipopolisacárido de las bacterias con las que interactúa inmunológicamente (Kour P., 2018).

El PRP se obtiene de forma manual, mediante "técnica abierta", o mediante kits desechables con "técnica cerrada", siendo estos últimos productos sanitarios clasificados como IIa. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera el PRP como medicamento, estableciendo

unos requisitos mínimos para garantizar su seguridad, trazabilidad, farmacovigilancia e información. El PRP, por su elevado contenido en factores de crecimiento, reúne cualidades para ser un potente papel osteoinductor, capaz de acelerar la consolidación de fracturas o de osteointegración rápida y eficientemente distintos tipos de implantes óseos. (Moreno R., 2015).

En años reciente algunos investigadores en base a las moléculas bioactivas han realizado una clasificación de los diversos biomateriales que se pueden obtener en función de propiedades regenerativas, bactericidas y antiinflamatoria (ver tabla 3) (Salgado-Peralvo Á., 2017).

Durante más de 10 años existió una falta de unificación de los términos empleados para definir los concentrados de las plaquetas. Dohan-Ehrenfest y col. en el año

2009 realizaron una clasificación de los distintos derivados de las plaquetas y los derivaron en 4 familias dependiendo de su contenido de leucocitos y de su arquitectura de la fibrina. Plasma rico en plaquetas puro, plasma rico en plaquetas y leucocitos, fibrina rica en plaquetas y fibrina rica en plaquetas pura, fibrina rica en plaquetas y leucocitos (Dohan Ehrenfest D., 2018). Estas 4 categorías principales de productos ofrecen diferentes formas y mecanismos biológicos, y diferencias obvias en las aplicaciones clínicas, destacando por sus propiedades de regeneración de tejidos, la fibrina rica en plaquetas pura (FRP-P) y la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L) (Escalante-Ótorola W., 2016). Solo unos pocos estudios han investigado su efecto antimicrobiano, aunque en los últimos años se produjo un aumento de publicaciones en este campo de investigación (Varshney S., 2019).

El efecto bactericida de estos productos es analizado por investigadores, pero aún no se tiene la certeza exacta de cómo funciona, sin embargo, En los últimos años, los estudios han revelado el potencial de cicatrización de heridas del plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de las úlceras de pie diabético (UPD) a partir de sus propiedades antimicrobianas y regenerativas (Li T., 2019).

Sin embargo, se ha demostrado que estos derivados de plaquetas poseen varias funciones importantes, como antibacteriano y promoción de la cicatrización de heridas. Por ejemplo, se ha demostrado que PRG inhibe *S. aureus*, *S. Epidemidis*, *E. coli* y *K. pneumoniae*, así como *S. aureus* resistente a meticilina en un estudio previo (Deng W., 2016).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se aisló bacterias de diferentes pacientes con lesiones infectadas de diversos sitios anatómicos hasta completar 4 cepas de cada una de las bacterias que conforman microorganismos ESKAPE. Se aislaron en medios de cultivo específicos, agar Casman con sangre, Agar Mac Conkey, ver Figura 1. Se identificaron por pruebas primarias como tinción de Gram, catalasa, oxidasa y por un sistema automatizado de Micro-Scan los microorganismos hasta género y especie, Se determinó la sensibilidad a fármacos por concentración mínima inhibitoria (CMI) por el método automatizado Micro-Scan.

Se obtuvo el biomaterial PRP-P y PRP-L extrayendo sangre en 2 tubos de 4 paciente (para repetir los experimentos 4 veces), a fin de descartar que la condición fisiológica

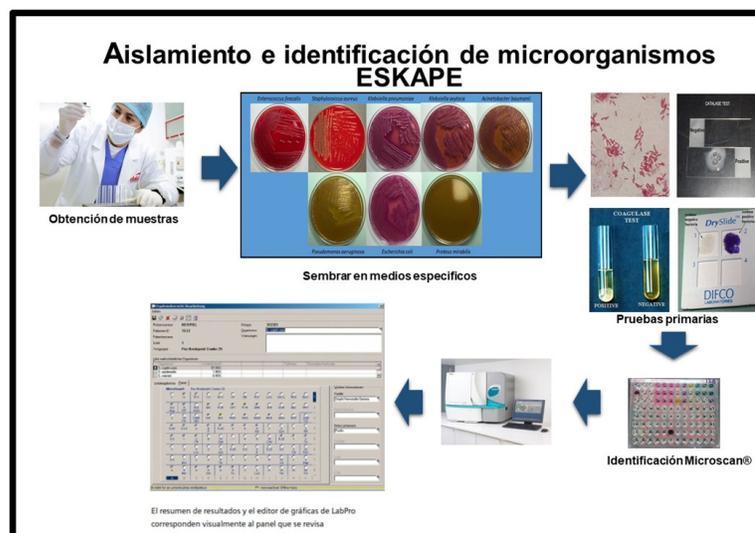


Figura 1. Protocolo para aislar e identificas Bacterias ESKAPE.

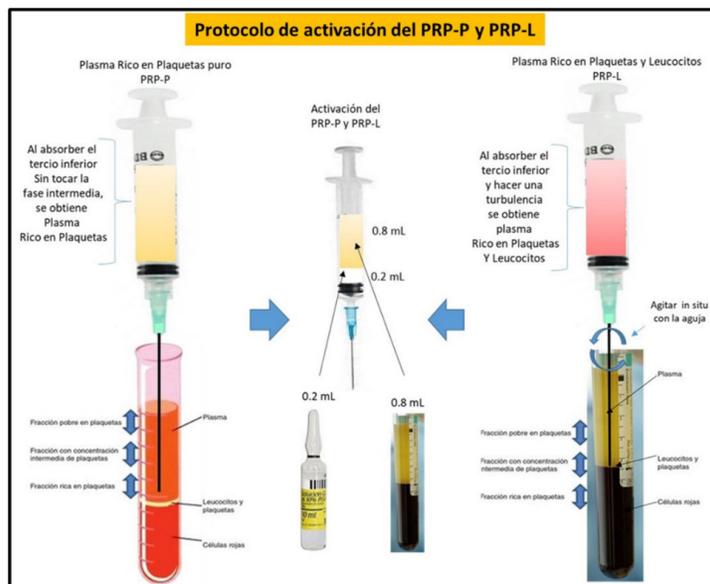


Figura 2. Protocolo para la obtención de PRP-P y PRP-L activado al 20% con gluconato de calcio.

de cada paciente influyera en el efecto bactericida de manera negativa. Se obtuvo en sistema al vacío con anticoagulante de citrato de sodio al 3.8% marca BD® se mezclaron por inmersión cinco veces; posteriormente, se centrifugaron por 5 min a 1300 rpm, se preparó la concentración de plasma rico en plaquetas extrayendo el plasma del tercio inferior sin tocar la interface de la columna del tubo con sangre centrifugada y agregando gluconato de calcio a la concentración del 20% (0.2 mL de gluconato de calcio y 0.8 mL). Para obtener el Plasma rico en plaquetas y leucocitos, se sigue el mismo procedimiento anterior, pero en este proceso, si se extrae (efectuando una ligera turbulencia) la capa de la interface que contiene la mayor proporción de leucocitos, ver Figura 2.

Cada jeringa se mezcló para activar el plasma y tanto el PRP-P como el PRP-L, se depositaron 45 µL cada biomaterial en una caja de Petri que contiene agar Mueller Hinton inoculado con cada cepa de los microorganismos que conforman el grupo ESKAPE. La concentración de cada cepa se llevó a la concentración de 0.5 del Nefelómetro de MacFarland (a una concentración de 1.5×10^8 ufc/mL). Se incubaron a 37°C por 18-24 h y se interpretan los resultados, ver la Figura 3.

Se realizó la resistencia a los antibióticos por el método de concentración mínima inhibitoria en el sistema automatizado Micro-Scan. Tanto para microorganismos Gram positivos como para microorganismos Gram negativos es sus paneles correspondientes.

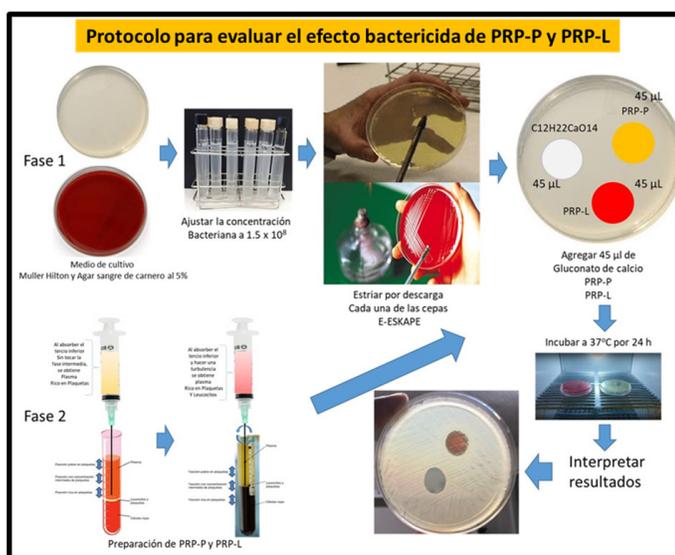


Figura 3. Evaluación de efecto bactericida entre PRP-P y PRP-L.

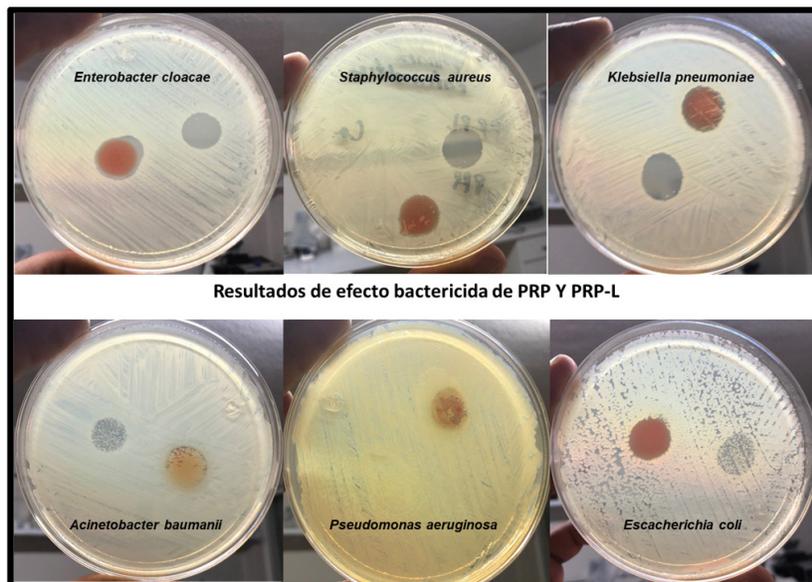


Figura 4. Esquemas de inhibición del efecto bactericida del PRP-P/PRP-L en microorganismos ESKAPE.

RESULTADOS

Se aislaron los microorganismos ESKAPE de muestras clínicas de pacientes con diversas infecciones de la piel. Se identificaron los microorganismos ESKAPE por el sistema automatizado de Micro-Scan. Se determinó la CMI por el mismo método, sin embargo, obtuvimos la sensibilidad a fármacos baja debido a que las bacterias aisladas presentaron hasta 50% de resistencia a los antibióticos probados. Los microorganismos ESKAPE presentaban resistencia entre 40% y el 50%. Sin embargo, encontramos aún que las bacterias que se les evaluó la drogorresistencia, aun presentan sensibilidad a linezolid y vancomicina, los cuales son un indicador grave de resistencia a los antibióticos. Se evaluó el desempeño entre el PRP-P y el PRP-L, encontrando que ambos biomateriales tienen efecto bactericida, pero el PRP-L demostró mayor eficiencia al producir halos de inhibición de mayor tamaño y evitando la selección de clones resistentes, e incluso tuvo más efecto inhibitorio que PRP-P en las mismas bacterias probadas, aún en bacterias multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (PAM) ver figura 4.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se evaluó el efecto bactericida del Plasma Rico en Plaquetas Puro y Plasma Rico en Plaquetas con Leucocitos, el cual es una opción dentro de la medicina alternativa a fin de evitar las infecciones por bacterias que están asociadas a la atención de la salud y de manera significativa en bacterias denominadas

ESKAPE, tal como lo han demostrado Drago L. y col. en el año 2014. Los microorganismos ESKAPE son los principales microorganismos aislados de diversas infecciones, así lo demuestran nuestros aislados de muestras clínicas, tal como lo señalan los estudios de Founou R. y col. en el año 2018 coincidiendo con nuestro estudio, afirmando que los microorganismos ESKAPE son los más frecuentes a nivel hospitalario con un alto nivel de resistencia a los antibióticos. Al evaluar la eficiencia entre el PRP-P y el PRP-L, encontramos que el PRP-L tiene más eficiencia bactericida que el PRP-P, sin embargo, ambos biomateriales presentan esta propiedad con halos de inhibición de más 15 mm de diámetro, lo cual coincide con los estudios de Varshney S. y col. En el año 2019 afirmando que el PRP activado presenta efecto bactericida pero que se necesitan más evidencias para dilucidar las vías por las que el PRP ejerce esta característica en otras importantes como la de regeneración celular. Se confirmó la eficacia de los mecanismos de regeneración, aunque no era nuestro objetivo. Se evaluó el efecto bactericida que se pueden obtener por esta nueva alternativa, tal como lo comprobó en el año 2017 Salgado-Peravo. Alba Romero y colaboradores en el año 2016 pudieron inhibir bacterias de importancia clínica e incluso probaron el efecto potenciador del PRP con fluconazol en levaduras del género *Candida*. El éxito del efecto bactericida depende de la concentración de plaquetas y de su activación adecuada, así como la obtención del PRP es la clave del éxito, consideración que tomamos en cuenta y coincide con las recomendaciones de Moreno R, y col.

en el año 2015 y Martínez Romero y col. en el año 2014 al afirmar que cada laboratorio que realiza terapia y obtiene PRP, debe estandarizar el método para asegurar la calidad del biomaterial y la eficiencia terapéutica. La evidencia del efecto bactericida con PRP-P activado en microorganismos del género, *Escherichia coli* y *Aeromonas hydrophila* fue evidente, aspecto que no había sido descrito por otros autores.

La resistencia a fármacos de los microorganismos analizados fue alta entre el 40% y el 50% a los antibióticos utilizados, además presentaron inducción de β -lactamasa como uno de los factores de virulencia importante en el mecanismo de resistencia a los antibióticos, sin embargo, este resultado no fue obstáculo para que PRP-P y el PRP-L evidenciaran el efecto bactericida, pero principalmente el PRP-L. Estos dos biomateriales fueron descritos por Castro-Piedra Silvia en el año 2019, pero en el 2009 Dohan-Ehrenfest había hecho la clasificación, la cual, incluía la fibrina rica en plaquetas (FRP-L), pero no se probó tal efecto bactericida. Nuestros resultados son muy descriptivos en cuanto al efecto bactericida, debido a que otros autores han utilizados perforaciones en el agar provocando una difusión de las biomoléculas en la matriz del gel. Agregamos una gota de PRP-P y PRP-L de 45 μ L sobre la superficie del agar Mueller Hinton tal como lo realizó Huapaya Lazo C. y colaboradores en el año 2008 obteniendo resultados similares. Sin embargo, en nuestro estudio probamos el efecto bactericida en microorganismos que presentaban alta resistencia a fármacos y factores de virulencia, sin embargo, con la estandarización y activación previamente, logramos mayores resultados en más microorganismos.

CONCLUSIONES

El PRP-L demostró mayor eficiencia que el PRP-P, aun cuando eran bacterias con un alta porcentaje de resistencia a los antibióticos. Los biomateriales al ser obtenido por un método estandarizado, tienen mayor efecto bactericida sobre los microorganismos llamados ESKAPE en diversas heridas de la piel. El PRP-P Y PRP-L son la mejor alternativa por su bajo costo, por ser un biomaterial autólogo, elimina las posibles reacciones de incompatibilidad por antígenos del paciente al no ser autólogo. EL contenido de moléculas bioactivas las cuales, son activadas, los convierte en un auténtico biomaterial para regenerar heridas y lo más importante con efecto bactericida en heridas.

REFERENCIAS

- Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999; 14:529-535.
- Castro-Piedra Silvia E., Arias-Varela Karla A. 2019. Revisión: Actualización en plasma rico en plaquetas, *Acta méd costarric Vol 61 (4)*, octubre-diciembre
- Chícharo D, Rubio M, Damiá E, Carrillo J, Cuervo B y Peláez P. 2018. Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *J Funct Biomater*. 9: 1-20.
- Dohan Ehrenfest David M., Pinto Nelson R., Pereda Andrea, Jiménez Paula, Del Corso Marco, Kang Byung-Soo, Nally Mauricio, Lanata Nicole, Wang Hom-Lay & Quirynen Marc. (2018). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane, *Platelets*, 29:2, 171-184, DOI: [10.1080/09537104.2017.1293812](https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812).
- Drago, L., Bortolin, M., Vassena, C., Taschieri, S., & Del Fabbro, M. (2014). Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC microbiology*, 13, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-47>.
- Escalante Otárola Wilfredo, Castro Núñez Gabriela, Vaz, Milton Luis Geraldo Kuga Carlos, 2016. Fibrina rica en plaquetas (FRP): Una alternativa terapéutica en odontología; *Art. Rev, Rev Estomatol Herediana*. 2016 Jul-Set;26(3):173-8.
- Etulain J, 2016. HEMATOLOGÍA • Platelet-rich plasma (PRP): Is it a useful therapeutic tool in different clinical situations? PRP: Basis of its mechanism of action, Volumen 20 Número Extraordinario del XII Congreso del Grupo CAHT: 91-103,
- Etulain J. 2018. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets*; 29(6):556-568.
- Founou, R. C., Founou, L. L., & Essack, S. Y. (2018). Extended spectrum beta-lactamase mediated resistance in carriage and clinical gram-negative ESKAPE bacteria: a comparative study between a district and tertiary hospital in South Africa. *Antimicrobial resistance and infection control*, 7, 134. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0423-0>.

- Huapaya Lazo Carlos Enrique, Noriega Castañeda Jorge, (2008). INHIBITORY EFFECT OF BACTERIAL GROWTH IN VITRO PLATELET-RICH PLASMA, Artículo Original: Kiru 2008, Vol 4 N°1, ISSN 1812-7886.
- Kour, P., Pudukalkatti, P. S., Vas, A. M., Das, S., & Padmanabhan, S. (2018). Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Platelet-rich Plasma, Platelet-rich Fibrin, and Injectable Platelet-rich Fibrin on the Standard Strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Contemporary clinical dentistry*, 9 (Suppl 2), S325-S330. <https://doi.org/10.4103/ccd.ccd.367.18>.
- Lang S, Loibl M y Herrmann M. 2018. Platelet-Rich Plasma in Tissue Engineering: Hype and Hope. *Eur Surg Res*. 59: 265-275.
- Lee, A., de Lencastre, H., Garau, J. et al. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18033 <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>.
- Li Tao, Ma Yu, Wang Min, Wang Tao, Wei Jing, Ren Rui, He Min, Wang Guixue, Boey Johnson, Garmstron David G, Deng Wuquan, Bing Chen, 2019. Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti-inflammatory and cell proliferation-promoting role in an in vitro model for diabetic infected wounds, *Infection and Drug Resistance*; 12:297-309.
- Deng W, Boey J, Chen B, et al. 2016. Platelet-rich plasma, bilayered acellular matrix grafting and negative pressure wound therapy in diabetic foot infection. *J Wound Care*.; 25(7):393-397.
- Martínez-Romero, A., Ortega-Sánchez, J.L., Hernández-Ramos, R.M., Hernández-de-la-Fuente, J.P., Cervantes-Flores, M., Urtiz-Estrada, N., Ruiz-Baca, E., & Alba-Romero, J.J. (2014). Standardization of the method to obtain therapeutic-quality platelet-rich plasma. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 6(4), 121-127.
- Prajsnar TK, Cunliffe VT, Foster SJ, Renshaw SA. 2008. A novel vertebrate model of *Staphylococcus aureus* infection reveals phagocytodependent resistance of zebrafish to non-host specialized pathogens. *Cell Microbiol.*;10(11):2312-2325.
- Salgado-Peralvo Ángel Orión, Salgado-García Ángel y Arriba-Fuente Lorenzo. 2017. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos, *Revista española de cirugía oral y maxilofacial*;39 (2):91-98
- Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed research international*, 2016, 2475067. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
- Tsau-Mau Chou, Hong-Po Chang, Jen-Chyan Wang, 2020. Autologous platelet concentrates in maxillofacial regenerative therapy. *Kaohsiung J Med Sci*; 36:305-310.
- Varshney, S., Dwivedi, A., & Pandey, V. (2019). Antimicrobial effects of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies-a systematic review. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 9(4), 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.06.013>.
- Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. 2018. Multidrug resistance E-ESKAPE strains isolated from blood cultures in patients with cancer. *Salud Publica Mex*; 60: 151-157.



Facultad de Ciencias Químicas

Gómez Palacio

REGLAMENTO

Artículo 5. El usuario tiene las siguientes obligaciones:

1. Trabajar en las áreas de los laboratorios bajo la supervisión de un catedrático o instructor.
2. Permanecer en las áreas de Laboratorios con bata blanca, limpia, abotonada, de manga larga y **de largo tres cuartos**.
3. Guardar la disciplina correspondiente dentro de las áreas de los laboratorios (No correr, jugar y/o gritar dentro de las áreas o pasillos). **De igual manera no colocar mochilas ni objetos personales en las mesas de trabajo, por el contrario deberán hacer uso de los estantes destinados para ello.**
4. No introducir ni consumir alimentos dentro de las áreas.
5. No masticar chicle, escupir, fumar, evitar el uso del celular dentro del laboratorio
6. No aplicarse cosméticos en el laboratorio, **ni peinarse**.
7. No entrar con cachucha, pantalones cortos, uñas largas y lo respectivo contemplado en el Reglamento Interno de la Facultad, **No debe ingresarse con sandalias ni calzado descubierto.**
8. Traer el pelo recogido para evitar accidentes.
9. Uso de gafas de seguridad para maestros y alumnos
10. Asegurarse de solicitar acertada y detalladamente el material y reactivos requeridos para la práctica. **Dicho material debe revisarse al ser recibido por el alumno y de igual manera entregarlo en las condiciones que se recibe.**

ADMINISTRACIÓN 2018-2024

Esferoides Tumorales: Un modelo prometedor para aplicaciones Clínicas

¹Tenorio-Salazar Ana Jared, ^{2*}Alcántara-Quintana Luz Eugenia

¹Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas, Av. Dr. Manuel Nava No.6
Zona Universitaria, C.P. 78210. San Luis Potosí, S.L.P., México.

²Catedrático CONACYT, CIACYT, Universidad Autónoma de San Luis Potosí,
Sierra Leona 550, 78120, San Luis Potosí, México.

*Email: luz.alcantara@uaslp.mx

RESUMEN

En los últimos años se han logrado avances para conocer los mecanismos íntimos de tipo molecular que suceden en la transformación de células normales en neoplásicas, ayudando al desarrollo de tratamientos eficaces. Sin embargo, las deficiencias en cuanto al tratamiento radican en que las células tumorales presentan resistencia a la farmacoterapia además aún existen incógnitas sobre la red de señalización en los tumores sólidos. Estos aspectos derivaron en la necesidad de modelos más precisos que imiten el ambiente *in vivo* de las células neoplásicas. El cultivo 3D de células cancerosas imita *in vitro* afecciones tumorales más cercanas que el cultivo 2D, pues se basa en la detección de miles de entidades químicas y biológicas en condiciones de ensayo estandarizadas, además estas características permiten *in vitro* estudiar relaciones estructura-función, en situaciones normales o patológicas. Por lo tanto, el uso de un modelo 3D permitirá mimetizar condiciones fisiológicas en las que el fármaco penetra en el tumor sólido al igual que asemeja el microambiente proporcionando suficiente complejidad para representar ciertos aspectos de los tumores humanos, como estratificación celular y diferenciación. El presente trabajo es una revisión de la literatura existente referente a la utilización en las ciencias biomédicas del modelo 3D, partiendo de los primeros estudios involucrados en el desarrollo del modelo. Se incluyó literatura experimental en bases de datos como PubMed y Medline acerca de elementos protagonistas como el uso del modelo 3D desarrollado a partir de diferentes tipos celulares. Nuestro objetivo es contribuir a difundir aspectos relevantes sobre el modelo 3D y exponer el potencial que tiene dirigido hacia aplicaciones clínicas.

Palabras clave: Cáncer, cultivo 3D, resistencia, microambiente.

ABSTRACT

In recent years, advances have been made in understanding the intimate molecular mechanisms that occur in the transformation of normal cells into neoplastic cells, helping to develop effective treatments. However, the deficiencies in terms of treatment lie in the fact that tumor cells are resistant to drug therapy, and there are still unknowns about the signaling network in solid tumors. These aspects led to the need for more precise models that mimic the *in vivo* environment of neoplastic cells. The 3D culture of cancer cells *in vitro* mimics tumor conditions closer than the 2D culture, as it is based on the detection of thousands of chemical and biological entities under standardized test conditions, in addition these characteristics allow *in vitro* to study structure-function relationships, in normal or pathological situations. Therefore, the use of a 3D model will allow to mimic physiological conditions in which the drug penetrates the solid tumor as well as it resembles the microenvironment, providing enough complexity to represent certain aspects of human tumors, such as cell stratification and differentiation. The present work is a review of the existing literature regarding the use in biomedical sciences of the 3D model, starting from the first studies involved in the development of the model. Experimental literature was included in databases such as PubMed and Medline about key elements such as the use of the 3D model developed from different cell types. Our objective is to contribute to disseminate relevant aspects of the 3D model and expose the potential that it has directed towards clinical applications.

Keywords: Cancer, 3D culture, resistance, microenvironment.

INTRODUCCIÓN

El cultivo de tejidos inicialmente fue considerado como una técnica particularmente difícil dado que se requerían de condiciones muy controladas para que las células se desarrollaran. Hoy en día gracias a los avances en tecnologías podemos mantener un cultivo celular viable por periodos de tiempo considerables. Actualmente se entiende por cultivo celular al conjunto de técnicas que permiten el mantenimiento de las células *in vitro*, manteniendo al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas. En la investigación biomédica el cultivo de células cancerosas en monocapa ha proporcionado grandes resultados respecto al comportamiento celular *in vitro* en interacciones con diversos agentes, los estudios preclínicos con cultivos celulares han contribuido en la comprensión de la biología tumoral y la detección de alto rendimiento para el desarrollo de fármacos (Mueller-Klieser, 1997).

Tradicionalmente se ha utilizado el cultivo en monocapa (2D), cuyos resultados en ocasiones son contradictorios cuando se escalan a nivel clínico (R. M. Sutherland & Durand, 1984). A diferencia de los tumores, los cultivos 2D son principalmente homogéneos, demuestran limitaciones tales como la imposibilidad de reproducir la morfología y las propiedades bioquímicas que tienen las células en un organismo vivo (Peñalver, Abad, Méndez, Peñafiel, & Cortés, 2015; Pérez, Castilla, Zajgla, y Lagunas, 2006). Múltiples observaciones han llevado a la noción de que la dimensión en la que se cultivan las células es un determinante crucial, y que el cultivo de células en monocapa impulsa la función celular anormal o la desdiferenciación, mientras que un modelo en 3D provoca un estado mayormente fisiológico (Baker y Chen, 2012).

Desde los años 70's se registraron estudios experimentales del desarrollo de un nuevo modelo de cultivo celular llamado esferoides tumorales, en los cuales se comenzó por evaluar la respuesta de células tumorales a agentes terapéuticos (R. M. Sutherland y Durand, 1984).

Posteriormente diversos estudios se centraron en el desarrollo de una variedad de enfoques para el crecimiento de células en 3D (Foty, 2011; Ivascu y Kubbies, 2006). Otros estudios se centraron en el desarrollo/síntesis de varias matrices para apoyar el crecimiento celular en estructuras 3D (Holmes, Zhu, Li, Lee, y Zhang, 2015; Li et al., 2011) y muchos otros

se centraron en los comportamientos de las células cultivadas en 3D en comparación con las células cultivadas en 2D (Luca et al., 2013; Nyga, Cheema, y Loizidou, 2011).

El modelo 3D ha cobrado relevante ventaja sobre el modelo convencional en 2D debido a que asemeja la arquitectura tridimensional nativa de los tumores, presenta numerosas interacciones autócrinas y paracrinas relacionadas con la progresión del tumor, además de uniones comunicantes célula-célula que representan una red de comunicación compleja (Rashidian y Luo, 2016). Estas características son fundamentales y de gran utilidad para escalar resultados más precisos derivados de ensayos meramente *in vitro*, pues se observa el comportamiento de las células en ambiente nativo a etapas tempranas previa vascularización del tumor.

En la práctica este modelo puede ser utilizado en diversas investigaciones de tipo biomédico, siempre y cuando se den las condiciones adecuadas para formar los esferoides. Dentro de los campos científicos en los que se han utilizado con éxito los esferoides son la Biología Celular (adhesión, migración y morfogénesis), la Virología (aislamiento, propagación y cuantificación de virus, interacción célula-virus); la Farmacología (evaluación de fármacos); la Inmunología (uso de moduladores inmunitarios); la cirugía (comportamiento de células de diferentes tejidos, como las de hueso y cartílago en diferentes medios o frente a diferentes materiales); Oncobiología (recreación de tumores, estudio de quimiocinas en células cancerosas o terapia basada en anticuerpos); la Biología del desarrollo y de la Fertilización (desarrollo de embriones) (Peñalver *et al.*, 2015).

Esta revisión tiene como objetivo exponer las características principales del modelo 3D y exponer el potencial que tiene dirigido hacia aplicaciones clínicas basándonos en la premisa de su utilización y ventajas sobre el modelo tradicional.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura existente en las bases de datos PudMed, Medline y SciELO utilizando las palabras clave; cultivo celular, modelo 3D, cáncer. Se seleccionaron artículos experimentales que utilizaran el modelo 3D a partir de una línea celular o de células derivadas de tejido humano.

Esferoides Tumorales, características generales

Los orígenes del método de cultivo 3D se remontan a los años 40's por Holtfreter o Moscona con sus investigaciones acerca de morfogénesis, utilizando reagregados esferoidales de células. Más tarde en los años 70's Sutherland utilizó esferoides tumorales para evaluar su respuesta a agentes terapéuticos (Peñalver *et al.*, 2015). La biología del cáncer, en particular, se ha transformado mediante el uso de técnicas 3D ya que estos modelos pueden reproducir con mayor precisión la respuesta de las células en un tumor sólido (Frith, Thomson, y Genever, 2010).

Estudios recientes que analizan las bases mecanicistas de la heterogeneidad fenotípica observada entre diferentes tumores han ilustrado la utilidad de este sistema de cultivo tridimensional como un modelado de las actividades biológicas del cáncer, y la diferenciación celular, asemejando la arquitectura durante los primeros aspectos de la formación del carcinoma (Debnath, Muthuswamy, y Brugge, 2003). Los esferoides tumorales son un modelo de cultivo 3D de agrupaciones celulares que se beneficia de la propiedad natural de agregarse que muestran varios tipos celulares, poseen la capacidad de que las células crecen en forma tridimensional la cual está influida por factores de señalización del suero tales como antígeno carcinoembrional, interferón- γ , IGFII, heregulina β 1, plasmina, y E-cadherina. Los elementos que los constituyen se unen fuertemente entre sí, la integridad del esferoide se mantiene por el incremento de uniones estrechas, comunicantes y desmosomas entre las células, además de un aumento de Matriz Extracelular (MEC) producida por el mismo esferoide (Aranda Haro, 2003). Reproducen la estructura, en diferente grado, del tejido de donde proceden, este modelo crea masas celulares en forma esferoidal, que puede mantenerse viable en condiciones controladas (Guirado, Aranda, Vilches, Villalobos, y Lallena, 2003; Peñalver *et al.*, 2015).

El crecimiento de los esferoides es consecuencia de la multiplicación de los clonógenos de la población celular que los constituye, su crecimiento puede ser manipulado o modificado por las condiciones del medio ambiente en donde se desarrollan (Aranda Haro, 2003); estudios recientes han demostrado que los esferoides se pueden mantener viables por un periodo promedio de 10 días sin mostrar cambios significativos en cuanto a muerte celular (Jeppesen *et al.*, 2017).

Además de las ventajas antes mencionadas como las señales adhesivas, mecánicas y químicas que regulan la función celular, el modelo 3D también permite que ocurran fenómenos de orden superior, donde las respuestas celulares son de naturaleza estructural. La morfogénesis, la remodelación de los tejidos y la migración de células cancerosas alteran la organización 3D del microambiente en sí y es difícil, o tal vez imposible, reproducir estos procesos en sistemas de cultivo 2D. Por otro lado, la forma en que las células migran en cultivos 3D depende de la topografía, el impedimento estérico y la estimulación específica de sustancias en MEC en la que están incrustadas las células (Baker y Chen, 2012).

Existen diversas variables del cultivo de esferoides, las cuales se determinan en relación a su origen. Los Esferoides Tumorales Multicelulares clonogénicos provienen de células tumorales o explantes de tejidos, en una primera fase de cultivo se forma un núcleo primario, la segunda fase consiste en agitación orbital suave que favorece la consolidación del esferoide. Este tipo de esferoide puede ser monocultivo (un solo tipo celular) o co-cultivos (varios tipos celulares). La continua compactación de las células cancerígenas durante la vida media de los esferoides genera la formación de distintas zonas internas como en los microtumores sólidos (Aleman Miranda y Valenzuela Reyes, 2017). A nivel estructural se pueden distinguir tres capas de poblaciones celulares: un centro apoptótico/necrótico (que solo aparece en esferoides con diámetro mayor de 500 μ m) es la capa más profunda y donde se acumulan los desechos metabólicos de la zona de proliferación, ésta en un esferoide maduro es la zona más grande por la matriz extracelular que se alarga continuamente en función de que la zona necrótica se llene de desechos. La zona necrótica puede alcanzar unos 300-500 μ m de diámetro, la siguiente es una capa intermedia de células con tendencia a diferenciarse también llamada zona de senescencia, es una zona donde debido a la ausencia de nutrientes, las células de cáncer disminuyen su proliferación hasta que desaparece por completo en función de la concentración de los nutrientes. En esta zona existe una alta tensión generada por el peso de la zona de proliferación. El diámetro de esta zona es muy difícil de determinar, pero es la zona con menor diámetro, por último, se encuentra una capa externa de células en proliferación, es la capa donde se lleva a cabo la proliferación celular, esta existe debido a la dependencia de las células de cáncer al medio de

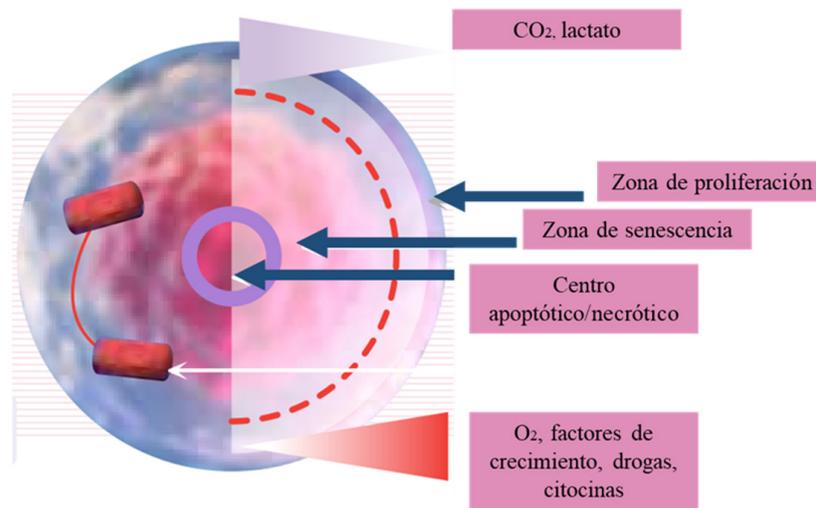


Figura 1. Estructura interna de un esferoide tumoral. Tomado de Alcántara- Quintana L. E., 2019.

cultivo. Las células tumorales solo pueden crecer en la superficie y no en zonas más internas debido a la falta de vascularización. El diámetro de esta zona es de 100-200 μm , Figura 1.

El modelo de esferoides clonogénicos en particular es utilizado para investigaciones de hipoxia (Sheth, Gratzl, y oacgr, 2019; R. M. Sutherland y Durand, 1984). Por otro lado, los esferoides tumorales multicelulares agregados no cuentan con la formación de un núcleo primario, las células solo se agregan a consecuencia de la agitación orbital a la que son sometidos y la mayor parte de las capas contienen células en proliferación. Las uniones celulares en este caso pueden ser disociadas fácilmente por fuerzas mecánicas y son empleados principalmente para el estudio de penetrabilidad de fármacos o vectores de terapia génica (Alemán Miranda y Valenzuela Reyes, 2017; Aranda Haro, 2003).

Cabe destacar que tanto líneas celulares como células obtenidas de tejidos pueden formar ambos tipos de esferoides.

Esferoides formados a partir de diferentes tipos celulares

Se ha informado que diferentes tipos de células pueden formar esferoides 3D con estructuras distintas. Las estructuras esferoidales pueden clasificarse en diferentes tipos según su apariencia morfológica, la disposición estructural de las células y la naturaleza de las interacciones célula-célula (Kenny *et al.*, 2007). Los esferoides tumorales comparten características de crecimiento con los tumores en modelos animales respecto a: tiempo de duplicación del volumen

celular, distribución en el ciclo celular, densidad de empaquetamiento y adherencia intracelular.

Característicamente los esferoides tienen un patrón de crecimiento, este patrón no varía de acuerdo con el tipo celular de procedencia, pero sí con la variante de cultivo que se utilice (esferoides clonogénicos o esferoides agregados). Cuando se inicia un cultivo el crecimiento es lento, seguido de una fase de crecimiento exponencial y finalmente se presenta nuevamente un crecimiento lento con una fase de meseta en la cual mantienen su tamaño final.

Existen estudios que han evaluado los diversos aspectos en cuanto al crecimiento de los esferoides caracterizando el modelo para darle aplicaciones en cuanto a respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en 2017 Jeppesen y colaboradores indagaron si los esferoides tumorales aislados de pacientes con cáncer colorrectal mostraban cambios en cuanto a la proliferación en respuesta a tratamiento quimioterapéutico, paralelamente evaluaron si el tamaño de los fragmentos aislados de tejido colorrectal influía en la formación del esferoide, encontrando que la densidad celular no influye en el tamaño de esferoides formados a partir de tejidos tumorales, así mismo observaron que la viabilidad celular del esferoide respondía al tratamiento con diferentes quimioterapéuticos (Jeppesen *et al.*, 2017).

Por otro lado, Mittler y colaboradores en 2017 observaron que en líneas celulares de cáncer de próstata el aumento de la densidad de la siembra celular da como resultado un aumento lineal en el volumen esferoidal. También observaron que algunas líneas celulares no son capaces

de formar esferoides, sino solo agregados celulares de formas difusas (Mittler *et al.*, 2017).

Un aspecto importante observado recientemente es que la morfología de los esferoides exhibe diversos tipos de estructura; dependiendo del linaje celular del que procedan, Rosenbluth y colaboradores en 2020 observaron que en cultivos provenientes de tejido mamario humano, las células se agrupan y forman estructuras acinares, además de que conservan patrones de expresión de proteínas del tejido de origen (Rosenbluth *et al.*, 2020).

El crecimiento de los esferoides también lo determinan en gran medida las condiciones de la atmosfera y el microambiente. El medio de cultivo es uno de los factores importantes como se mencionó anteriormente, dado que la composición del medio modificará la dinámica de crecimiento, del mismo modo otro factor influyente es la MEC que se le proporciona a las células.

Microambiente celular, un determinante fundamental en el modelo 3D

El mantenimiento y la diferenciación de diversos tipos de células también depende de las características y propiedades del microambiente tisular local (Inman, Robertson, Mott, y Bissell, 2015). Se sabe que el microambiente tumoral es responsable de una respuesta dinámica, interactiva y en constante cambio, comprende diferentes entidades que son importantes para la homeostasis en condiciones fisiológicas, así como también influye en la progresión del tumor, la migración y la resistencia a la quimioterapia (Figura 2; Alcántara-Quintana, 2019). Los tumores son tejidos funcionales

conectados y dependientes del microambiente. El microambiente tumoral está constituido principalmente por la MEC, células del estroma y la propia respuesta inmune, los cuales son determinantes de la morfología y clasificación tumoral (Naranjo, Noguera-Salvá, y Guerrero, 2009). Las células se han estudiado principalmente en cultivos celulares 2D, pero al cultivarlas en los sustratos planos inducen una polaridad artificial entre las superficies inferior y superior de estas células normalmente no polares, provocando un cambio en su fenotipo (Cukierman, Pankov, Stevens, y Yamada, 2001). Modelos experimentales como los esferoides multicelulares y una variedad de nuevas técnicas son utilizadas para determinar las características del microambiente y para estudiar las interacciones de la microecología celular especial de los tumores, que influyen en la capacidad de respuesta a los agentes terapéuticos y tiene implicaciones para desarrollo de terapias contra el cáncer (Robert M. Sutherland, 1988).

Modelo 3D en la investigación clínica

Como ya lo mencionamos anteriormente el cultivo 3D de células cancerosas imita in vivo afecciones tumorales (Jeppesen *et al.*, 2017), presentan una compleja red organizada con interacciones tridimensionales célula-célula y célula-matriz extracelular. Esto lo hace un modelo muy atractivo para evaluar características específicas de un tumor, por ejemplo, el metabolismo celular de células neoplásicas, señalización celular, gradientes bioquímicos, proliferación, diferenciación, expresión génica, penetración de fármacos, resistencia a radioterapia, resistencia farmacológica, etc.

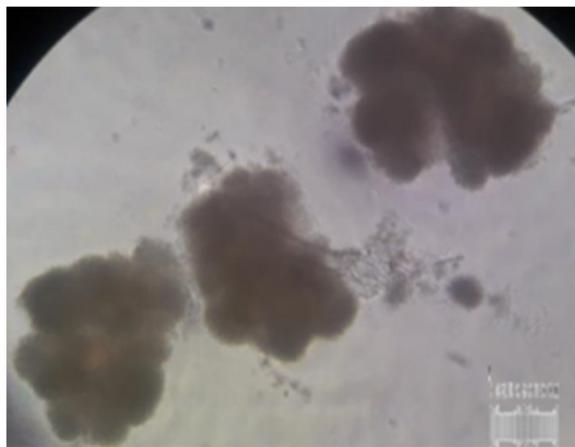


Figura 2. Esferoides cultivados en superficie de colágena. Tomado de Alcántara Quintana L. E., 2019.

La radioterapia es uno de los tratamientos ampliamente usados para tratar ciertos tipos de tumores, sin embargo, la respuesta al tratamiento varía en gran medida de paciente a paciente. Se ha utilizado el modelo 3D como un test predictivo para evaluar la hiperradiosensibilidad de las células neoplásicas de líneas celulares de cáncer de mama expuestas a dosis bajas de radiación. Como resultado de este estudio se desarrolló un método que permitió determinar la radiosensibilidad de los esferoides con suficiente precisión y con una perturbación mínima de las muestras experimentales. Aportando contribuciones a la comprensión de la respuesta de tumores mamarios a la radioterapia (Guirado *et al.*, 2012).

La toxicidad a nivel hepático es un campo ampliamente estudiado, ha habido una serie de avances en la comprensión de las funciones de los hepatocitos, la señalización celular y los mecanismos de toxicidad hepática. La desdiferenciación de los hepatocitos en un cultivo de células 2D (cultivo en monocapa) está bien establecida y acompaña a una reducción en las principales funciones hepáticas (Godoy *et al.*, 2009). Esto es particularmente relevante para los hepatocitos, que tienen forma poligonal y están multipolarizados para presentar al menos dos superficies basolaterales y dos apicales. La mejora de la estabilidad de los hepatocitos se ha logrado mejorando las condiciones del microambiente (dimetilsulfoxido, nicotinamida, y factores de crecimiento), que interaccionan en modelos 3D para regular y mantener la función hepática presente *in vivo* (Kost y Michalopoulos, 1991; Tateno y Yoshizato, 1996). Recientemente, se han logrado grandes avances en la generación de modelos y las técnicas de cultivo 3D de hepatocitos. Los modelos son aptos para el uso rutinario y la adaptación de alto rendimiento los hace particularmente deseables en el contexto del descubrimiento industrial de fármacos (Godoy *et al.*, 2013; Ijima, 2010).

Por último, se ha encontrado una mayor estabilidad y una vida útil más larga en los modelos de cultivo 3D. Los esferoides 3D pueden cultivarse hasta 3 semanas, mientras que el cultivo en monocapa 2D puede durar menos de una semana debido a la limitación de la confluencia celular (Dai, Ma, Lan, y Xu, 2016). Por lo tanto, los modelos de cultivo celular en 3D podrían ser más apropiados para manejar los experimentos que requieren de periodos largos de evaluación, ayudando a determinar los efectos a largo plazo del medicamento

sobre las respuestas celulares (Gurski, Petrelli, Jia, y Farach-Carson, 2010).

Esferoides en ensayos farmacológicos

Se observó en la última década del siglo pasado que la evidencia de los experimentos que utilizaban las líneas celulares tumorales inmortalizadas crecidas en los sistemas de cultivo 2D daban como resultado una tasa de fracaso a la respuesta al fármaco del 95% en sujetos humanos. Esto indicó que el modelo de cultivo celular 2D podría ser un modelo inexacto para el desarrollo de fármacos (Hutchinson & Kirk, 2011). Por lo tanto, los procesos de descubrimiento y validación de fármacos deben integrar tanto el cribado de cultivo celular 2D como el estudio en animales (Edmondson, Broglie, Adcock, y Yang, 2014), cumpliendo con el procedimiento estándar antes de los ensayos clínicos. Sin embargo, los datos recopilados del sistema celular 2D a menudo resultaban engañosos para las respuestas *in vivo* como se mencionó anteriormente, y los modelos animales hasta la actualidad siguen siendo costosos, requieren mucho tiempo, son controvertidos con dilemas éticos e inconsistentes debido a las diferencias de especies (Birgersdotter, Sandberg, y Ernberg). Debe tenerse en cuenta que actualmente, pocos modelos celulares pueden implementarse en procesos clásicos de descubrimiento de fármacos, que se basan en la detección de alto rendimiento de miles de entidades químicas y biológicas en condiciones de ensayo altamente estandarizadas. El desarrollo de nuevos modelos es necesario para resolver la inconsistencia entre los sistemas de cultivo celular 2D, los modelos animales y los ensayos clínicos. Por lo tanto, las plataformas 3D de cultivo celular *in vitro* podrían ser el candidato potencial (Yamada y Cukierman, 2007).

El descubrimiento de fármacos podría ser uno de los enfoques más importantes de este modelo con el objetivo de identificar y verificar nuevos y potentes agentes anticancerígenos para la medicación diaria y la quimioterapia. Para probar la capacidad de los nuevos medicamentos contra el cáncer, los experimentos se realizan en ensayos basados en células provenientes de tumores humanos, que ofrecen información sobre las respuestas celulares a los medicamentos de forma rentable y de alto rendimiento (Chaicharoenaudomrung, Kunhorm, y Noisa, 2019). Por lo tanto, la estructura del modelo 3D mimetiza las condiciones fisiológicas en las que el fármaco penetra en el tumor sólido proporcionando suficiente complejidad para representar

ciertos aspectos de los tejidos/tumores humanos, como geometría 3D; gradientes físicos, químicos y biológicos además de estratificación celular y diferenciación (Lin y Chang, 2008; Mittler *et al.*, 2017).

DISCUSIÓN

El cultivo celular representa un elemento fundamental en el campo de la biomedicina, tradicionalmente se ha utilizado el cultivo 2D en donde las células se mantienen adheridas en una superficie plana, expuestas a las mismas concentraciones de oxígeno y nutrientes, provocando que pierda su morfología natural y en ocasiones modifiquen patrones de expresión génica. En cambio, desde la introducción del cultivo 3D se han logrado mantener las características nativas de las células en cultivo y los resultados se asemejan en gran medida a la respuesta en modelos *in vivo*. Numerosos estudios alrededor del mundo han logrado estandarizar el modelo, identificando patrones de crecimiento, proliferación, morfología, y rendimiento de los esferoides. Muchos de estos ensayos tienen un enfoque hacia explotar las características únicas del modelo 3D en beneficio de aplicaciones clínicas, pues tienen muchas ventajas sobre el cultivo tradicional. Por ejemplo, el modelo ha sido utilizado para evaluar la respuesta de células tumorales a fármacos, indicando un pronóstico de éxito o resistencia al tratamiento, siendo prometedores estos resultados para posibles evaluaciones al tratamiento quimioterapéutico. Por otro lado, los esferoides pueden también apoyar en los estudios predictivos de respuesta a radioterapia, pues en ellos se puede evaluar la hiperradiosensibilidad de las células neoplásicas expuestas a dosis bajas de radiación.

La forma en que se ha trabajado con cultivos celulares está comenzando a moverse de una dimensión en 2D a 3D, con ventajas sumamente relevantes y llamativas que se pueden explotar al máximo y dar aplicaciones en cuanto a apoyo al pronóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades neoplásicas, además en el camino hacia buscar resultados que aporten un beneficio clínico, podemos dilucidar aspectos de la biología natural de los tumores sólidos o comprender un poco más las complejas vías de señalización, pues se aprovecha holísticamente todos los aspectos de una arquitectura en tres dimensiones, siendo posibles un sinfín de escenarios.

CONCLUSIÓN

Es importante mencionar que recientemente se ha comenzado a emprender en el campo de la medicina personalizada, que deriva de la observación que cada individuo responde diferente a la inducción de un mismo estímulo. Llevando esto a la medicina tradicional comprendemos el porqué de altas tasas de fracaso en cuanto a tratamientos.

El cultivo de esferoides puede partir de células extraídas de tejido tumoral humano (biopsia), siendo una opción evaluar aspectos como radiosensibilidad, resistencia al tratamiento, proliferación celular, potencial metastásico del tumor (evaluación de genes responsables de metástasis). Además, con la implementación de nuevas tecnologías se podría aprovechar observar aspectos más detallados desde de las primeras fases de formación de tumores sólidos humanos.

REFERENCIAS

- Alcántara-Quintana L.E. (2019). Cultivo celular 3D como modelo para estudiar el cáncer. *Universitarios Potosinos*. Año 16. Num 236. ISSN: 1870169.
- Alemán Miranda, L. L., & Valenzuela Reyes, M. B. (2017). Comparación del crecimiento y morfología de esferoides tumorales obtenidos por agitación mecánica. *Licenciatura en Ingeniería Biomédica*.
- Aranda Haro, M. (2003). *Los esferoides multicelulares como test predictivos de radiosensibilidad y radiocurabilidad tumoral*: Universidad de Granada.
- Baker, B. M., & Chen, C. S. (2012). Deconstructing the third dimension—how 3D culture microenvironments alter cellular cues. *Journal of cell science*, 125(13), 3015-3024.
- Birgersdotter, A., Sandberg, R., & Ernberg, I. (2005). *Gene expression perturbation in vitro – a growing case for three-dimensional (3D) culture systems*.
- Chaicharoenaudomrung, N., Kunhorm, P., & Noisa, P. (2019). Three-dimensional cell culture systems as an in vitro platform for cancer and stem cell modeling. *World Journal of Stem Cells*, 11(12), 1065.
- Cukierman, E., Pankov, R., Stevens, D. R., & Yamada, K. M. (2001). Taking cell-matrix adhesions to the third dimension. *Science*, 294(5547), 1708-1712.

- Dai, X., Ma, C., Lan, Q., & Xu, T. (2016). 3D bioprinted glioma stem cells for brain tumor model and applications of drug susceptibility. *Biofabrication*, 8(4), 045005.
- Debnath, J., Muthuswamy, S. K., & Brugge, J. S. (2003). Morphogenesis and oncogenesis of MCF-10A mammary epithelial acini grown in three-dimensional basement membrane cultures. *Methods*, 30(3), 256-268.
- Edmondson, R., Broglie, J. J., Adcock, A. F., & Yang, L. (2014). Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay and drug development technologies*, 12(4), 207-218.
- Foty, R. (2011). A simple hanging drop cell culture protocol for generation of 3D spheroids. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*(51), e2720.
- Frith, J. E., Thomson, B., & Genever, P. G. (2010). Dynamic three-dimensional culture methods enhance mesenchymal stem cell properties and increase therapeutic potential. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 16(4), 735-749.
- Godoy, P., Hengstler, J. G., Ilkavets, I., Meyer, C., Bachmann, A., Müller, A., Dooley, S. (2009). Extracellular matrix modulates sensitivity of hepatocytes to fibroblastoid dedifferentiation and transforming growth factor β -induced apoptosis. *Hepatology*, 49(6), 2031-2043.
- Godoy, P., Hewitt, N. J., Albrecht, U., Andersen, M. E., Ansari, N., Bhattacharya, S., Boettger, J. (2013). Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME. *Archives of toxicology*, 87(8), 1315-1530.
- Guirado, D., Aranda, M., Ortiz, M., Mesa, J. A., Zamora, L. I., Amaya, E., . . . Lallena, A. M. (2012). Low-dose radiation hyper-radiosensitivity in multicellular tumour spheroids. *The British journal of radiology*, 85(1018), 1398-1406.
- Guirado, D., Aranda, M., Vilches, M., Villalobos, M., & Lallena, A. M. (2003). Dose dependence of the growth rate of multicellular tumour spheroids after irradiation. *The British journal of radiology*, 76(902), 109-116.
- Gurski, L. A., Petrelli, N. J., Jia, X., & Farach-Carson, M. C. (2010). 3D matrices for anti-cancer drug testing and development. *Oncology Issues*, 25(1), 20-25.
- Holmes, B., Zhu, W., Li, J., Lee, J. D., & Zhang, L. G. (2015). Development of novel three-dimensional printed scaffolds for osteochondral regeneration. *Tissue Engineering Part A*, 21(1-2), 403-415.
- Hutchinson, L., & Kirk, R. (2011). High drug attrition rates – where are we going wrong? In: Nature Publishing Group.
- Ijima, H. (2010). Practical and functional culture technologies for primary hepatocytes. *Biochemical engineering journal*, 48(3), 332-336.
- Inman, J. L., Robertson, C., Mott, J. D., & Bissell, M. J. (2015). Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*, 142(6), 1028-1042.
- Ivascu, A., & Kubbies, M. (2006). Rapid generation of single-tumor spheroids for high-throughput cell function and toxicity analysis. *Journal of biomolecular screening*, 11(8), 922-932.
- Jeppesen, M., Hagel, G., Glenthoj, A., Vainer, B., Ibsen, P., Harling, H., Thastrup, J. (2017). Short-term spheroid culture of primary colorectal cancer cells as an in vitro model for personalizing cancer medicine. *PloS one*, 12(9), e0183074.
- Kenny, P. A., Lee, G. Y., Myers, C. A., Neve, R. M., Semeiks, J. R., Spellman, P. T., Petersen, O. W. (2007). The morphologies of breast cancer cell lines in three-dimensional assays correlate with their profiles of gene expression. *Molecular oncology*, 1(1), 84-96.
- Kost, D. P., & Michalopoulos, G. K. (1991). Effect of 2% dimethyl sulfoxide on the mitogenic properties of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor in primary hepatocyte culture. *Journal of cellular physiology*, 147(2), 274-280.
- Li, Q., Chen, C., Kapadia, A., Zhou, Q., Harper, M. K., Schaack, J., & Labarbera, D. V. (2011). 3D models of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer metastasis: high-throughput screening assay development, validation, and pilot screen. *Journal of biomolecular screening*, 16(2), 141-154.
- Lin, R. Z., & Chang, H. Y. (2008). Recent advances in three-dimensional multicellular spheroid culture for biomedical research. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology*, 3(9-10), 1172-1184.

- Luca, A. C., Mersch, S., Deenen, R., Schmidt, S., Messner, I., Schäfer, K.-L., Knoefel, W. T. (2013). Impact of the 3D microenvironment on phenotype, gene expression, and EGFR inhibition of colorectal cancer cell lines. *PLoS one*, 8(3).
- Mittler, F., Obeid, P., Rulina, A. V., Haguët, V., Gidrol, X., & Balakirev, M. Y. (2017). high-Content Monitoring of drug effects in a 3d spheroid Model. *Frontiers in oncology*, 7, 293.
- Mueller-Klieser, W. (1997). Three-dimensional cell cultures: from molecular mechanisms to clinical applications. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 273(4), C1109-C1123.
- Naranjo, T. A., Noguera-Salvá, R., & Guerrero, F. F. (2009). Extracellular matrix: morphology, function and biotensegrity (part I). *Rev Esp Patol*, 42(4), 249-261.
- Nyga, A., Cheema, U., & Loizidou, M. (2011). 3D tumour models: novel in vitro approaches to cancer studies. *Journal of cell communication and signaling*, 5(3), 239.
- Peñalver, J. M., Abad, M. A. E., Méndez, V. F. M., Peñafiel, A. C., & Cortés, M. P. S. (2015). Esferoides y esferas líquidas. Cultivos celulares en 3D para mimetizar el ambiente de las células en el organismo. *Eubacteria*(34), 3.
- Pérez, J. C. G., Castilla, M. E., Zajgla, J. M., & Lagunas, V. M. (2006). Esferoides tumorales multicelulares en la evaluación de estrategias terapéuticas anticancerosas. *Revista de Educación Bioquímica*, 25(4), 101-107.
- Rashidian, J., & Luo, K. (2016). Three-dimensional Mammary Epithelial Cell Morphogenesis Model for Analysis of TGF β Signaling. In *TGF- β Signaling* (pp. 121-135): Springer.
- Rosenbluth, J. M., Schackmann, R. C. J., Gray, G. K., Selfors, L. M., Li, C. M.-C., Boedicker, M., . . . Garber, J. (2020). Organoid cultures from normal and cancer-prone human breast tissues preserve complex epithelial lineages. *Nature communications*, 11(1), 1-14.
- Sheth, D. B., Gratzl, M., & oacgr. (2019). Electrochemical mapping of oxygenation in the three-dimensional multicellular tumour hemi-spheroid. *Proceedings of the Royal Society A*, 475(2225), 20180647.
- Sutherland, R. M. (1988). Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model. *Science*, 240(4849), 177-184.
- Sutherland, R. M., & Durand, R. E. (1984). Growth and cellular characteristics of multicell spheroids. In *Spheroids in cancer research* (pp. 24-49): Springer.
- Tateno, C., & Yoshizato, K. (1996). Long-term cultivation of adult rat hepatocytes that undergo multiple cell divisions and express normal parenchymal phenotypes. *The American journal of pathology*, 148(2), 383.
- Yamada, K. M., & Cukierman, E. (2007). Modeling tissue morphogenesis and cancer in 3D. *Cell*, 130(4), 601-610.

Facultad de Ciencias Químicas

Gómez Palacio

MISIÓN

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

VISIÓN

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

VALORES

Compromiso

Dignidad

Gratitud

Honestidad

Democracia

Libertad

Respeto

Sensibilidad

Justicia

Prudencia

Servicio

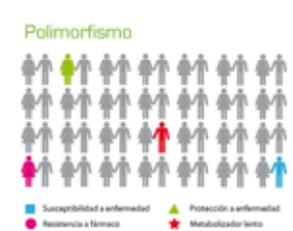
Humildad

Igualdad

Tolerancia

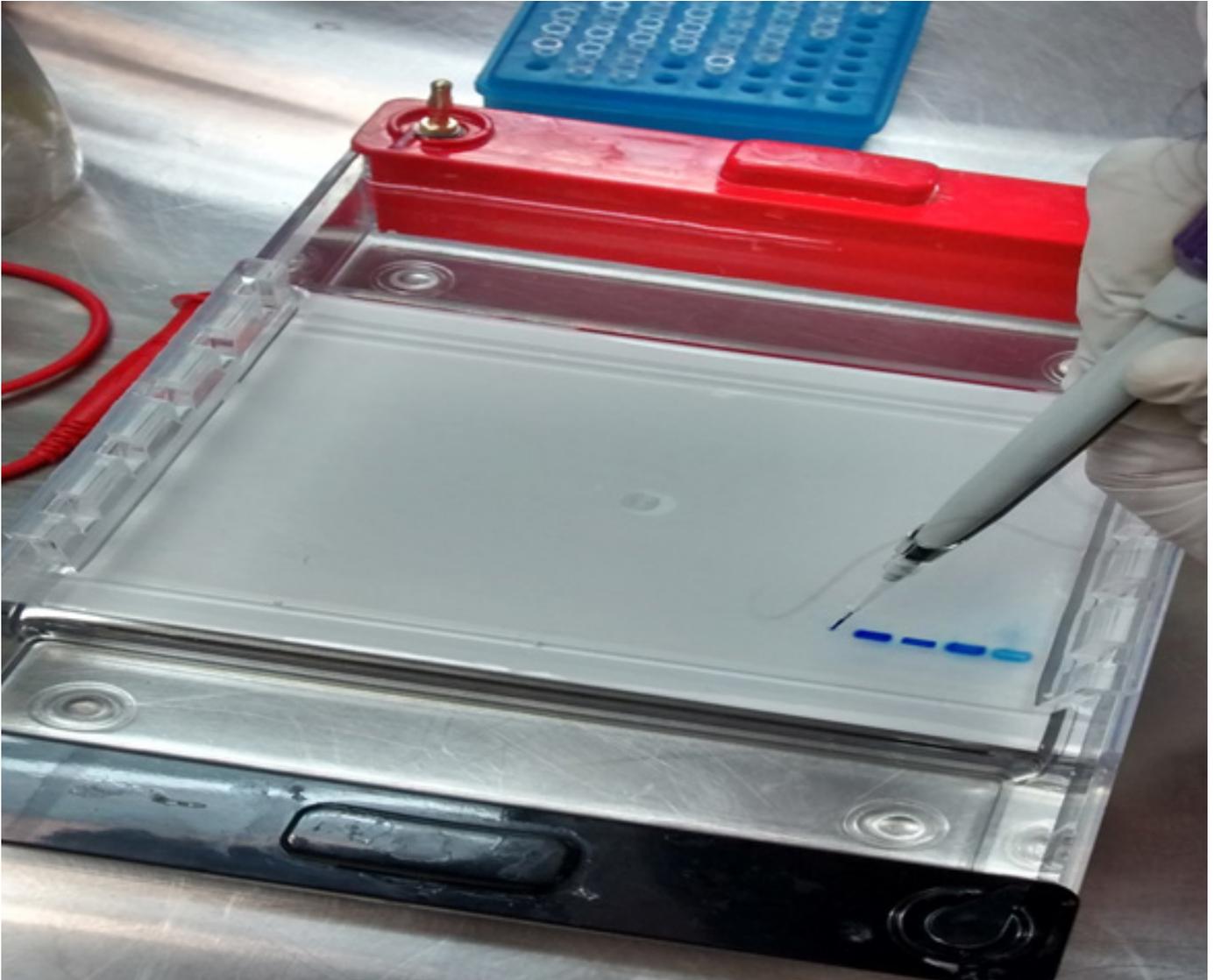


Cuerpo académico UJE-CA-108 Fisiopatología en Salud Ambiental
LGAC: Bases Moleculares y Bioquímicas de la Salud Ambiental

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

CIENCIAS BIOMÉDICAS

(Salud, Epidemiología, Nutrición)



*“Los imposibles de hoy serán posibles mañana”
Konstantin Tsiolkousky (1857-1935); inventor y científico ruso.*

La importancia clínica del paciente naïve como una referencia en los estudios de investigación en personas que viven con VIH-SIDA

¹Pinales Rangel José Guadalupe, ^{2*}López Márquez Francisco Carlos.

¹Departamento de Inmunobiología Molecular. Centro de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina UT. Universidad Autónoma de Coahuila

²Departamento de Inmunobiología Molecular. Centro de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina UT. Universidad Autónoma de Coahuila

*Email: francisco.lopez@uadec.edu.mx

RESUMEN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La terapia antirretroviral (TAR) es el tratamiento para las personas infectadas con VIH, la cual consiste en una combinación de fármacos, comúnmente llamada "terapia antirretroviral de gran actividad" o TARGA y suprime la replicación del virus.

A partir de estudios sobre el virus y su tratamiento, cobra importancia establecer un parámetro de referencia antes de la toma de cualquier medicamento para evaluar la progresión de la enfermedad y el efecto que pueden generar las diversas combinaciones de fármacos para el control de diversas patologías, por lo cual surge el concepto de sujeto naïve, que marca una pauta para el análisis de la repercusión de los fármacos en la carga viral y el estadio clínico de los pacientes, así como para valorar las mutaciones virales a lo largo del tiempo y evaluar la eficacia del tratamiento y la resistencia al fármaco.

La trascendencia de sujetos naïve en investigación clínica está presente en diferentes áreas de estudio, destacando los temas relacionados a la evaluación de quimioterapias con parámetros clínicos y moleculares.

Palabras clave: naïve, investigación clínica, VIH, SIDA

ABSTRACT

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) is the causative agent of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Antiretroviral therapy (ART) is the treatment for people infected with HIV, it consists of a combination of drugs (commonly called "highly active antiretroviral therapy" or HAART) and suppresses the replication of HIV.

Once the virus was identified in the early 80's, the search for potential therapies began, the National Institutes of Health (NIH) organized one of the main ones called the AIDS Clinical Trials Group (ACTG)

Based on these studies, it is important to establish a reference parameter to assess the progression of the disease after taking various drugs, which is why the concept of naïve subject arises, which sets a guideline for the analysis of the impact of drugs in the viral load and clinical stage of patients, as well as to assess viral mutations over time and evaluate the efficacy of treatment and drug resistance.

The importance of naïve subjects in clinical research is present in different areas of study, highlighting the areas related to the evaluation of chemotherapies with clinical and molecular parameters.

Key words: naïve, clinical research, HIV, AIDS

INTRODUCCIÓN

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se estima que 38,0 millones de personas viven con el VIH en todo el mundo. Tan sólo en 2019, se produjeron 1,7 millones [1,2 millones–2,2 millones] de infecciones por VIH. De los pacientes reportados hasta ese año, 25,4 millones de personas tienen acceso a la terapia antirretrovírica. En México se reporta al cierre del segundo trimestre de 2020, 4,567 nuevos casos de VIH-SIDA.

La terapia antirretroviral (TAR) es el tratamiento habitual utilizado en pacientes con infección por VIH, este consiste en una combinación de fármacos que suprime la replicación del virus, aumenta la efectividad y reduce la probabilidad de desarrollar resistencia. TAR reduce la mortalidad y morbilidad entre las personas infectadas con el VIH y mejora su calidad de vida.

En la década de los 80's una vez identificado el virus, se inició la búsqueda de agentes que pudieran actuar sobre la retrotranscriptasa, enzima necesaria para transcribir el ARN del VIH en ADN. Para estudiar terapias potenciales, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) organizaron el Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA (ACTG) en el año de 1986. Desde sus inicios, ACTG ha estudiado múltiples terapias candidatas en adultos y niños. Esta investigación de ACTG, además de los ensayos realizados en conjunto con compañías farmacéuticas, ha llevado a la realización de guías actuales, que marcan el manejo terapéutico recomendado por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de VIH-SIDA.^{3,4}

Con este antecedente, es necesario contar con un parámetro de referencia para evaluar la progresión de la enfermedad posterior a la toma de diversos fármacos, por lo cual surge el concepto de sujeto naïve, que se define como aquellos sujetos que no han recibido tratamiento antirretroviral previo.⁵

El sistema de clasificación revisado de 1993 para infección por VIH y definición de caso de SIDA, evalúa, además de criterios clínicos, marcadores de progresión, fundamentalmente el conteo total de linfocitos CD4+. Todos estos parámetros, se correlacionan con el estadio de enfermedad del paciente, y tienden a modificarse a lo largo del tratamiento antirretroviral, teniendo así una referencia en los ensayos clínicos, para evaluar la eficacia

de los fármacos cuando se prueban nuevas terapias o combinaciones de los mismos para el tratamiento del VIH.⁶

El buscador PubMed, arroja 7,495 resultados con la combinación de palabras clave “drug-naïve-HIV” desde 1990 al 2020, en donde se incluyen estudios de diferentes países, que buscan evaluar combinaciones de fármacos efectivas para disminuir la carga viral en sujetos recién diagnosticados, su repercusión clínica o la medición de parámetros moleculares, un ejemplo es el trabajo realizado por Stella Ascariz y cols. “Cambios en la longitud de los telómeros en sangre después de darunavir potenciado con ritonavir combinado con raltegravir o tenofovir-emtricitabina en adultos naïve infectados por VIH-1” que destaca en los resultados la ganancia en la longitud telomérica de los pacientes que fueron sometidos al régimen darunavir potenciado con ritonavir y tenofovir disoproxil fumarato / emtricitabina respecto a los que recibieron runavir y raltegravir potenciados con ritonavir, gracias a la inclusión de los sujetos naïve en el estudio, se pudo obtener una comparación pre y post exposición a fármacos. También es trascendente, observar la resistencia a los fármacos en sujetos naïve a consecuencia de mutaciones del virus como en el estudio de Lila L. Ross “Cambios de 2000 a 2009 en la prevalencia de mutaciones asociadas al VIH-1 que contienen farmacorresistencia en pacientes infectados por VIH-1 sin tratamiento antirretroviral en los Estados Unidos”, estos estudios han sido replicados en diferentes países como Israel, Brasil o México, con el trabajo publicado en la revista *Aids Research and Human Retroviruses* por Escoto Delgadillo y Cols. “Resistencia a los medicamentos contra el VIH en pacientes sin experiencia con antirretrovirales en México después de 10 años: ¿Hay alguna diferencia?” que concluyó que la prevalencia de la resistencia a la terapia ARV se mantuvo estable desde 2002 hasta 2014, teniendo con esto un punto de referencia para continuar empleando las terapias actuales.^{10, 11, 12}

La importancia clínica de contar en investigación científica con sujetos naïve va más allá del campo de la virología y de los estudios enfocados a quimioterapias, en el buscador antes mencionado, al incluir las palabras clave “drug-naïve” se observan 634 resultados, tan sólo en las publicaciones de 2019-2020, dónde se destacan estudios como el de Lu L y cols. Sobre “Caracterización de anomalías corticales y subcorticales en niños sin tratamiento previo a las con trastorno por déficit

de atención / hiperactividad” aquí, se presentaron resultados que reportan, alteraciones significativas en la morfología cortical y subcortical en varios nodos importantes de la red de atención en niños portadores de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad), sentando un precedente para poder realizar un estudio prospectivo posterior a la toma de tratamiento en este grupo de sujetos, otro ejemplo a destacar es el estudio de “Respuesta rápida a la terapia con vedolizumab en pacientes naïve a terapia biológica con enfermedad inflamatoria intestinal” en el cuál, se tenía un parámetro en pacientes que no habían sido sometidos a tratamiento y se pudo observar en los resultados reportados una respuesta clínica favorable con disminución significativa de los síntomas.^{7,8}

Respecto a los aspectos éticos, siempre es imperativo tener en cuenta la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO en cualquier investigación científica, anteponiendo sobre todo el principio de beneficencia y el derecho al paciente a recibir un tratamiento.^{8,12}

CONCLUSIÓN

Un pilar fundamental, no sólo en la investigación acerca de nuevos tratamientos contra VIH, sino en cualquier estudio donde se necesite valorar la repercusión clínica de terapias o tener un punto de referencia del estadio clínico de una enfermedad, se vuelve indispensable utilizar como un parámetro más, al sujeto naïve.

REFERENCIAS

- Unids.org. 2019. Homepage. [online] Available at: <<http://www.unids.org/>> [Accessed October 2020].
- www.gob.mx. Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH. Informe histórico VIH-SIDA: <http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/578479/Informe_Hist_rico_2020_DVEET_VIH-Sida_2do_Trimestre_ok.pdf> [Accessed October 2020]
- Lu, Da-Yong, et al. “HAART in HIV/AIDS treatments: future trends.” *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)* 18.1 (2018): 15-22.4.- Sepkowitz, K. A. (2001). AIDS – the first 20 years. *New England Journal of Medicine*, 344(23), 1764-1772.
- Sepkowitz, Kent A. “AIDS – the first 20 years.” *New England Journal of Medicine* 344.23 (2001): 1764-1772.
- Locutura, Jaime, et al. “Terminología del sida. Una aproximación.” *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 21.6 (2003): 309-314.
- Díaz Torres, Héctor Manuel, and Ana Luisa Lubián Caballero. “Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA.” *Revista Cubana de Medicina* 37.3 (1998): 157-165.
- Lu, Lu, et al. “Characterization of cortical and subcortical abnormalities in drug-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder.” *Journal of affective disorders* 250 (2019): 397-403.
- Dignass, Axel U., et al. “Indirect comparison of vedolizumab and adalimumab for biologic-naive patients with ulcerative colitis.” *Scandinavian journal of gastroenterology* 54.2 (2019): 178-187.
- Rippel, Jessica Alves, Cleber Alvarenga de Medeiros, and Fabiano Maluf. “Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos y Resolución CNS 466/12: análisis comparativo.” *Revista Bioética* 24.3 (2016): 603-612.
- Ross, Lisa L., Denise Shortino, and Mark S. Shafer. “Changes from 2000 to 2009 in the prevalence of HIV-1 containing drug resistance-associated mutations from antiretroviral therapy-naive, HIV-1-infected patients in the United States.” *AIDS research and human retroviruses* 34.8 (2018): 672-679.
- Escoto-Delgadillo, Martha, et al. “HIV drug resistance in antiretroviral-naive patients in Mexico after 10 years: is there a difference?.” *AIDS Research and Human Retroviruses* 32.12 (2016): 1219-1222.
- Stella-Ascariz, Natalia, et al. “Blood Telomere Length Changes After Ritonavir-Boosted Darunavir Combined With Raltegravir or Tenofovir-Emtricitabine in Antiretroviral-Naive Adults Infected With HIV-1.” *The Journal of infectious diseases* 218.10 (2018): 1523-1530.
- Stella-Ascariz, Natalia, et al. “Blood Telomere Length Changes After Ritonavir-Boosted Darunavir Combined With Raltegravir or Tenofovir-Emtricitabine in Antiretroviral-Naive Adults Infected With HIV-1.” *The Journal of infectious diseases* 218.10 (2018): 1523-1530.

- Sabin, Caroline A., and Jens D. Lundgren. "The natural history of HIV infection." *Current Opinion in HIV and AIDS* 8.4 (2013): 311.
- Miller V, Nwokike J, Stergachis A. Pharmacovigilance and global HIV/AIDS. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012 Jul;7(4):299-304. doi: 10.1097/COH.0b013e328354d8e7. PMID: 22627711.
- Miller, Veronica, Jude Nwokike, and Andy Stergachis. "Pharmacovigilance and global HIV/AIDS." *Current Opinion in HIV and AIDS* 7.4 (2012): 299-304.
- Hlongwa P. Current ethical issues in HIV/AIDS research and HIV/AIDS care. *Oral Dis*. 2016 Apr;22 Suppl 1:61-5.

Prevalencia de depresión y estrés y su relación con la dieta en estudiantes de pregrado

¹Vargas Núñez Sandra Angélica, ¹Pérez Ávila Brenda Selene, ¹Muñoz Yáñez Claudia,
^{*1}Guangorena Gómez Janeth Oliva.

1 Facultad de Ciencias de la Salud, UJED. Calz. Palmas 1, Revolución, 35050 Gómez Palacio, Durango.

*Email: janethguangorenagomez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La depresión y el estrés crónico son condiciones que afectan principalmente a estudiantes de ciencias de la salud, aunado a esto una mala alimentación se asocia a un mayor riesgo de depresión. **Objetivo:** Analizar la prevalencia de estrés y depresión y su relación con la dieta en estudiantes de Ciencias de la Salud. **Diseño:** Estudio piloto. **Material y métodos:** Se reclutaron 60 alumnos de las carreras de Medicina y Nutrición, se les aplicaron cuestionarios de Estrés percibido e inventario de Depresión de Beck, así como un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos mediante autoaplicación previo a instrucciones de forma digital. **Resultados:** Los niveles de depresión en los alumnos fue: mínimo 56%, leve 17%, moderado 17%, y severo 10%, el nivel de estrés: bajo 10%, moderado 58% y alto 32%, se encontró una relación casi significativa con consumo de ácidos grasos $p=0.14$ y una relación inversa entre el consumo de frutos rojos y frutos azules y depresión -0.26 y -0.30 respectivamente $p<0.05$. **Discusión:** La mala alimentación se asocia a un mayor riesgo de depresión ya que la dieta rica en alimentos grasos disminuye el volumen del hipocampo, deteriora la función cognitiva, la atención en humanos y, lo más importante, aumenta la vulnerabilidad a la depresión y la ansiedad, por lo tanto es necesario hacer mejoras en la dieta ya que una dieta saludable se relaciona con una menor incidencia de depresión. **Conclusiones:** La prevalencia de depresión y el consumo inadecuado de ciertos macronutrientes y grupos de alimentos fue alto, el consumo inadecuado de frutos azules y rojos se relacionó con depresión por lo tanto es necesario hacer acciones remediales en los alumnos para bajar la incidencia de depresión, como programas preventivos en la Facultad de Ciencias de la Salud.

Palabras clave: Depresión, estrés, frutos azules, frutos rojos, ácidos grasos saturados.

ABSTRACT

Introduction: Depression and chronic stress are conditions that mainly affect health science students, besides this, a poor diet is associated with an even greater risk of depression. **Objective:** Analyze the prevalence of stress and depression and its relationship with diet in Health Sciences students. **Design:** Pilot study. **Material and methods:** 60 students of Medicine and Nutrition careers were recruited; questionnaires of Perceived Stress and Beck's Depression Inventory were applied, as well as a questionnaire of the frequency of food consumption by self-application before digital instructions. **Results:** The levels of depression in the students were: minimum 56%, mild 17%, moderate 17%, and severe 10%, the level of stress: low 10%, moderate 58% and high 32%, a relationship was found almost significant with fatty acids consumption $p = 0.14$ and an inverse relationship between the consumption of red and blue fruits and depression -0.26 and -0.30 respectively $p < 0.05$. **Discussion:** Poor diet is associated with an increased risk of depression since a diet rich in fatty foods reduces the volume of the hippocampus, impairs cognitive function, attention in humans and, most importantly, increases vulnerability to depression and anxiety, therefore it is necessary to make improvements in the diet since a healthy diet is related to a lower incidence of depression. **Conclusions:** The prevalence of depression and the inadequate consumption of certain macronutrients and food groups were high, the inadequate consumption of blue and red fruits was related to depression, and therefore it is necessary to take remedial actions in students to lower the incidence of depression, like preventives programs in the Faculty of Health Sciences.

Keywords: Depression, stress, blue fruits, red fruits, saturated fatty acids.

INTRODUCCIÓN

La depresión es un desorden mental común que afecta a más de 300 millones de personas de todas las edades, y que tiene una alta prevalencia en los estudiantes de medicina (Romo N, *et al.*, 2016). Se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés, sentimientos de culpa, baja autoestima, trastornos del sueño y alteración de apetito (Hernández S, 2020). Además, se considera como parte de los padecimientos que afectan el funcionamiento de las personas, y se encuentra entre los primeros lugares de las listas de enfermedades discapacitantes, por ello, es una prioridad de atención en el mundo (Berenzon S., *et al.*, 2013). A su vez, hay dos trastornos comunes en adultos jóvenes, los cuales son la depresión mayor y la ansiedad, que ocurren en 10.9% y 22.3%, respectivamente (Wattick R, *et al.*, 2018).

El estrés se concibe como el resultado de un intercambio entre la persona y el ambiente, es un juicio cognitivo que realiza el sujeto al pensar que los recursos con los que cuenta no serán suficientes para dar respuesta a una demanda del ambiente (Nieto M. and Jozami M. 2016). De igual manera, recientemente existe mayor importancia en investigar el estrés en estudiantes del área de la salud debido a su elevada prevalencia (Karlén J., *et al.* 2011). Los estudiantes de medicina, específicamente, se encuentran expuestos con constantes factores estresantes crónicos derivados de sus exigencias en las prácticas clínicas de entrenamiento, carga de trabajo y de contenidos que deben de aprender, estudiar para los exámenes o escoger una especialidad, por lo anterior, disminuye el tiempo libre que pasan con sus familiares y amigos, motivos por los cuales el síndrome de Burnout se llega a manifestar desde el pregrado (Alfaro P., *et al.* 2013). Dicho síndrome es un proceso secundario a una respuesta negativa al estrés laboral crónico, que aparece cuando fallan las estrategias funcionales de afrontamiento que el sujeto suele emplear y se caracteriza por agotamiento emocional, despersonalización y una baja realización personal, se presenta con más frecuencia en profesiones que tienen contacto directo y constante con personas, donde destacan los profesionales de la salud (Carrillo R, *et al* 2012; Pera G. and Serra M. 2002). En estudiantes de medicina se reporta un incremento del estrés psicológico y frecuencias de Burnout de 28-45% y en residentes hasta el 75%.

Un estudio realizado en Perú a estudiantes de medicina, observó una sintomatología ansiosa de 34.1% y sintomatología depresiva de 29.9% (Osada J, *et al.*, 2010). Por otro lado se considera que los trastornos de salud mental afectan al 22.1% de la población de adultos jóvenes (edades 18-25), que es la prevalencia más alta en cualquier grupo de edad. Dado que el estrés crónico se puede ver implicado en el rendimiento académico y laboral, así como en el desarrollo de depresión, se han realizado estudios para evaluar los síntomas de estrés y factores asociados que pudieran causar estrés en los estudiantes (Huhn D., *et al.*, 2018). El estrés puede favorecerse por su estilo de vida y alimentación deficiente. Además, la adolescencia y la adultez temprana son los periodos donde hay un incremento de padecer depresión, por lo tanto, son periodos críticos para establecer patrones saludables (Francis H., *et al.*, 2019).

Por otro lado, los desórdenes alimenticios son desórdenes mentales bien definidos por hábitos alimenticios anormales que afectan negativamente la salud física y mental de un individuo (Zboun and Abu 2017). La dieta regula procesos biológicos importantes como los trastornos del estado del ánimo, incluyendo la plasticidad cerebral y el sistema de respuesta al estrés e inflamación (Sarris J., *et al.*, 2014). Existe evidencia que una dieta rica en alimentos grasos disminuye el volumen del hipocampo, deteriora la función cognitiva (incluida la memoria), la eficiencia psicomotora, la atención en humanos y, lo más importante, aumenta la vulnerabilidad a la depresión y la ansiedad (Dutheil S., *et al.*, 2016).

Se sabe que cuando hay una dieta desequilibrada desencadena la falta de ciertos componentes nutricionales en el organismo, como ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFAs) o vitamina D, por lo que puede desarrollar un trastorno depresivo mayor (MDD) (Lang U., *et al.*, 2015). Por lo cual este estudio piloto tuvo el objetivo de analizar la prevalencia de estrés y depresión y su relación con la dieta en estudiantes de ciencias de la salud.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de depresión y estrés en alumnos de Ciencias de la Salud es alta ya que la profesión médica desde las etapas de estudiante está asociada con una carga sustancial que podría tener impacto en su calidad de vida privada, en comparación con la población

general los médicos muestran una mayor prevalencia de agotamiento (síndrome de Burnout) y esta tendencia ya es visible en estudiantes de medicina, con el inicio de sus estudios en la universidad ellos muestran un aumento de estrés psicológico con tasas de agotamiento que oscilan entre el 28% y 45 %, comparado con los médicos residentes de 27% a 75 %; es cuando tienden a desarrollar actitudes cínicas negativas y sentimientos impersonales hacia sus pacientes. A su vez, se ha demostrado que al llevar una dieta rica en alimentos grasos los expone a una mayor vulnerabilidad a la depresión y la ansiedad (Dutheil, *et al.*, 2016). Es por eso la importancia de investigar los niveles de estrés y depresión, así como la calidad de la dieta en nuestros estudiantes de ciencias de la salud ya que ellos tienen un impacto en la práctica clínica, sin embargo en nuestra Facultad no se conoce con exactitud y mucho menos se han hecho acciones preventivas para disminuirla, y de esta manera los estudiantes tengan un buen desempeño en sus actividades académicas y hospitalarias y más aún en tiempos de pandemia. El presente estudio evalúa además de la prevalencia de estrés y depresión en alumnos de ciencias de salud, la relación con el consumo adecuado o inadecuado de ciertos macronutrientes y grupos de alimentos mediante un cuestionario de Frecuencia de consumo de alimentos, para posteriormente realizar estudios preventivos a fin de remediar o disminuir la prevalencia de depresión y estrés en estudiantes de la Facultad de Ciencias de la Salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Reclutamiento

El estudio se realizó en el periodo de marzo a julio del 2020. Se invitó a participar a los alumnos de las licenciaturas de Médico Cirujano y de Nutrición de cuarto y quinto semestre respectivamente de la Facultad de Ciencias de la Salud UJED, el muestreo fue por conveniencia. A los estudiantes que aceptaron participar, se les explicó el propósito del proyecto. Posteriormente, por medio de una encuesta de opción múltiple en línea se les tomaron los datos sociodemográficos.

Para la aplicación de la Escala de Estrés Percibido (variable estrés) y el Inventario de Depresión de Beck II (variable depresión), se enviaron a los correos personales de los participantes del estudio los links de las encuestas para poder llevarlas a cabo en la plataforma digital Google forms y ellos mismos contestarlas, (por

autocontestación). Previo a su aplicación se dieron las indicaciones, correspondientes de cada instrumento, donde se les explica cómo contestar cada documento y el tiempo aproximado que les tomaría en hacerlo, todo esto por la aplicación por videollamadas en la nube Zoom y, a su vez, aclarando el carácter voluntario. Asimismo, se atendieron y resolvieron dudas de forma individualizada.

Medición de estrés

Aplicación de la escala de estrés percibido (EEP)

La finalidad del instrumento, desarrollado por Cohen y Cols en 1983, fue evaluar desde un punto de vista cognitivo el grado en que los individuos sienten que los sucesos de su vida son “impredecibles, incontrolables y los desbordan (Cohen S., *et al.*, 1983). Se empleó el cuestionario en español. Remor (2006) realizó un estudio sobre la validez y confiabilidad de la EEP en su versión en idioma español, con una muestra de 440 personas en España, el alfa de Cronbach (α) para la escala total alcanzó .81, realizó un análisis factorial exploratorio, con análisis de componentes principales. En México, se realizó una adaptación cultural de dicho instrumento en una muestra de 365 estudiantes universitarios. Los resultados indicaron una adecuada consistencia interna ($\alpha = .83$) y se confirmó la estructura factorial, al utilizarse análisis factorial confirmatorio; con el Factor 1, explicando un 42.8% de la varianza y el Factor 2, un 53.2%; así como estadísticos de ajuste aceptables ($\chi^2=200.979$, $gl=76$; $RMSEA = .067$; $CFI = .92$; $GFI = .93$), los resultados fueron satisfactorios en cuanto a la adaptación cultural (González and Landero, 2007).

El instrumento consta de 14 ítems, siendo todos por autocontestación, que evalúa el nivel de estrés percibido del último mes, con una escala de respuestas de 5 puntos (0 = nunca, 1 = casi nunca, 2 = de vez en cuando, 3 = a menudo, 4 = muy a menudo).

La puntuación total de la EEP se obtiene invirtiendo las puntuaciones de los puntos 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13 (de la siguiente manera: 0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1 y 4 = 0) y luego agregar las 14 partituras de ítems. Una puntuación más alta indica un mayor nivel de estrés percibido. Los elementos de escala son fáciles de entender y las alternativas de respuesta son fáciles de marcar (González D., *et al.*, 2015). Este instrumento también fue también validado para esta población, donde se obtuvo un Alpha de Cronbach de 0.83 y una fiabilidad

de 0.7182 (Rivera M., *et al.*, 2019). (Tabla 7 anexo 1)

Medición de Depresión

Aplicación del Inventario de Depresión de Beck II

Se aplicaron dos cuestionarios en intervalos de tiempo de un mes para realizar el análisis de confiabilidad del instrumento en esta población (que se muestra en la tabla 7 del anexo 1). El inventario consta de 21 ítems con respuesta múltiple, que se responde en una escala de 4 puntos, de 0 a 3 (donde 0 es que no te identificas en absoluto, pudiendo concluir que no presenta los síntomas sobre los que versa la pregunta; y 3 es que hay una identificación absoluta, por lo cual, el sujeto padece los síntomas) (Carranza R., 2013). Los ítems se relacionan con síntomas depresivos, como la desesperanza e irritabilidad, cogniciones como culpa o sentimientos como estar siendo castigado, así como síntomas físicos relacionados con la depresión (por ejemplo, fatiga, pérdida de peso y de apetito sexual). Las puntuaciones mínima y máxima en el test son de 0 a 63 puntos (la mediana del BECKScore para este estudio se muestra en la tabla 6 del anexo 1). Se han establecido puntos de corte que permiten clasificar a los sujetos en uno de los siguientes 4 grupos: 0-13: mínima depresión, 14-19: depresión leve, 20-28: depresión moderada y 29-63: depresión grave (Beltrán M., *et al.*, 2012).

Medición de la dieta

Aplicación del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Durante el proceso del semestre A2020 se midió, pesó a los participantes y además se cuestionó sobre la actividad física que realizaban para poder proceder a la aplicación de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos validado por Macedo y Cols en 2013 (Macedo O., *et al.*, 2013), el cual analiza la ingestión diaria promedio de alimentos y nutrimentos en un año, se utilizó un procedimiento ad-hoc desarrollado en Excel®, evitando así errores resultantes de cálculos mentales rápidos. Además, se consideraron ajustes estacionales para frutas o alimentos que tradicionalmente se consumen más en ciertas épocas del año. La ingesta promedio de cada alimento se registró utilizando nueve opciones propuestas por Willet (Willet W., 2013): nunca o casi nunca, 1-3 veces por mes, una vez por semana, 2-4 veces por semana, 5-6 veces por semana, 1 porción por día, 2-3 porciones por

día, 4-6 porciones por día y más de seis porciones por día. Esto se realizó mediante dos plataformas en línea: la plataforma 1 para la entrevista con el participante y posteriormente la plataforma 2, en la cual se registró a cada participante por medio de un ID y se contestó el cuestionario. En forma automática se creó un registro con las respuestas de cada participante, teniendo así una base de datos.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos y obtención de resultados se realizó una base de datos en Microsoft Excel 2016 con la información obtenida de los alumnos incluidos en el estudio. Se obtuvo estadística descriptiva con medidas de tendencia central que mejor expresaron las variables. Las variables cualitativas fueron expresadas como porcentajes o proporciones, mientras que las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico. Para el análisis de Confiabilidad, o Test-Retest del inventario de depresión de Beck se utilizó coeficiente de correlación de Pearson, y para evaluar la homogeneidad de los ítems se utilizó el coeficiente Alfa de Cronbach. Los datos fueron analizados en el programa estadístico Stata 13.0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se reclutaron 60 estudiantes, de forma general en su mayoría presentaban normo-peso, 65% eran mujeres y 66.67% reportaron ser sedentarios (Tabla1). Aquí da a entender que todos en la muestra son sedentarios, sin embargo, en la tabla mencionan a 20 como activos.

Dos trastornos comunes en adultos jóvenes son la depresión mayor y la ansiedad, que ocurren en 10.9% y 22.3%, respectivamente (Wattick R, *et al.*, 2018). De acuerdo con el inventario de Beck II aplicado, el porcentaje de depresión del 27% de los alumnos encuestados, con un rango entre los 19-21 años, presentan niveles de depresión de moderado con el 17% a severo con el 10%. También se encontró una relación significativa ($p=0.003$) con el porcentaje de nivel de estrés y el porcentaje de nivel de depresión de los estudiantes (Figura 1), ya que cuando el nivel de estrés incrementa los síntomas de depresión también aumentan en los sujetos (Rho de Spearman de 0.4592 $p=0.0002$) (datos no mostrados). Se conoce que algunos factores psicosociales y elementos propios de la vida universitaria, están asociados a un deterioro de la salud mental de los estudiantes. La depresión, la

Tabla 1. Características sociodemográficas de los sujetos.

Variables	n = 60
<i>Sociodemográficas</i>	
Hombre, n %	21 (35)
Mujer, n %	39 (65)
Edad, años, mediana, RI.	20 (19 - 21)
IMC, kg/mt ² , mediana, RI	23.31 (21.22 - 25.75)
<i>Actividad física</i>	
Activos	20 (33.33%)
Sedentarios	40 (66.67%)

n: frecuencia, %: porcentaje, RI: rango intercuartílico; IMC: Índice de masa corporal; kg/mt²: Kilogramo sobre metro cuadrado.

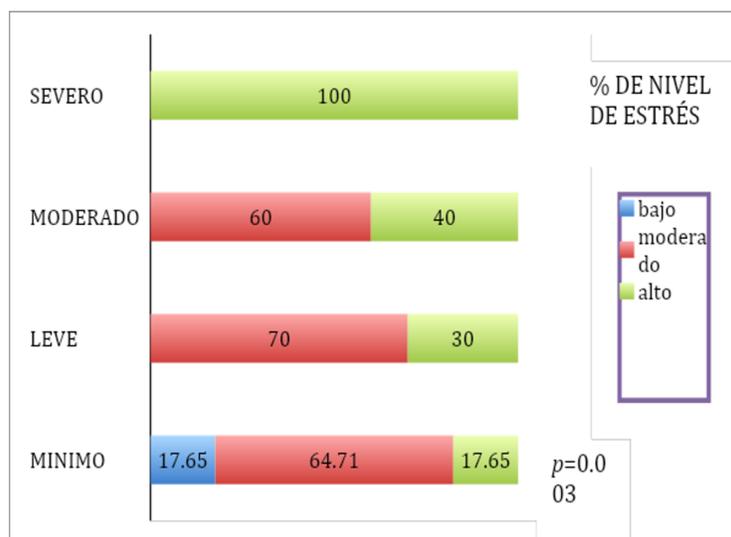


Figura 1. Relación de los porcentajes de nivel de estrés con el porcentaje del nivel de depresión en los estudiantes de pregrado. La figura muestra que el porcentaje de los individuos con estrés alto aumenta cuando el porcentaje de depresión es más severo. Chi² p=0.003

Tabla 2. Distribución de macronutrientes en los alumnos de pregrado.

DIETA	Mediana, R.I.	SUFICIENTE n(%)	EXCESO n(%)
Energía, kCal	1958 (1644-2497)	9(9)	51(91)
	Media, D.E.	EQUILIBRADA n(%)	NO EQUILIBRADA n(%)
Proteínas, %	15.98±3.47	22 (36.67)	38(63.33)
Lípidos, %	41.06±7.27	0(0)	60 (100)
Carbohidratos, %	43.64±8.91	5(8.33)	55(91.67)
	Mediana, R.I.	MODERADO n(%)	ALTO n(%)
AGS, g	26.79 (21.94-36.26)	7(11.67)	53(88.33)
AGP, g	17.59 (11.07-17.59)	33(55)	27(45)

n: frecuencia, %: porcentaje, D.E.: Desviación estándar, g: gramos, RI: Rangos intercuartílicos, AGS: Ácidos grasos saturados, AGP: Ácidos grasos poliinsaturados.

ansiedad y el estrés han sido ampliamente estudiadas, demostrándose su relación con dichos factores. En el ámbito universitario uno de los principales factores asociados a la depresión es el estrés académico, que se constituye en un elemento detonante y que perpetúa la enfermedad (Wilson and Gillies 2005). Se sabe que en estudiantes de Medicina a mayores niveles de estrés, éstos experimentan mayores niveles de depresión (Barraza L., et al., 2017).

Adicionalmente, una mala alimentación se asocia a un mayor riesgo de depresión, sin embargo es un factor de riesgo modificable. Por otra parte, hay evidencia que

indica que una dieta saludable se relaciona íntimamente a una menor incidencia de depresión. Por esto, es importante que las edades de mayor vulnerabilidad (adolescencia y adultez) establezcan conductas y hábitos alimenticios adecuados para obtener mayores beneficios, en la salud física y mental (Francis et al. 2019). En cuanto al consumo de macronutrientes se observa desequilibrio de lípidos y de carbohidratos 41.06% y 43.64% respectivamente (Tabla 2) de acuerdo a la distribución recomendada para población mexicana (Fernández G., et al., 2015), en cuanto al consumo de ácidos grasos saturados se encontró un alto porcentaje de consumo no adecuado 88.33% vs 11.67% adecuado

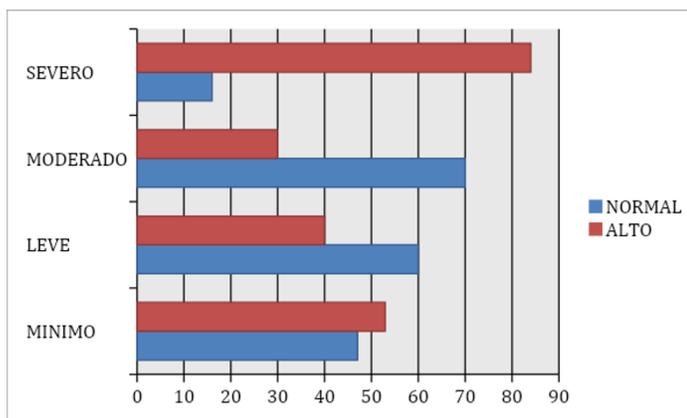


Figura 2. Relación de los niveles de depresión con el consumo de ácidos grasos saturados. Se muestra que el porcentaje de los sujetos que tienen depresión más severa y tienen un alto consumo de ácidos grasos saturados es muy alto (84 %) comparado con los demás porcentajes. $\chi^2 p=0.14$. Niveles de Depresión en el eje de las y de mínimo, leve, moderado y severo. El consumo normal en color azul y el consumo alto en color rojo.

Tabla 3. Ingesta de alimentos.

VARIABLES	n 60		
Alimentos	Gramos**	Adecuado*	No adecuado*
Cereales integrales	12 (0 - 12)	4 (6.67)	56 (93.33)
Cereales de maíz	49.57 (31.61 - 107.42)	0 (0)	60 (100)
Cereales de trigo	42.57 (19.70 - 67.46)	33 (55)	27 (45)
Cereales de arroz	12.85 (4.28 - 12.85)	3 (5)	57 (95)
Verduras y frutos rojos	26.35 (15.73 - 67.66)	13 (21.67)	47 (78.33)
Verduras y frutos azules	5 (0 - 15.66)	3 (5)	57 (95)
Verduras y frutos amarillos	155.51 (64.88 - 249.79)	41 (68.33)	19 (31.67)
Verduras y frutos verdes	0 (0 - 9.5)	2 (3.33)	58 (96.67)
Verduras y frutos blancos	86.21 (44.14 - 114.71)	31 (51.67)	29 (48.33)
Pollo y huevo	88.57 (67.61 - 114.28)	53 (88.33)	7 (11.67)
Carne de res y cerdo	56.66 (31.90 - 76.42)	41 (68.33)	19 (31.67)
Pescados y mariscos	27.59 (12.38 - 45.52)	16 (26.67)	44 (73.33)
Tubérculos	4 (0 - 8.57)	2 (3.33)	58 (96.67)
Leguminosas	19.66 (15 - 32.16)	13 (21.67)	47 (78.33)

Ingesta de alimentos en gramos ** (mediana y rangos intercuartílicos), consumo adecuado y no adecuado * frecuencia y porcentaje.

Tabla 4. Relación entre los valores de depresión y consumo de frutas.

VARIABLES	Rho de Spearman	<i>p value</i>
Frutos rojos	-0.26	<0.05 ^a
Frutos azules	-0.30	<0.05 ^a
Frutas amarillas	-0.15	0.24
Frutas verdes	-0.06	0.59
Frutas blancas	-0.03	0.76

Correlación de Spearman. ^a $p < 0.05$

Tabla 5. Puntajes de Depresión de los estudiantes y su relación con el consumo adecuado y no adecuado de distintos grupos de alimentos.

Grupos de alimento	Beck_II (Mediana RI)		<i>p value</i>
	Consumo adecuado	Consumo no adecuado	
Verduras y frutos rojos	7 (5- 13)	13 (9- 22)	0.03*
Verduras y frutas azules	9 (5- 13)	13 (7- 21)	0.29
Verduras y frutas amarillas	12 (6-21)	13 (11- 18)	0.39
Verduras y frutas verdes	9 (5-13)	13 (7- 21)	0.38
Verduras y frutas blancas	13 (6- 21)	13 (9- 19)	0.70
Trigo	13 (8-22)	11 (6- 18)	0.37
Arroz	13 (4-15)	13 (7-21)	0.52
Cereal integral	14 (4.5-26.5)	13 (7.5-20)	0.92
Tubérculos	9 (5-13)	13 (7-21)	0.38
Leguminosas	11 (5-15)	13 (8-22)	0.21
Res y cerdo	13 (9-21)	13 (6-22)	0.52

RI= rangos intercuartílicos. U de Mann-Whitney, *valores significativos $p < 0.05$

(Tabla 2), los estudiantes no tienen una dieta equilibrada aunque el IMC de los estudiantes es normal 23.3 (21.22-25.75) como se muestra en la tabla 1, evidencia reciente apunta a una relación entre la dieta y la salud mental, la dieta rica en alimentos grasos disminuye el volumen del hipocampo, deteriora la función cognitiva (incluida la memoria), la eficiencia psicomotora, la atención en humanos y, lo que es más importante, aumenta la vulnerabilidad a la depresión y la ansiedad (Dutheil S., *et al.*, 2016). Por otro lado, la dieta mediterránea considerada la más balanceada (la cual incluye consumo alto de frutas, verduras, cereales no procesados, grasas buenas como aceite de oliva, nueces y comida de mar) ha sido relacionada a una mejor función cognitiva en jóvenes adultos (Antonopoulou M., *et al.*, 2020); aunque, en este estudio no encontramos relación con los niveles de estrés y el consumo de ácidos grasos, si se observó una tendencia significativa ($p=0.14$) con depresión (Figura 2). Los jóvenes universitarios se ven, en su mayoría, expuestos a altas tasas de inseguridad alimentaria, esto se define como la falta de acceso constante a una cantidad suficiente de alimentos saludables (Wattick R., *et al.*, 2018), lo cual se refleja en problemas físicos, como obesidad y sobrepeso, y en problemas mentales, como lo es la depresión y el estrés. Están comparando con una dieta mediterránea, pero eso es comparable? La alimentación en general de la población mexicana no coincide con Europa.

En este periodo, los estudiantes universitarios se enfrentan a muchos desafíos, que tienen que sobrellevar todos los días para cumplir con las demandas académicas (Perveen A., *et al.*, 2018); los hábitos, como el consumo de alimentos poco saludables, favorecen la aparición de depresión y estrés. Robinson y Cols en 2019 en una muestra de estudiantes, demostró que la disminución de la ingesta de frutas y verduras se asocia con un aumento de los síntomas depresivos (Jao N., *et al.*, 2019). Lo cual concuerda con nuestros hallazgos ya que se encontró un consumo no adecuado de frutas y verduras principalmente de frutos rojos y azules (tabla 3), y se encontró una relación negativa entre el consumo de frutos azules y rojos y los niveles de depresión (tabla 4), lo cual se corroboró comparando el consumo adecuado y no adecuado del consumo de frutos rojos y azules y los niveles de depresión (tabla 5). Con respecto a esto existen componentes como la vitamina E, C y polifenoles (Baharzadeh E., *et al.*, 2018) con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias en los frutos rojos y azules que proponen esta relación

inversa con la depresión, ya que se ha observado que el estrés oxidativo y la inflamación están directamente asociados con ésta (Lang *et al.* 2015).

Dentro de los frutos rojos, las fresas son una excelente fuente de potasio, fibra, diversas vitaminas como la B, C, K; manganeso, yodo, folato, ácidos grasos de omega 3, magnesio y cobre (Hidalgo G., *et al.*, 2017). La vitamina C tiene un efecto equivalente a un potente medicamento antidepressivo (Lang U., *et al.*, 2015) aunque se ha sugerido que en los frutos rojos, los polifenoles y las antocianinas son las que contribuyen sustancialmente a la ingesta de antioxidantes, mientras que el ácido ascórbico solo tiene una menor contribución en este consumo total (Hidalgo G., *et al.*, 2017).

En cuanto a los frutos azules como la uva, destacan por ser ricos en flavonoides los cuales pueden tener un efecto benéfico significativo sobre la función cerebral y el sistema nervioso central ya que los flavonoides en la uva, específicamente las antocianinas, pueden prevenir procesos neurodegenerativos tanto por la inhibición de la neuroinflamación como por la reducción del estrés oxidativo (Georgiev V., *et al.*, 2014).

Numerosos mecanismos de acción han sido investigados para explicar los efectos benéficos en la cognición por los flavonoides, como el incremento en el flujo sanguíneo cerebral, protegiendo contra el estrés neuronal por efectos de las vías antiinflamatoria, antioxidante y la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) para tratar los trastornos del estado de ánimo (Khalid S., *et al.*, 2017).

También, los flavonoides incrementan el nivel del factor neurotrófico derivado del cerebro (Baharzadeh E., *et al.*, 2018), el cual es una importante proteína para el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica, ya que un menor nivel resulta en una baja salud mental, incluida la depresión (Lang U., *et al.*, 2015).

Además la combinación de antidepressivos con una dieta rica en frutos azules, como los arándanos que contienen polifenoles antiinflamatorios, mejoran el rendimiento cognitivo y los síntomas del estado de ánimo (Chang J., *et al.*, 2020).

Teniendo en cuenta la composición nutricional de frutas y verduras, deben constituir una gran parte de esta dieta. De hecho, la OMS y otras organizaciones salud recomiendan una mayor ingesta de frutas y

verduras (400 g / día) para mejorar la salud general (Lapuente M., *et al.*, 2019). Por lo tanto es necesario hacer acciones remediales para los alumnos y bajar la incidencia de depresión, como programas preventivos multidisciplinarios para mejorar los hábitos alimenticios y en la Facultad de Ciencias de la Salud se vendan alimentos adecuados para el alumnado.

CONCLUSIONES

La prevalencia de depresión y el consumo inadecuado de ciertos macronutrientes y grupos de alimentos fue alto, el consumo inadecuado de frutos azules y rojos se relacionó negativamente con depresión Este estudio piloto abre el panorama para seguir estudiando de manera más profunda la relación de los síntomas de depresión, estrés y la dieta por lo que se hará un cálculo de tamaño de muestra en base a este estudio para hacer un análisis transversal y longitudinal preventivo en los estudiantes de pregrado de la Facultad de Ciencias de la Salud UJED.

REFERENCIAS

- Alfaro-Tolosa P., Olmos-de-Aguilera R., Fuentealba M. and Céspedes-González E. Síndrome de burnout y factores asociados en estudiantes de una escuela de medicina de Chile. *Ciencia e Investigación Médico Estudiantil Latinoamericana* 2013; 18(2).
- Antonopoulou M, et al. "Evaluating Mediterranean Diet Adherence in University Student Populations: Does This Dietary Pattern Affect Students' Academic Performance and Mental Health?" *International Journal of Health Planning and Management* 2020; 35(1): 5-21.
- Baharzadeh E, et al. "Fruits and Vegetables Intake and Its Subgroups Are Related to Depression: A Cross-Sectional Study from a Developing Country." *Annals of General Psychiatry* 2018; 17(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12991-018-0216-0>.
- Barraza Lopez RJ, Muñoz Navarro NA and Behrens Perez CC. "Relación Entre Inteligencia Emocional y Depresión-Ansiedad y Estrés En Estudiantes de Medicina de Primer Año." *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* 2017; 55(1): 18-25.
- Beltrán MC, Freyre MÁ, and Hernández Guzmán L. "El Inventario de Depresión de Beck: Su Validez En Población Adolescente." *Terapia psicológica* 2012; 30(1): 5-13.
- Berenzon S, Lara MA, Robles R and Medina Mora ME. "Depresión: Estado Del Conocimiento y La Necesidad de Políticas Públicas y Planes de Acción En México." *Salud Publica de Mexico* 2013; 55(1): 74-80.
- Carrillo-Esper R, Hernández KG and de los Monteros Estrada IE. Burnout syndrome in medical practice. *Medicina Interna de México* 2012; 28(6), 579-584.
- Carranza R. "Propiedades Psicométricas Del Inventario de Depresión de Beck Universitarios de Lima Renzo Felipe Carranza Esteban * Universidad Peruana Unión - Tarapoto." *Rev. Psicol. Trujillo* 2013; 15(2): 170-82.
- Chang JPC and Su KP. "Nutrition and Immunology in Mental Health: Precision Medicine and Integrative Approaches to Address Unmet Clinical Needs in Psychiatric Treatments." *Brain, Behavior, and Immunity* 2020; 85: 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.09.022>.
- Cohen S, Kamarck T and Melmelstein R. "A Global Measure of Perceived Stress." *Journal of Health and Social Behavior* 1983; 24(4): 385-96.
- Dutheil S, et al. "High-Fat Diet Induced Anxiety and Anhedonia: Impact on Brain Homeostasis and Inflammation." *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(7): 1874-87.
- Fernández Gaxiola AC, Bonchevino Arenas A. *Guías Alimentarias y de Actividad Física*. ed. Intersistemas 2015.
- Francis HM, et al. "A Brief Diet Intervention Can Reduce Symptoms of Depression in Young Adults - A Randomised Controlled Trial." *PLoS ONE* 2019; 14(10): 1-17.
- Georgiev V, Ananga A and Tsoolova V. "Recent Advances and Uses of Grape Flavonoids as Nutraceuticals." *Nutrients* 2014; 6(1): 391-415.
- González DA, Reséndiz Rodríguez A and Reyes Lagunes I. "Adaptation of the BDI-II in Mexico." *Salud Mental* 2015; 38(4): 237-44.
- González, M.T & Landero, R. Factor Structure of the Perceived Stress Scale (PSS) in a Sample from Mexico. *The Spanish Journal of Psychology* 2007; 10, 199-206. <https://doi.org/10.1017/S1138741600006466>

- Hernandez Serrano C. "Depression in Old Age and Its Impact on Public Health in Mexico." *Mexican Journal of Medical Research ICOSA* 2020; 8(15): 16–22. <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/MJMR/article/view/3925>.
- Hidalgo GI and Almajano MP. "Red Fruits: Extraction of Antioxidants, Phenolic Content, and Radical Scavenging Determination: A Review." *Antioxidants* 2017; 6(1): 1–27.
- Huhn D, et al. "A Comparison of Stress Perception in International and Local First Semester Medical Students Using Psychometric, Psychophysiological, and Humoral Methods." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2018;15(12): 2820. <http://www.mdpi.com/1660-4601/15/12/2820>.
- Jao NC, et al. "Unhealthy Behavior Clustering and Mental Health Status in United States College Students." *Journal of American College Health* 2019; 67(8): 790–800. <https://doi.org/10.1080/07448481.2018.1515744>.
- Karlén J, et al. "Cortisol in Hair Measured in Young Adults - a Biomarker of Major Life Stressors?" *BMC Clinical Pathology* 2011; 11(1): 12. <https://bmcclinpathol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6890-11-12>.
- Khalid S, et al. "Effects of Acute Blueberry Flavonoids on Mood in Children and Young Adults." *Nutrients* 2017; 9(2). <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/2/158>.
- Lang UE, et al. "Nutritional Aspects of Depression." *Cellular Physiology and Biochemistry* 2015; 37(3): 1030, 1032–34.
- Lapuente M, Estruch R, Shahbaz M and Casas R. *Nutrients Relation of Fruits and Vegetables with Major Cardiometabolic Risk Factors, Markers of Oxidation, and Inflammation* 2019; 11(10) 2381.
- Macedo Ojeda G, et al. "Validation of a Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire to Assess Food Groups and Nutrient Intake." *Nutricion Hospitalaria* 2013; 28(6): 2213.
- Nieto-Barthaburu MP and Jozami-Nassif MG Estrés percibido en estudiantes universitarios: Resultados preliminares 2016.
- Osada J, Rojas M, Rosales C and Vega-Dienstmaier J. Sintomatología ansiosa y depresiva en estudiantes de medicina. *Revista de Neuro-psiquiatría* 2010; 73(1), 15-19.
- Pera G and Serra-Prat M. Prevalencia del síndrome del quemado y estudio de los factores asociados en los trabajadores de un hospital comarcal. *Gaceta Sanitaria* 2002; 16, 480-486.
- Perveen A, et al. "Skipping Breakfast and Lack of Physical Activity: Contributing Factors of Depressive Symptoms among University Students." *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences* 2018; 8(8): 12–23.
- Remor, E. Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *The Spanish Journal of Psychology* 2006; 9, 86-93. <https://doi.org/10.1017/S1138741600006004>
- Rivera Medina L, Muñoz Yañez C, Gaytan Jiménez E, Rubion Andrade M, Guangorena Gómez J. "Relación de Los Niveles de Estrés Percibido y Estrés Académico Con Los Niveles de Cortisol En Alumnos Universitarios de FACSA UJED." *Revista Mexicana de Industria y salud* 2019; 2: 45–51.
- Romo Nava F, et al. "The Association between Chronotype and Perceived Academic Stress to Depression in Medical Students." *Chronobiology International* 2016; 33(10): 1359–68.
- Sarris J, et al. "Lifestyle Medicine for Depression." *BMC Psychiatry* 2014; 14(1): 1–13. *BMC Psychiatry*.
- Wattick RA, Hagedorn RL and Olfert MD. "Relationship between Diet and Mental Health in a Young Adult Appalachian College Population." *Nutrients* 2018; 10(8): 1–9.
- Willet W. *Food Frequency Methods*. 3rd ed. ed. Oxford University Press. New York, NY 2013.
- Wilson G and Gillies RM. "Stress Associated With the Transition From High School to University: The Effect of Social Support and Self-Efficacy." *Australian Journal of Guidance and Counselling* 2005; 15(1): 77–92.
- Zboun MH and Abu A. "The Effects of Stress on Eating Patterns and Food Preferences among Undergraduate Students in Jordan." *International Journal of Food and Nutritional Science Review Article Open* 2017; 4(2): 89–92.

Prevalencia de depresión y estrés y su relación con la dieta en estudiantes de pregrado

¹Vargas Núñez Sandra Angélica, ¹Pérez Ávila Brenda Selene, ¹Muñoz Yáñez Claudia,
^{*1}Guangorena Gómez Janeth Oliva.

1 Facultad de Ciencias de la Salud, UJED. Calz. Palmas 1, Revolución, 35050 Gómez Palacio, Durango.

*Email: janethguangorenagomez@gmail.com

MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO 1

Tabla 6. Puntaje de Estrés percibido y Escala de depresión de Beck II.

VARIABLES	n 60
<i>PUNTAJE DE ESTRÉS</i>	M (DE)
PPE_SCORE	26.91 ± 9.16
<hr/>	
<i>PUNTAJE DE BECK II</i>	MEDIANA RI
BECK_SCORE	13(7-21)

M: Media, DE: Desviación estándar, RI: Rango intercuartílico.

Tabla 7. Validación de los instrumentos psicométricos para medir los niveles de estrés percibido y niveles de depresión.

	EEP	BECK-II
Confiabilidad	0.830	0.923
Fiabilidad	0.718	0.759

EEP, Escala de estrés percibido, BECK-II: Inventario de Depresión de Beck.

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PERFIL DE INGRESO

Conocimientos generales de: Química, Física, Matemáticas y Biología

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

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

PERFIL DE EGRESO

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

Determinación de anticuerpos contra virus SARS-CoV-2 y RNA por PCR RT por en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en población de La Comarca Lagunera de Durango

^{1,2}Padilla Castañeda Paulina, ¹Pérez Morales Rebeca, ¹González Zamora Alberto, ¹Calleros-Ricón Esperanza Yasmín, ¹Martínez-Romero Aurora, ¹García-Lujan Concepción, ¹Hernández-González Sandra Isabel, ^{1,2*}Alba-Romero José de Jesús.

¹División de Estudios de Postgrado e Investigación. Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED).

²Laboratorio Sanatorio San José de Gómez Palacio Durango SA de CV

*Email: JALBAR_1@hotmail.com

RESUMEN

La COVID19 es la enfermedad altamente infecciosa causada por el coronavirus (SARS-CoV-2) que se ha descubierto más recientemente. Tanto este nuevo virus como la enfermedad que provoca, eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Actualmente la COVID19 es una pandemia que afecta a muchos países de todo el mundo. La búsqueda de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en pacientes con síndrome respiratorio en México durante los 6 primeros meses de la pandemia no estaba autorizada, sin embargo, en países de América Latina si se ha utilizado como prueba de tamizaje. En nuestro estudio incluimos 1125 pruebas de PCR y 850 para búsqueda de anticuerpos en pacientes con diagnóstico de síndrome respiratorio agudo. Encontramos 750 pruebas de PCR negativas, 375 positivas, de estas últimas solo 225 fueron positivas también por PCR RT, 113 pruebas positivas para PCR fueron negativas por anticuerpos anti SARS-CoV-2. Concluyendo que las pruebas de anticuerpos son eficientes en el proceso de la evolución del síndrome respiratorio agudo, pero no para hacer el diagnóstico.

Palabras Clave: Coronavirus, Sars-COV-2, anticuerpos contra COVID-19

ABSTRACT

COVID 19 is the most recently discovered highly infectious disease caused by the coronavirus (SARS-CoV-2). Both, this new virus and the disease that causes, were unknown before the outbreak broke out in Wuhan (China) in December 2019. Currently, COVID 19 is a pandemic that affects many countries around the world. The search for anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with respiratory syndrome in Mexico during the first 6 months of the pandemic was not allowed, however, in Latin American countries it has been used as a screening test. In our study, we included 1125 PCR tests and 850 tests to search for antibodies in patients with a diagnosis of acute respiratory syndrome. We found 750 negative PCR tests, 375 positive, of the latter only 225 were also positive by RT PCR, 113 positive PCR tests were negative by anti-SARS-CoV-2 antibodies. Concluding that antibody tests are efficient in the process of the evolution of acute respiratory syndrome, but not to make the diagnosis.

Keywords: Coronavirus, Sars-COV-2, Antibodies against COVID-19

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia de virus que pueden causar enfermedades como el resfriado común, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés), y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). En 2019 se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un brote de enfermedades que se originó en China (OMS, 2020).

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales (WHO, 2019). Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular (Figura 1.) Los coronavirus son causas frecuentes de infecciones respiratorias en las que se sabe que 6 especies principales causan infecciones en humanos además del SARS-CoV-2 (CDC, 2020) Figura 1.

Este virus ahora se conoce como el síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

La enfermedad que causa se llama enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que este brote de COVID-19 es una pandemia (Díaz-Castrillon, 2020).

Los coronavirus son causas frecuentes de infecciones respiratorias en las que se sabe que 6 especies principales causan infecciones en humanos además del SARS-CoV-2. Estas especies incluyen el SARS-CoV-2 altamente patógeno y respiratorio de Oriente Medio síndrome de coronavirus (MERS-CoV-2), junto con especies menos virulentas que incluyen NL63, 229E, OC43 y HKU1.

Tanto este nuevo virus como la enfermedad que provoca eran desconocidos antes de que estallara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019. Actualmente el COVID-19 es una pandemia que afecta a muchos países de todo el mundo (Li G., 2020).

Los síntomas notificados por personas con COVID-19 varían desde aquellos pacientes que presentan síntomas leves hasta quienes se enferman gravemente. Los síntomas pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al virus. Las personas que podrían tener COVID-19, presentan síntomas tales como: fiebre o escalofríos, tos, dificultad para respirar, fatiga, dolores musculares y corporales, dolor de cabeza, pérdida reciente del olfato o el gusto, dolor de garganta, congestión o moqueo, náuseas o vómitos, diarrea. Esta lista no incluye todos los síntomas posibles. Los investigadores del CDC seguirán actualizando esta lista a medida que aprendamos más acerca del COVID-19 (CDC, 2020).

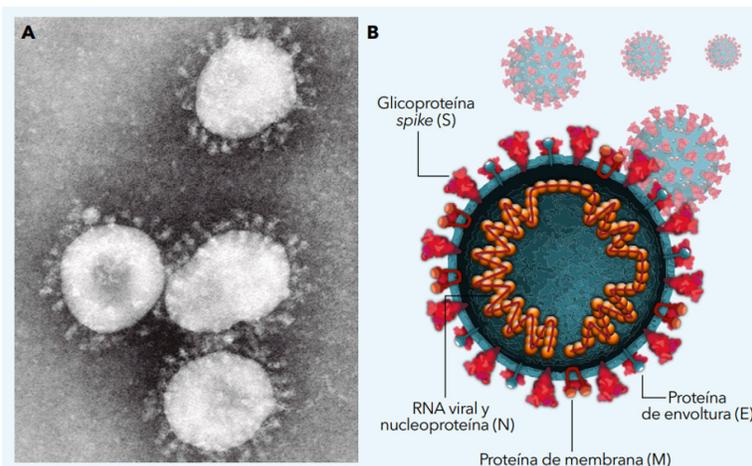


Figura 1. (A) Microfotografía del virión. **(B)** Esquema de la estructura del SARS-CoV-2, que muestra los diferentes componentes estructurales del virión. (Díaz-Castrillón, F.J. Toro-Montoya A.I. 2020).

Para evaluar más a fondo el rendimiento de IgM anti-SARS-CoV-2 en el diagnóstico de la COVID-19, analizamos los datos de las 26 muestras que tenían una muestra de plasma y una muestra de hisopado de garganta emparejados dentro un intervalo de 4 días. Entre ellos, 7 pacientes fueron PCR negativos al analizar las muestras de hisopado, pero 6 pacientes fueron IgM positivos. Los 7 pacientes que dieron resultado positivo en la PCR en la segunda muestra de hisopado. Estos resultados sugieren que IgM por ELISA puede aumentar la tasa de detección positiva cuando se combina con el método de PCR y se puede utilizar para el diagnóstico precoz de infecciones por COVID-19 (Gao X, 2020).

La titulación de punto final de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2, a menudo es utilizada para el tamizaje de paciente con probable diagnóstico de COVID-19, utilizando métodos inmunológicos de cromatografía de flujo lateral, fluorescencia e inmunoensayo enzimático (ELISA) para IgM en fase aguda, IgA e IgG en fase crónica. En comparación con los títulos en los días 0 a 7, los niveles de anticuerpos IgM aumentaron entre los días 8 y 14, en general se determinó que los anticuerpos IgM, IgG e IgA contra SARS-CoV-2 se pueden encontrar entre 0-7 días después de los síntomas incrementándose entre 8-14 días después de los síntomas y decrece hasta el día 21 (Li G., 2020). La IgA incrementa los niveles entre los días 8-14. Los niveles de IgG se detectan entre 0-7 días después que aparecen los síntomas incrementándose entre los días 8-14 y continúan hasta los días 15 y 21 comenzando una meseta al día 21 (Su S., 2020)

En general, la tasa de detección por PCR fue mayor que la prueba de anticuerpos IgM antes de los 5 días posteriores a la presencia de síntomas. En general, la tasa de detección positiva por PCR fue solo del 51,9% en una sola prueba. Hay tres tipos de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de SARS-CoV-2: Pruebas de detección de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa o PCR), Pruebas de detección de antígeno, Pruebas de detección de anticuerpos (IgG, IgM) (Díaz-J., 2020).

Es sorprendente la gran rapidez con la que se identificó la causa, valiéndose de las diferentes técnicas modernas para la secuenciación y obtención del ARN, que hizo posible, en alrededor de 1 mes, contar con el método diagnóstico en la fase aguda, que es la PCR transcriptasa reversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2. En una línea del tiempo puede observarse la secuencia de eventos en la que, desde que se reportan los casos de neumonía en Wuhan, pasaron solo 10 días para tener la primera secuenciación del genoma del virus, lo que es sorprendente (Ai T., 2019).

Hasta el momento se dispone de dos tipos de técnicas de laboratorio para el diagnóstico de COVID-2019: Diagnóstico agudo del virus SARS-CoV-2 en enfermedad aguda 3-7 días: la prueba de referencia es la técnica de reacción en cadena de polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR), que es una prueba de biología molecular en la que se detecta y amplifica una o varias regiones específicas del virus (Nucetelli M., 2020). Sin embargo,

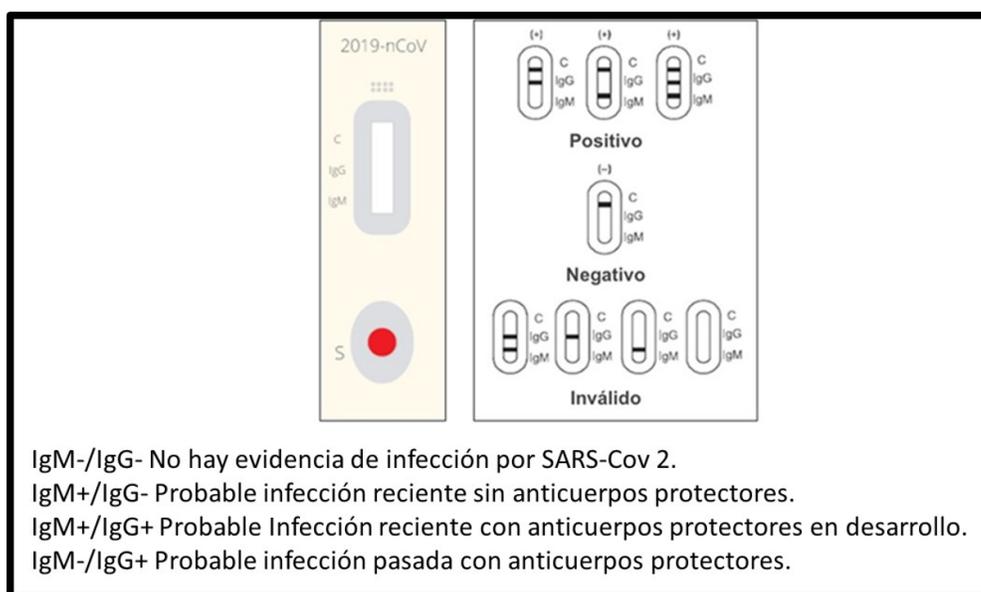


Figura 2. Interpretación de los resultados de Anticuerpos anti SARS.Cov-2. (COFEPRIS 2020). El cassette de prueba rápida Certum de anticuerpos IgG / IgM 2019-nCoV es un inmunoensayo cromatográfico de flujo.

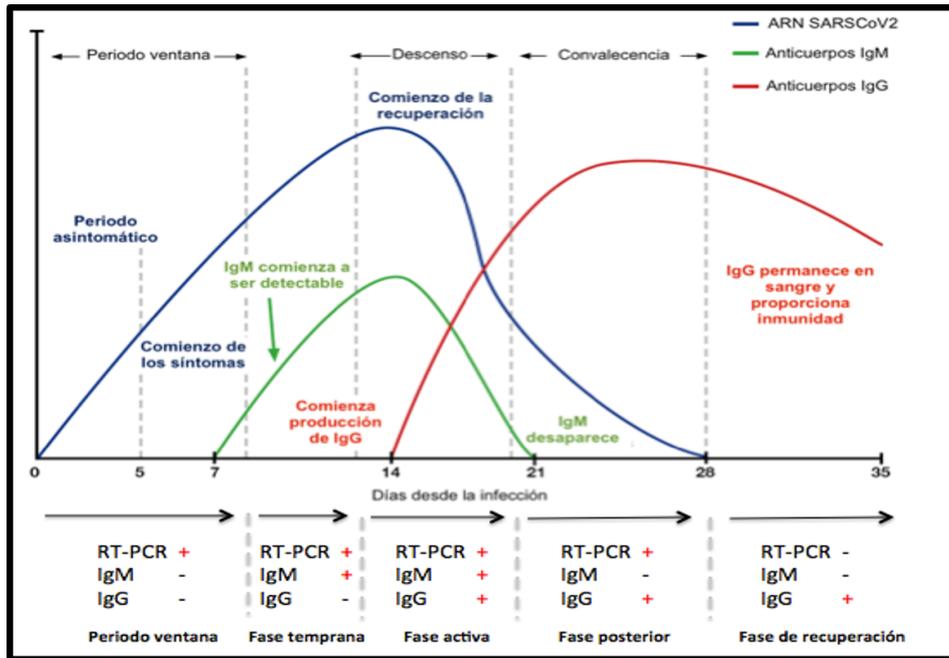


Figura 3. Interpretación de los resultados de PCR RT/Ac en la evolución de la enfermedad. Junio 20, 2020/ Por Laboratorio Guemes. Fuente: www.intramed.net.

para la selección de un método comercial es importante la sensibilidad de la prueba debido a que unos métodos son más sensibles que otros, lo cual influye en la detección en fases más tempranas de la enfermedad. Para la detección de anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 después de 7 días: la prueba indicada es ELISA o inmunocromatografía de flujo lateral para la detección de anticuerpos IgM e IgG para el virus SARS-CoV-2 y la valoración de los datos clínicos del paciente (Zhao J. J., 2019).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se extrajo muestra de sangre (Sangre total o suero) con protocolo de bioseguridad en el área de Unidad de Cuidados Respiratorios (UCR) de paciente con síndrome respiratorio agudo y probable diagnóstico de SARS-CoV-2. Se determinó la presencia de anticuerpos según el protocolo de la marca comercial Certum-Diagnostic: prueba rápida Certum de anticuerpos IgG/IgM 2019-nCoV, el cual es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral (oro coloidal) para la detección cualitativa

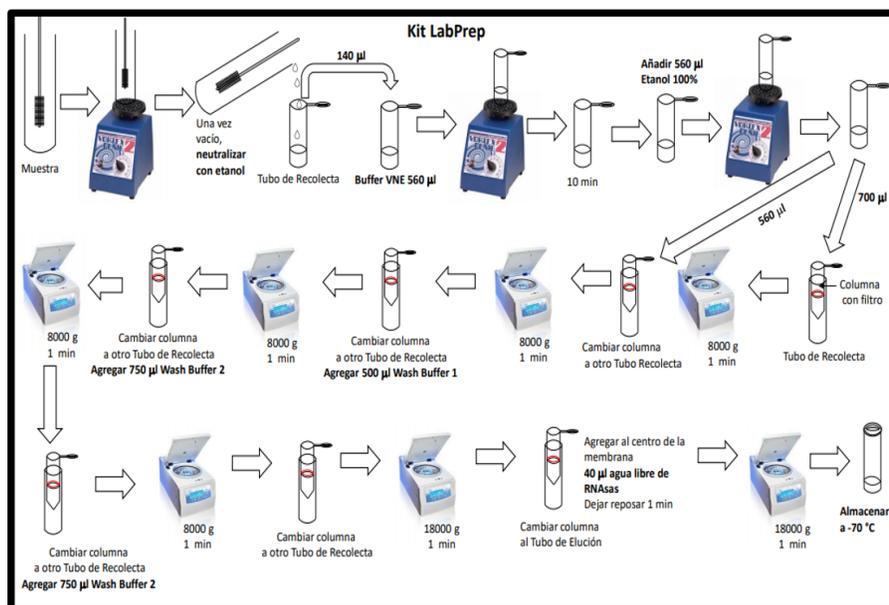


Figura 4. Diagrama para la extracción y purificación de RNA de SARS-CoV-2. Autor: Dr. González Zamora A. Profesor Investigador de la Facultad de Ciencias Biológicas UJED.

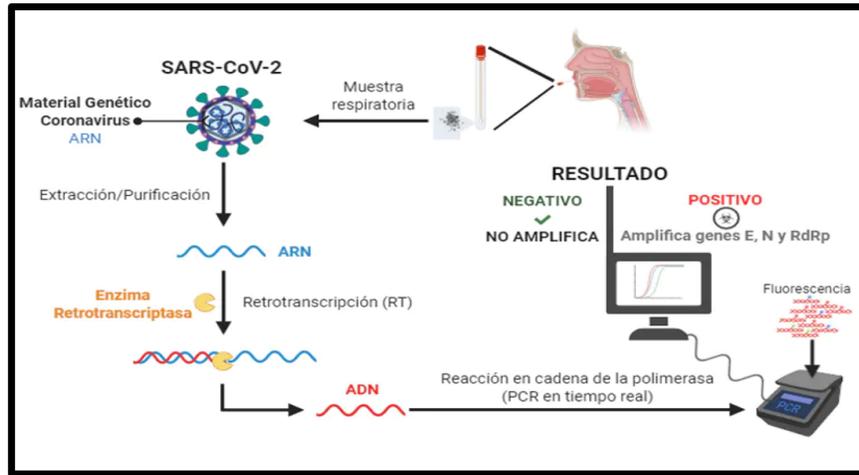


Figura 5. Diagrama para la detección de SARS-CoV-2 por RT PCR. Autor: Dr. Villalobo Polo E. Academic rigor, journalistic flair, Profesor Titular de Universidad en el Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla

y diferenciada de la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra el virus.

Se retiró el casete de prueba de la bolsa sellada y usó en el período de una hora. Se obtienen mejores resultados si la prueba se realiza inmediatamente. Se colocó el casete sobre una superficie limpia y nivelada.

Se dejó correr por 15 min la cromatografía después de agregar 3 gotas de buffer al cartucho con la muestra. La Interpretación de los resultados de anticuerpos por cromatografía de flujo lateral se muestran en la Figura 2 y la prueba de PCR para diagnóstico de SARS-CoV-2, Figura 3.

La prueba de PCR en tiempo real fue el método utilizado

para la detección. Esta prueba comienza tras recibir las muestras respiratorias. La detección es directa: lo que se detecta es el ARN del coronavirus, primeramente, se extrae y purifica el ARN, Figura 4.

Luego se realiza la reacción RT PCR Figura 5. A continuación el ARN se convierte en ADN de cadena simple mediante retrotranscripción (RT). Ese ADN se utiliza en la reacción de PCR en tiempo real (qPCR) que genera miles de millones de copias de los genes seleccionados. En el proceso se incorpora a cada molécula de ADN un compuesto fluorescente, distinto para cada uno de los tres genes. El instrumento se llama termociclador, este mide la fluorescencia y manda los datos a una computadora donde el software lo interpreta. Si los niveles de fluorescencia están por

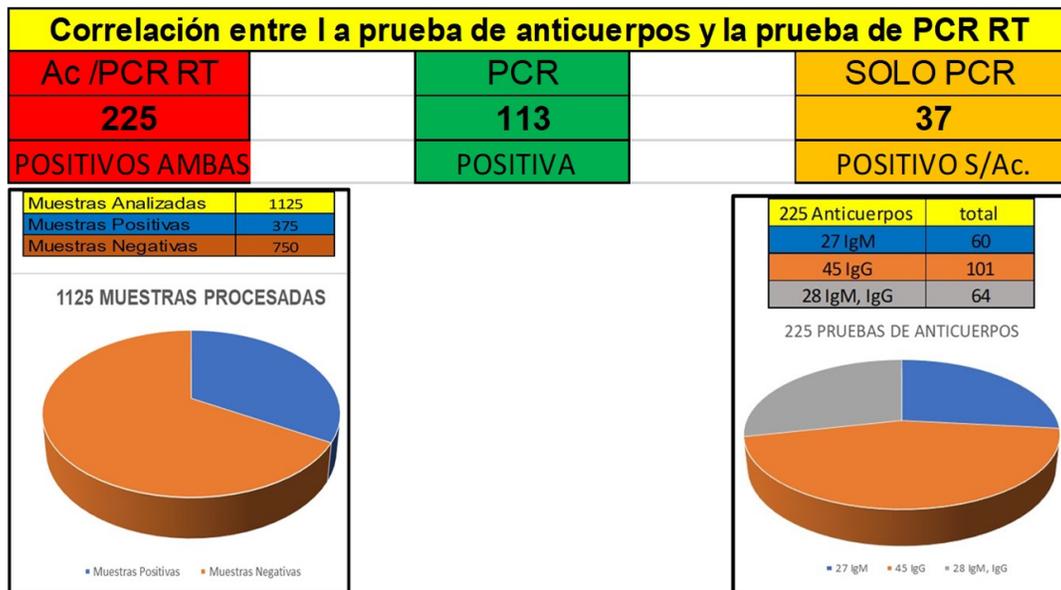


FIGURA 6. Resultados de la correlación entre PCR/ Ac en el diagnóstico de la COVID-19.

encima del umbral predeterminado y se evidencia la amplificación del ADN. El resultado es positivo si la fluorescencia medida de los tres genes específicos (en nuestro caso es N1, N2 informadores (N1, N2 y PNP) está por encima del umbral. Es negativo si las fluorescencias están por debajo del umbral.

RESULTADOS

Se tomó 1125 muestras para diagnóstico de COVID-19, en La Comarca Lagunera de Durango, todas fueron procesadas por PCR RT para la búsqueda directa de RNA viral de SARS-CoV-2. Se encontró que solo 375 pruebas dieron resultados positivos. Se realizaron 850 pruebas de Anticuerpos IgM, IgG contra SARS-CoV-2, las cuales coincidieron solamente 225 con las pruebas positivas por PCR/Ac., de las 150 pruebas de PCR positivas restantes, dieron 113 negativas para Ac., sin embargo, 37 pruebas de PCR positivas no se les realizó búsqueda de Ac debido a que el médico tratante consideró que ya no era necesario debido a que ya tenía el diagnóstico. Las 225 pruebas positivas de Ac., fueron 60 pruebas positivas a IgM, 101 positivas a IgG y 64 fueron positivas a IgM, e IgG Figura 6.

DISCUSIÓN

La utilidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio en la pandemia por la COVID-19 ha sido muy importante, pero más importante es la interpretación de los resultados. En nuestro estudio se encontramos que de 1125 pruebas de PCR, solo 375 pruebas fueron 225 positivas también para anticuerpos. La prueba de anticuerpos sugiere que el estadio de la enfermedad para los diferentes pacientes, fue tomada en días distintos posteriores a la aparición de los síntomas debido a que hubo pruebas positivas para IgM, IgG y ambas inmunoglobulinas al mismo tiempo en el mismo paciente, lo cual coincide con lo descrito por Li G., *et al.*, (2020) al describir que la aparición de los anticuerpos es en diferentes estadios de la enfermedad aun cuando se pueden encontrar desde el día 0 posterior a la aparición de los síntomas, pero estos se van incrementando según la evolución de la enfermedad. La Pruebas de PCR fue positiva y correlacionada con IgM (fase aguda), IgG (fase crónica), lo que sugiere que la prueba de PCR fue positiva aun cuando la presencia de anticuerpos era baja para una inmunoglobulina o alta para otra, pero hubo 113 pruebas positivas por PCR que dieron negativa la prueba de anticuerpos. Lo que hace pensar que la prueba positiva de PCR fue diagnosticado con carga

viral baja, siendo la prueba de PCR altamente sensible lo cual coincide por lo descrito por Díaz Jiménez en el 2020 al proponer que la interpretación de las pruebas para SARS-CoV-2, debe considerarse la sensibilidad y el estado inmunológico del paciente. En base a los resultados del trabajo de investigación afirmamos que las pruebas de anticuerpos son muy importantes para dar seguimiento al padecimiento, pero no es suficiente para hacer diagnóstico, sin embargo, la prueba de PCR al ser utilizada al mismo tiempo con los anticuerpos su valor diagnóstico se incrementa tal como lo describe Su S., en el año 2020.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos por pruebas de anticuerpos ya sea por cromatografía de flujo lateral o fluorescencia y por un método cuantitativo, no deben utilizarse para hacer el diagnóstico de la Covid-19, por la sensibilidad y porque para determinar que el agente causal es en realidad virus SARS-CoV-2 (Enfermedad por COVID-19), de debe practicar una prueba de mayor poder analítico como la PCR TR, tal como lo indican las instituciones internacionales.

REFERENCIAS

- Ai T, et al. 2019. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*; 200642. doi:10.1148/ radiol.2020200642.
- Centro del Control de Enfermedades, 2020. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19); Síntomas de la enfermedad del coronavirus; Actualizado el 13 de mayo del 2020.
- Díaz-Jiménez I. V. 2020. Interpretation of diagnostic tests for the SARS-Cov-2 virus, *Acta Pediatr. Mex.* 41(Supl 1): S51-S57.
- Díaz-Castrillón F. J., A. I. Toro-Montoya, 2020. SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic, Volumen 24, Número 3.
- Gao X, Zhou H, Wu C, et al. Antibody against nucleocapsid protein predicts susceptibility to human coronavirus infection. *J Infect* 2015; 71:599-602. 16. Thompson R. Pandemic potential of 2019-nCoV. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 280. doi:10.1016/S1473-3099(20)30068-2.

- Li Guo, Lili Ren, Siyuan Yang, Meng Xiao, De Chang, Fan Yang, Charles S Dela Cruz, Yingying Wang, Chao Wu, Yan Xiao, Lulu Zhang, Lianlian Han, Shengyuan Dang, Yan Xu, Qi-Wen Yang, Sheng-Yong Xu, Hua-Dong Zhu, Ying-Chun Xu, Qi Jin, Lokesh Sharma, Linghang Wang, Jianwei Wang, Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 15, 1 August 2020, Pages 778–785, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
- Nuccetelli M, et al. 2020. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? *Cell Death Discov*; 6: 38. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0275-2>
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24:490–502.
- Organización Mundial de la Salud, 2020. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19); <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Sethuraman N, Jeremiahh ss, Ryo A, 2020. Interpreting Diagnostic tests for SARS CoV-2, *JAMA*, may 6; doi:10.101/jama2020,8259.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report- 23 2020. World Health Organization. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200212-sitrep-23-ncov.pdf?sfvrsn=41e9fb78_4. Accessed 13 February 2020.
- Zhao J. J., et al. 2019. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease. *Clinical Infectious Diseases* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>



Universidad Juárez del Estado de Durango

Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio



Te invita a participar en la:



Debido a la contingencia por el COVID-19 las Jornadas académicas se desarrollarán vía virtual por diferentes plataformas que te otorgan la posibilidad de actualizarte en tu disciplina.

Para conocer el Programa de actividades de la Jornada Virtual 2020, lee el código QR.



Mayores Informes:



www.fcqgp.ujed.mx



[@fcqqpdgo](https://www.facebook.com/fcqqpdgo)



Cuerpo académico UJE- CA- 134 Química y Tecnología de Productos Alimenticios

LGAC: Tecnología de Alimentos y sus biocomponentes

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

MICROBIOLOGÍA

(Clínica, Veterinaria, Vegetal)



"No hay duda de que todo conocimiento empieza con la experiencia"
Immanuel Kant (1724-1804): filósofo alemán.

Toxoplasmosis: lo conocido, lo ignorado y lo que necesitamos investigar

¹Facio-Campos Rolando Adair., ¹Calleros-Rincón Esperanza Yasmín., ¹Pérez-Morales Rebeca.,
²Arellano-Pérez Vertti Daniel., ²Moran-Martínez Javier., ^{1*}Olivas-Calderón Edgar Héctor

¹Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Durango, México.

²Laboratorio de Biología Celular y Ultraestructura, Centro de Investigación Biomédica de la Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Coahuila, unidad Torreón, Coahuila, México.

*Email: eholivas27@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La toxoplasmosis es causada por el parásito intracelular *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) una enfermedad zoonótica que infecta a casi todos los animales de sangre caliente, incluidos los humanos. Aproximadamente el 30% de la población alrededor del mundo tiene una infección crónica por *T. gondii* y la infección podría contraerse por ingestión de alimentos (carne cruda o cruda de animales infectados), contacto directo con heces de gatos o suelo contaminado con oocistos. Además, la infección por *T. gondii* puede tener consecuencias graves y potencialmente mortales para el feto o el recién nacido en desarrollo, incluido el aborto espontáneo, ceguera congénita, hidrocefalia, retraso mental e incluso la muerte. **Objetivo:** Revisar la información publicada que describe aspectos relevantes de la infección por *T. gondii* desde su descubrimiento hasta sus medidas profilácticas. **Conclusiones:** La visión general del conocimiento actual sobre el impacto de la toxoplasmosis y su conocimiento desde aspectos generales del agente infeccioso como lo son el ciclo de vida y aspectos específicos como su morfología y patogenia nos muestran un agente infeccioso descubierto hace más de 100 años y que debido a su heterogénea epidemiología sigue siendo de importancia mundial.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, embarazo, seroprevalencia, zoonosis.

ABSTRACT

Introduction: Toxoplasmosis is caused by the intracellular parasite *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) a zoonotic disease that infects almost all warm-blooded animals, including humans. Approximately 30% of the population around the world has a chronic *T. gondii* infection and the infection could be contracted by ingesting food (raw or raw meat from infected animals), direct contact with cat feces, or soil contaminated with oocysts. Additionally, *T. gondii* infection can have serious and life-threatening consequences for the developing fetus or newborn, including miscarriage, congenital blindness, hydrocephalus, mental retardation, and even death. **Aim:** To review the published information that describes relevant aspects of *T. gondii* infection from its discovery to its prophylactic measures. **Conclusions:** The general view of current knowledge on the impact of toxoplasmosis and its knowledge from general aspects of the infectious agent such as the life cycle and specific aspects such as its morphology and pathogenesis show us an infectious agent discovered more than 100 years ago and that due to its heterogeneous epidemiology it is still of global importance.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, pregnancy, seroprevalence, zoonotic infection.

INTRODUCCIÓN

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) es un parásito protozoario que infecta casi todos los animales de sangre caliente, incluyendo a los humanos, y está considerado como uno de los patógenos eucarióticos más exitosos (Liu, Singla, & Zhou, 2012). Aproximadamente el 30% de la población alrededor del mundo tiene una infección crónica por *T. gondii* (Moncada & Montoya, 2012). Además, *T. gondii* es uno de los parásitos más estudiados debido a su importancia médica y veterinaria, y su adaptabilidad como modelo para ensayos de biología celular y molecular con un organismo intracelular (Dubey, 2008).

La infección en el humano y otros hospederos puede ocurrir de 3 maneras con tres fases morfológicas diferentes: la vía digestiva por comer carne cruda o mal cocida con quistes tisulares, agua o comida contaminada con ooquistes; la vía transplacentaria es decir, de la madre al feto, en tal caso los taquizoítos atraviesan la placenta y la vía parenteral a través de transfusiones sanguíneas. La mayoría de las infecciones por toxoplasmosis en el humano son asintomáticas y los signos de una infección aguda son similares a la mononucleosis con fiebre, escalofríos, dolor de cabeza con inflamación de los nódulos linfáticos (Dalimiasl A, 2016). Además, la infección por *T. gondii* puede resultar en consecuencias graves y que amenazan la vida del feto o recién nacido en desarrollo, incluyendo aborto espontáneo, ceguera congénita, hidrocefalia, retraso mental e incluso la muerte (Galvan-Ramírez, Troyo-Sanroman, Roman, Bernal-Redondo, & Vázquez Castellanos, 2012). Sin embargo, la probabilidad de transmisión aumenta con el avance de la gestación, siendo de alrededor de 80% al final de la misma (de la Luz Galván-Ramírez, Gutiérrez-Maldonado, Verduzco-Grijalva, & Jiménez, 2014). Celik y colaboradores (Celik T., Erdogan B., Aydın S., & Kolgelier S., 2013), en un estudio realizado en 2013, encontraron que entre el 30 y 63% de las infecciones por *T. gondii* en mujeres embarazadas fueron por comer carne mal cocida. Esto fue interpretado como el principal factor de riesgo en mujeres embarazadas en Europa.

En individuos sanos, la toxoplasmosis puede causar fiebre, linfadenopatía, faringitis y ocasionalmente hepatoesplenomegalia (McCabe R., Brooks R., Dorfman R., & J., 1987). La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas, sin embargo, entre el 10 al 15% de los casos de toxoplasmosis primaria tienen síntomas y

signos clínicos (Boyer K., Remington J., & McLeod P., 2004). Así mismo, *T. gondii* causa graves manifestaciones clínicas en los pacientes inmunosuprimidos y cuando se contrae una infección durante el embarazo, puede provocar defectos de nacimiento o desarrollo anormal. La incidencia en los años setenta era de 1 por cada 1 000 a 4 000 recién nacidos (Ferrés M., 2008). *T. gondii* tiene una distribución mundial y tal vez es el parásito protozoario con el rango más amplio de hospederos. Sólo hay una especie del género *Toxoplasma* que corresponde a *gondii* en la cual algunos hospederos desarrollan la toxoplasmosis clínica entre una gran mayoría que son asintomáticos, pero éstas cifras se desconocen (Dubey, 2008). En la literatura, se han descrito brotes de toxoplasmosis en las comunidades debido a fuentes comunes de agua y alimentos contaminados, destacando que este parásito es un riesgo para la salud pública (Contopoulos-Ioannidis *et al.*, 2015). Sin embargo, el riesgo de una infección por toxoplasmosis aumenta con la edad, bajo estatus socioeconómico, bajo nivel educativo, contacto con gatos y malas prácticas higiénicas (Sroka *et al.*, 2010; Torgerson P, 2013).

La infección genera una respuesta inmune manifiesta, entre otras, por la presencia de inmunoglobulinas, por lo que la presencia de IgG implica que ha habido contacto entre el individuo y el parásito en algún momento de la vida. La producción de estos anticuerpos inicia 8 a 10 días post-infección, con una concentración máxima a los 12 meses, cuando su título baja hasta un nivel progresivamente menor, que se mantiene por cerca de 10 años. La detección de anticuerpos IgM clásicamente ha sido considerada como el marcador de la fase aguda de la enfermedad (Cárdenas *et al.*, 2015). Entre todos los métodos disponibles para detectar anticuerpos anti-*T. gondii* en suero, el inmunoensayo ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) es el más adecuado debido a su simple implementación, sensibilidad relativamente alta, accesibilidad de materiales y medios como kits comerciales y el no utilizar dispositivos de alto costo. Aunque los métodos como la inmunotransferencia y el radioinmunoensayo son diagnósticamente adecuados, no son utilizados en la mayoría de laboratorios diagnósticos debido a la complejidad de implementación (Montoya JG, 2002; Robert-Gangneux & Darde, 2012). Una terapia efectiva para la toxoplasmosis es el uso de sulfonamida y pirimetamina durante la infección aguda el taquizoíto se encuentra en el momento apropiado para el tratamiento, sin embargo, el bradizoíto o los quistes tisulares no pueden ser erradicados en la

DISCUSIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad provocada por el protozoario *T. gondii* altamente prevalente en el mundo y cuando es adquirida por primera vez durante el embarazo, puede causar serios daños en el feto. Las consecuencias en el niño pueden ser tan diversas como hidrocefalia, microcefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, o terminar en un aborto, dependiendo de la etapa gestacional en que la madre se infectó (López-Castillo C., Díaz-Ramírez J., & Gómez-Marín J., 2005). *T. gondii*, parásito intracelular obligado, es capaz de afectar las células de todos los tejidos de los vertebrados (con excepción de los eritrocitos) e incluso de algunos invertebrados, como las lombrices de tierra, que actúa como huésped paraténico (Escalante M., Gutiérrez-Hernández J., Garza-León M., Navarro-López L., & Arellanes-García L., 2008). Los felinos son los hospederos definitivos del *T. gondii* siendo éstos los únicos animales que excretan ooquistes esporulados del parásito en el medio ambiente (Dubey J. P., 2004). Los cerdos, como otros animales de sangre caliente, sirven como hospederos intermediarios y pueden ser infectados por la ingestión de ooquistes presentes en el ambiente o por el consumo de quistes presentes en tejidos de mamíferos infectados, comúnmente de pequeños roedores (Muñoz-Zanzi C., Tamayo R., Balboa J., & Hill D., 2012).

MORFOLOGÍA

Dependiendo de la etapa del ciclo celular, *T. gondii* presenta las formas parasitarias: 1) Taquizoíto, 2) Ooquiste y 3) Bradizoíto.

Taquizoíto

El taquizoíto es la forma de toxoplasma más caracterizada debido a la facilidad para mantenerlo en condiciones de cultivo celular y en un modelo murino de inoculación intraperitoneal y corresponde a la forma asexual infectiva altamente invasiva y de diseminación tisular. Tiene una apariencia de arco o media luna con un tamaño de $3 \times 7 \mu\text{m}$ y con una distribución polarizada de sus organelos citoplásmicos, de tal forma que se identifica un extremo apical y un extremo posterior. Se encuentra rodeado por un complejo de tres membranas (membrana plasmática y el complejo membranal interno) conocido como plasmanema. Posee un núcleo, una única mitocondria que tiene la característica de convolucionar dentro del citoplasma del taquizoíto y alrededor del núcleo (Figura 1), aparato de Golgi y retículo endoplásmico. En la región apical se encuentran organelos relacionados con la motilidad, la secreción y la invasión celular, como son: el conoide, el anillo polar anterior, las roptrías, los micronemas y los gránulos densos (Muñiz-Hernández S. & Mondragón-Flores R., 2009).

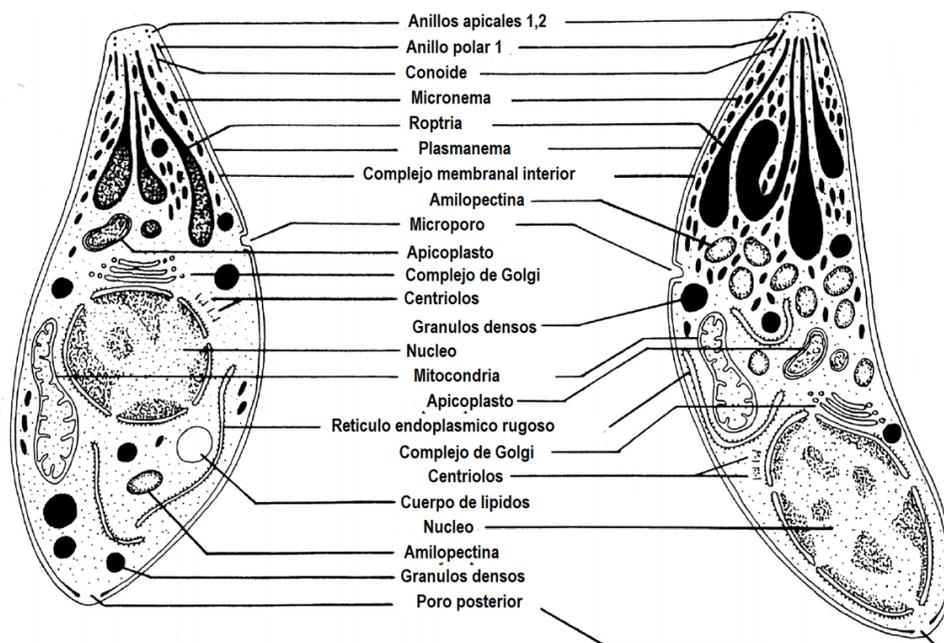


Figura 1.- Morfología de *T. gondii* un taquizoíto a la izquierda y un bradizoíto a la derecha. Imagen tomada de: (Dubey, Lindsay, & Speer, 1998).

El citoesqueleto del *T. gondii* está constituido por 22 microtúbulos subpeliculares que se encuentran anclados al anillo polar anterior y que recorren en forma helicoidal 2/3 partes del cuerpo del *T. gondii*. Asociada a los microtúbulos se encuentra una red subpelicular que está constituida por actina y proteínas asociadas a actina, como profilina y miosina (Patrón S. A. *et al.*, 2005); se ha sugerido que la función de la red podría ser la de definir la forma del *T. gondii* y determinar su motilidad. Varias líneas de evidencia sugieren que las proteasas son importantes durante la invasión por *T. gondii*, y las proteasas se consideran críticas para el invasión y el desempeño sobre los organelos (Kim K., 2004; Que X., Ngo H., Lawton J., Gray M., & Liu Q., 2002).

Ooquistes

Los ooquistes (**Figura 2**) se encuentran en las heces de los gatos, tiene forma ovalada, midiendo de 11-15 por 9-11 μm ; contienen un par de esporoquistes elipsoidales, conteniendo cada uno cuatro esporozoítos cada uno dando como resultado 8 nuevos parásitos (Díaz L., Zambrano B., Chacón G., Brs. Rocha A., & Diaz S., 2010). La pared del ooquiste es una estructura de doble capa, extremadamente resistente a las agresiones físicas y

químicas. La capa externa contiene principalmente proteínas y carbohidratos y parece proporcionar resistencia estructural. La capa interna tiene un alto contenido de lípidos y parece proporcionar protección contra las agresiones químicas por su naturaleza impermeable. Como tal, es fundamental para la supervivencia del parásito y sin esta pared, el parásito no podría sobrevivir en el entorno externo durante los períodos prolongados necesarios para la transmisión entre los huéspedes por contaminación fecal (Ferguson & Dubremetz, 2020).

Bradizoíto

Los bradizoítos se diferencian de los taquizoítos en que se dividen lentamente, tienen forma de coma y están rodeados de una verdadera membrana que constituye al quiste (**Figura 1**), los cuales parasitan diferentes células del organismo, siendo el estado letárgico o inactivo en hospederos inmunocompetentes (Díaz L. *et al.*, 2010). Los bradizoítos son un estado morfológico previo al enquistamiento y su ingreso dentro de las células del huésped es mucho más lento a comparación de los taquizoítos; se diseminan por torrente sanguíneo y al iniciar una respuesta inmunológica por parte del huésped se enquistan en musculo estriado.

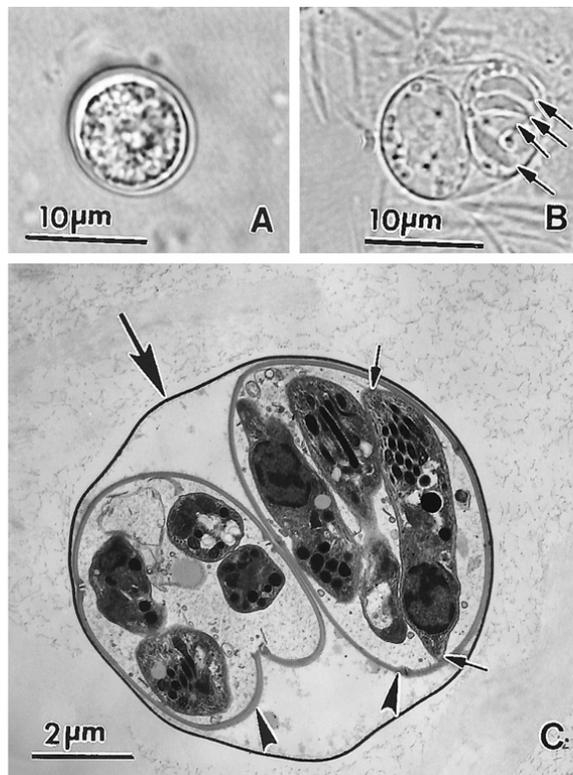


Figura 2.- Ooquiste de *T. gondii*. (A) ooquiste no esporulado. (B) Ooquiste esporulado con dos esporoquistes. Cuatro esporozoítos (flechas) son visibles en uno de los esporoquistes. (C) Ooquiste esporulado. Imagen tomada de: (Dubey *et al.*, 1998).

CICLO BIOLÓGICO

Su ciclo de vida es complejo, incluye dos fases, la fase sexual y la asexual, la primera de ellas produce ooquistes infecciosos sólo en los felinos, mientras que la asexual ocurre en todos los animales infectados y el resultado de ella son los taquizoítos y posteriormente bradizoítos los cuales finalmente se convierten en quistes tisulares latentes (Elmore S. A. *et al.*, 2010; Sullivan WJ Jr. & Jeffers V., 2012). El ciclo biológico (**Figura 3**) comienza con ooquistes no esporulados que se eliminan en las heces de los gatos. Los ooquistes generalmente se eliminan durante un periodo de 1-2 semanas y se desprenden en grandes cantidades. Los ooquistes tardan de 1 a 5 días para esporular en el ambiente y volverse infecciosos. Los gatos se infectan después de consumir hospedadores intermedios que albergan quistes tisulares o por la ingesta de ooquistes esporulados. El ser humano puede infectarse por cualquiera de varias rutas: comer carne mal cocida de animales que albergan quistes en tejidos, consumir alimentos o agua contaminados con ooquistes o por tierra contaminada con heces de gato que contiene ooquistes (exquistamiento), por transfusión de sangre u órgano y transplacentariamente de la madre al feto (Centers for Disease Control Prevention, 2014). El exquistamiento de los ooquistes es estimulado por incubación en una mezcla de tripsina y sales biliares. Este líquido de exquistamiento parece actuar sobre la pared de los esporoquistes causando un aumento de la

tensión, lo que resulta en un pliegue de los bordes de las placas a lo largo de las líneas de sutura y la posterior ruptura del ooquiste provocando la diseminación de esporozoítos de *T. gondii* (Ferguson & Dubremetz, 2020).

Fase asexual

Los huéspedes intermedios en la naturaleza (incluyendo aves y roedores) se infectan después de ingerir tierra, agua o material vegetal contaminada con ooquistes. Los ooquistes se transforman en taquizoítos poco después de la ingestión, estos taquizoítos se localizan en el tejido muscular y neural y se convierten en bradizoítos después de enquistarse en músculo estriado del hospedero conociéndosele como quistes tisulares. La invasión celular es un evento crucial en la supervivencia del *T. gondii*. Este parásito tiene la capacidad de infectar cualquier célula nucleada de un organismo. El taquizoíto presenta tres organelos secretores involucrados en la adhesión a la célula hospedera, en la penetración y en la formación de la vacuola, que incluyen a los micronemos, roptrías y gránulos densos, respectivamente. La descarga inicial de las proteínas de micronemos permite la adhesión y el movimiento por deslizamiento sobre la membrana de la célula blanco como un evento necesario para la invasión. Posteriormente, se presenta la secreción del contenido de las roptrías sobre la membrana de su célula hospedera, con la formación de una unión “móvil” entre

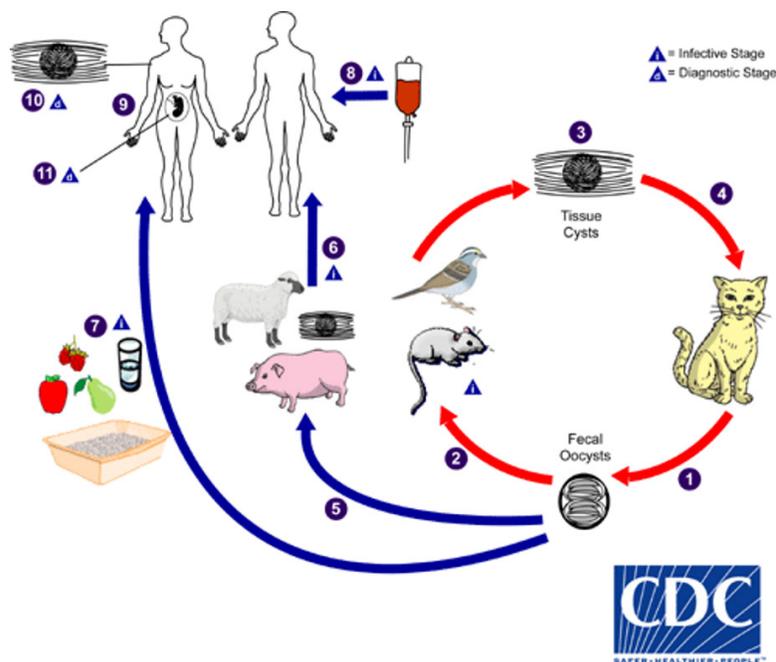


Figura 3. - Ciclo biológico de *T. gondii*. Tomado de: (Centers for Disease Control Prevention, 2014)

las membranas plasmáticas de la célula hospedera la generación de una horadación de menos de 1 μm por la cual el taquizoíto se internaliza mediante movimientos tipo tornillo. Al mismo tiempo que el *T. gondii* penetra en su célula hospedera, se va generando una invaginación membranal compuesta principalmente por elementos de la membrana plasmática de la célula hospedera (esencialmente lípidos) y por algunos componentes secretados por el *T. gondii* (Alexander D. L., Mital J., Ward G. E., Bradley, & Boothroyd J. C., 2005).

La replicación del *T. gondii* lleva a la muerte celular además de una rápida invasión a las células vecinas, lo que provoca una fuerte respuesta inflamatoria y destrucción tisular con las manifestaciones de la enfermedad. Posteriormente estos taquizoítos se transforman en bradizoítos por la presión del sistema inmune y se convierten en quistes tisulares. Cada quiste puede tener de cientos a miles de bradizoítos, los cuales son morfológicamente idénticos a los taquizoítos, pero de multiplicación lenta. Estos bradizoítos persisten en los quistes tisulares de por vida en el hospedero. Sin embargo, en pacientes inmunodeficientes pueden liberarse bradizoítos de los quistes que se transforman de nuevo en taquizoítos y causan recrudescencias de la enfermedad (Montoya JG., Kovacs J., & Remington JS., 2005; Montoya JG. & Liesenfeld O., 2004).

Fase sexual

Cuando los hospederos definitivos (gatos domésticos) ingieren presas en cuyos tejidos se encuentran quistes tisulares conteniendo bradizoítos, que son liberados a la luz intestinal por las enzimas digestivas (Sibley L. D., Krahenbuhl J., Adams M., & Weidner E., 1986). Los bradizoítos invaden a los enterocitos intestinales y proliferan, diferenciándose en un macrogameto (célula femenina) y un microgameto (célula masculina) (Rivera-Fernández N. & Mondragón-Flores R., 2010). La fase sexual del *T. gondii* tiene lugar en la mucosa intestinal de los felinos (el gato es el hospedero definitivo del *T. gondii*), donde los gametocitos dan origen a los ooquistes. Durante la infección aguda, millones de ooquistes son excretados en las heces del gato durante 7 a 21 días. Los gatos jóvenes eliminan más ooquistes que los gatos maduros durante la infección aguda. Estos ooquistes no son infectantes de inmediato, sino luego de la esporulación, que ocurre durante los primeros 20 días después de emitidos los ooquistes, éstos liberan esporozoítos que son infectivos al ser ingeridos

por diferentes mamíferos (incluido el hombre). Posteriormente en el intestino delgado de los mamíferos se transforman en taquizoítos, los cuales invaden las células epiteliales de la mucosa y se diseminan por vía hematológica y/o linfática a varios órganos del cuerpo entre ellos cerebro, ojos, corazón, músculo esquelético, placenta y al feto (Rosso F., Agudelo A., Isaza A., & Montoya J., 2007).

MODOS DE TRANSMISIÓN

La infección humana normalmente se produce por la ingestión de quistes u ooquistes. En las comunidades rurales y suburbanas, un porcentaje variable de gatos sufre infección al menos una vez en la vida y liberan millones de ooquistes al entorno. El ratón doméstico y otros roedores pequeños, que son devorados por los gatos, constituyen un importante reservorio de la infección por *T. gondii*. Existen varias vías de entrada al organismo: vía digestiva, vía transplacentaria y vía parenteral (Kasper LH., 1998; Masur H., 1994).

Vía digestiva

La ingestión de quistes u ooquistes es sin duda la principal vía de transmisión. La ingestión de carne cruda o semicocida portadora de quistes, es extraordinariamente peligrosa, pues las infecciones pueden adquirirse por el consumo de carne infectada que contenga quistes tisulares, o por la ingestión de ooquistes en el agua o en los alimentos contaminados con las heces de gatos. Las carnes cocidas y conservadas (saladas, ahumadas, congeladas o refrigeradas) no suelen ser infectantes.

Vía transplacentaria

Se produce en un tercio de las mujeres embarazadas cuando son afectadas por una infección primaria con los taquizoítos en fase de división rápida circulando por el torrente sanguíneo. Esta transmisión generalmente tiene lugar en el curso de una infección materna silenciosa o sin diagnosticar. Se sabe que la toxoplasmosis puede ser una causa de abortos espontáneos en la mujer (Martín-Hernández I. & García-Izquierdo S., 2003). En ovejas preñadas, durante la infección aguda, la placenta es invadida por taquizoítos infectando a los trofoblastos, lo que resulta en necrosis y mineralización de la placenta. Puede producirse una infección transplacentaria del feto y puede producirse un aborto espontáneo, con o sin invasión del feto (de Moraes, da Costa, Dantas, da

Silva, & Mota, 2011). La toxoplasmosis congénita puede ser evidente con resultados severos que van desde pérdida fetal espontánea, muerte en el útero, retraso del crecimiento intrauterino, hidrocefalia. Los síntomas que los bebés infectados prenatalmente que desarrollan al nacer o dentro de los primeros seis meses de vida pueden resumirse como parto prematuro, peso anormalmente bajo al nacer, daño ocular, pérdida auditiva, retrasos motores y del desarrollo, calcificaciones intracraneales, convulsiones y retraso mental leve a severo (Khan & Khan, 2018).

Actualmente en México, no existe un monitoreo de rutina de esta enfermedad durante el embarazo por lo cual no se conoce su prevalencia exacta. Las consecuencias que esta parasitosis puede provocar en el feto aumentan a medida que la edad gestacional de la mujer es menor. La infección aguda en la embarazada, por lo general es asintomática y sólo puede ser detectada con pruebas serológicas. La transmisión de la toxoplasmosis de la madre al hijo únicamente puede ocurrir cuando la infección se adquiere por primera vez durante el embarazo y esta probabilidad aumenta gradualmente con el progreso de la gestación. El control serológico de la embarazada debe ser realizado de rutina con el fin de ofrecerle tratamiento oportuno y así con él, reducir la tasa de transmisión vertical o, si la infección ya se produjo, para reducir el daño del producto.

Vía parenteral

Se han descrito casos humanos por transfusión de sangre o leucocitos. También es teóricamente posible que se produzca a través de otros fluidos tisulares. Aunque algunos autores insisten en que este modo de transmisión es de poca importancia en comparación con la que se produce a través de la vía digestiva ya que en reinfecciones en pacientes con VIH se han encontrado taquizoítos en fluido cerebroespinal pero debido a la probabilidad de ocurrencia no es considerado con tanta importancia como las infecciones adquiridas por vía digestiva (Kasper LH., 1998; Masur H., 1994).

Patogenia

Una de las características que determinan la patogenia de la toxoplasmosis está relacionada con la alta capacidad del *T. gondii* para diseminarse por todos los tejidos del huésped, alcanzando incluso el cerebro, ojos y placenta en mujeres embarazadas. Las formas invasivas incluyendo el esporozoíto, taquizoíto y bradizoíto

tienen la capacidad de invasión celular sin embargo, el taquizoíto es la forma más invasiva, proliferativa y con mayor capacidad de diseminación tisular, en gran medida debido a su elevada propiedad dinámica y secretora que lo caracteriza (Muñiz-Hernández S. & Mondragón-Flores R., 2009). La invasión de la célula huésped por *T. gondii* es un proceso activo, en el que el parásito se invagina dentro de la célula huésped simulando ser una especie de tornillo. *T. gondii* forma un nuevo compartimento especializado denominado vacuola parasitofórica (PV) la cual deriva principalmente de la membrana del huésped. Además *T. gondii* inhibe la respuesta inmunológica de la célula huésped y posteriormente se replica dentro de la PV. Después de la replicación, el parásito sale activamente de la célula y reinvierte una nueva célula huésped. Los organelos del complejo apical (micronemas, roptrias y gránulos densos) excretan proteínas sucesivamente para facilitar la motilidad, invasión y formación del compartimento vacuolar especializado. Las proteínas del micronema se redistribuyen a la superficie del parásito una vez secretadas donde contribuyen a la motilidad, a la unión del parásito al huésped e inhiben la señalización en la célula huésped. Las proteínas secretadas por las roptrias y los granulos densos del parásito, se introducen en la célula huésped y contribuyen al proceso de penetración, a modificar la respuesta inmune y a la salida de la célula huésped (Lebrun, Carruthers, & Cesbron-Delauw, 2020).

El contenido de los quistes intracelulares (bradizoítos) liberan los esporozoítos por el proceso digestivo en el tracto gastrointestinal del hospedero. Se multiplican en los enterocitos y a continuación los taquizoítos formados se diseminan por el torrente sanguíneo o linfático y parasitan las células de una variedad de órganos, particularmente tejidos linfáticos, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta y más frecuentemente el sistema nervioso central (SNC). Penetran en las células de forma activa gracias a sus movimientos y a la producción de lisozimas y hialuronidasas; en algunas ocasiones lo hacen por un procedimiento similar a la fagocitosis. En éstas células se multiplican por endodiogénesis, forman cúmulos citoplasmáticos y provocan lesiones tisulares como consecuencia de la destrucción celular y una reacción inflamatoria subsiguiente, que consiste típicamente en células mononucleares, algunos polimorfonucleares y edema. Este período de proliferación corresponde a la fase aguda de la toxoplasmosis y es aquí cuando *T. gondii*

es más vulnerable a los fármacos. En el hospedero inmunodeprimido la respuesta inmune humoral y celular necesaria para controlar la expansión de los taquizoítos está afectada (Martín-Hernández I. & S., 2003).

La localización de los quistes se encuentra con preferencia en las células del SNC, coriorretina y músculos (esquelético y miocardio). Ocasionalmente los quistes pueden romperse y dejar en libertad a los bradizoítos; si son muchos los que se rompen, se produce una reactivación de la enfermedad que puede ser localizada o generalizada (Dubey JP., Speer CA., Shen SK., Kwok OCH., & Blixt., 1997; Kasper LH., 1998). Aunque la toxoplasmosis en los seres humanos con una capacidad inmune normal es asintomática en la mayoría de los casos, el *T. gondii* se vuelve una amenaza para las personas que están inmunodeficientes, como los portadores del VIH (Walle F., Kebede N., Tsegaye A., & Kassa T., 2013). Los parásitos extracelulares como *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* y *Leishmania* son fagocitados por los macrófagos. Los anticuerpos pueden facilitar la absorción de (opsonizar) los parásitos. La eliminación de los parásitos sigue a la activación del macrófago por IFN- γ o TNF- α (producido por otros macrófagos) y la inducción de mecanismos de destrucción dependientes de oxígeno (peróxido, superóxido, óxido nítrico) (Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2016). Los taquizoítos pueden replicarse en el macrófago y esconderse de la detección inmune posterior.

T. gondii estimula la producción de anticuerpos IgG, IgM, IgA e IgE contra antígenos secretores excretorios y de membrana. Anticuerpos específicos en presencia del complemento lisan a los taquizoítos extracelulares lo que induce un enquistamiento tisular cesando la proliferación e infección por *T. gondii* (Blanchard, Salvioni, & Robey, 2020).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico primario de toxoplasmosis es demostrando la existencia de anticuerpos IgM e IgG en muestras de suero contra *T. gondii* (Sun X. et al., 2013). La prueba inmunoenzimática ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), ha mostrado claras ventajas sobre otras pruebas. Se pueden analizar muchas muestras en forma simultánea con poco equipo sofisticado, comparado con la prueba de inmunofluorescencia, y los resultados obtenidos ofrecen mayor consistencia y son más

confiables que las obtenidas con la hemaglutinación (Waltman W. D., Dreesen D. W., Prickett M.D., Blue J.L., & Oliver D.C., 1984). Además, la prueba de ELISA tiene alta sensibilidad y especificidad y puede detectar tanto infecciones recientes como enfermedades latentes (Romero T., Bermudez M., Dosil P., Mantiel M., & Ruíz A., 1995). El diagnóstico oftalmológico es usualmente clínico ya que las lesiones necrotizantes retinocoroideas acompañadas de reacción inflamatoria vítrea y frecuentemente asociada con una cicatriz adyacente es típica de la enfermedad (Escalante M. et al., 2008).

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución geográfica de esta parasitosis, aunque cosmopolita, difiere de acuerdo con las variaciones climatológicas y culturales. El parásito *T. gondii* es un protozooario ampliamente distribuido alrededor del mundo. Se ha estimado que arriba de un tercio de la población mundial está infectada por *T. gondii*. La seroprevalencia en niños menores de 10 años varía entre 0 y 20%, mientras que en la población adulta en algunos lugares llega a ser del 85% (Remington J., Mcleod R., & Thulliez P., 2006).

Con respecto a la prevalencia nacional, en México en 1992 mediante la técnica de inmunofluorescencia, se encontró una prevalencia nacional de las diluciones 1:16 y 1:128 de 32.0 y 19.5 por ciento respectivamente, indicando que casi un tercio de los mexicanos en ese año tenían una infección latente de toxoplasmosis. En el año 2006 un estudio llevado a cabo por Alvarado Esquivel en la ciudad de Durango, Durango, reportó la seroprevalencia de anticuerpos contra *T. gondii* en mujeres embarazadas en el hospital general de la ciudad de Durango. En el cual la seroprevalencia de anticuerpos IgG e IgM fueron de 6.1% y de 0% respectivamente. Un meta-análisis de la infección por *T. gondii* realizado en la población mexicana en 2012 por Galvan-Ramirez y cols. (Galvan-Ramirez Mde, Troyo, Roman, Calvillo-Sanchez, & Bernal-Redondo, 2012) incluyó 132 estudios con un total 70,123 personas de las cuales 19,262 eran casos positivos a toxoplasmosis, la búsqueda de datos incluyó estudios desde el año 1951 hasta el año 2012 este estudio mostro mediante un ajuste de proporciones que la prevalencia de toxoplasmosis ajustada para la población mexicana es de 20.26%. En 2012 Caballero-Ortega et al. tomó un banco de sueros tomado por la Encuesta Nacional de Salud 2000 y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 donde, las prevalencias

fueron 40.0% para la Encuesta Nacional de Salud 2000, y 43.1% para la Encuesta Nacional de Salud 2006; en este estudio se hizo una división entre las zonas centro, de costa y norte encontrando prevalencias para la Encuesta Nacional de Salud 2000 en las zonas centro, de costa y norte de 39.1%, 52.7% y 25.7% respectivamente y para la Encuesta Nacional de Salud 2006 en las zonas centro, de costa y norte de 24.5%, 35% y 43.1% respectivamente. Recientemente, un estudio llevado en el año 2016 por Alvarado Esquivel y cols. (Alvarado-Esquivel *et al.*, 2016) en la ciudad de Aguascalientes, Aguascalientes en mujeres embarazadas en tres centros de los servicios de salud del Estado de Aguascalientes donde se encontró una seroprevalencia de anticuerpos IgG e IgM contra *T. gondii* de 6.2% y 4.8% respectivamente.

La prevalencia internacional de toxoplasmosis es variada de acuerdo a las condiciones climáticas por ejemplo en Zambia por Frimpong y cols. en el año 2017 (Frimpong, Makasa, Sitali, & Michelo, 2017) reportaron 5.87% para anticuerpos IgG y 0% para anticuerpos IgM. Otro estudio realizado en Francia por Tourdjman y cols. en 2015 (Tourdjman, Tchéandjieu, De Valk, Goulet, & Le Strat, 2015) reportó una prevalencia en 2010 de 36.7%. En Estados Unidos (Jones *et al.*, 2001) en el año 2001 reportó una seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *T. gondii* en mujeres en edad reproductiva (15 a 44 años) de 15% y en el año 2014 el mismo autor y cols. (Jones *et al.*, 2018) reportaron una seroprevalencia del 7.5% para anticuerpos IgG contra *T. gondii*. En Noruega Findal y cols. en el año 2015 (Findal *et al.*, 2015) reportaron una seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *T. gondii* de 9.3%. Otro estudio en Corea por Song y cols. en el año 2005 (Song, Shin, Shin, & Nam, 2005) mostró una prevalencia de 0.79%.

PROFILAXIS

La toxoplasmosis congénita puede prevenirse informando a las mujeres como evitar una infección durante el embarazo (prevención primaria), por monitoreo serológico de rutina de la mujer, por una infección reciente de toxoplasmosis (prevención secundaria) la cual permite el correcto diagnóstico mediante pruebas serológicas así como un tratamiento oportuno y tratamiento de los recién nacidos infectados (Logar *et al.*, 2002). Es necesario dar a conocer el ciclo biológico de *T. gondii* para prevenir a las mujeres y de esta manera prevenir y disminuir el riesgo de adquisición de la toxoplasmosis durante el embarazo

(Kravetz & Federman, 2005). En los casos de los pacientes inmunodeprimidos y embarazadas seronegativas a *T. gondii* se hace necesario que cumplan las siguientes medidas higiénicas sanitarias (Martín-Hernández I. & García-Izquierdo S., 2003):

- Cocción adecuada de los alimentos y en especial de las carnes.
- Beber agua potable.
- Lavarse las manos con agua y jabón antes de ingerir alimentos.
- Lavar las verduras y frutas antes de consumir.
- Si se trabaja con tierra, protegerse con guantes y máscara.
- Tener especial cuidado con los gatos. Preferiblemente, este tipo de pacientes debe evitar el contacto con los gatos y en especial con sus heces; si tiene que realizar el cambio de la arena higiénica, debe realizarlo con máscara y guantes, después lavarse bien las manos.
- Mantener los gatos dentro de la casa para que no salgan de cacería y alimentarlos con carnes bien cocidas.

Tratamiento

No hay consenso general sobre la mejor estrategia para el control de la embarazada y el mejor esquema de tratamiento. En nuestro país una mujer gestante puede no tener ningún control, un control por embarazo, o un control trimestral según el lugar donde se atienda y las posibilidades del equipo tratante. No siempre las pruebas serológicas disponibles son las adecuadas o suficientes. Un tercio de las madres que adquieren la toxoplasmosis en el embarazo, la transmiten a sus hijos, presentado la toxoplasmosis congénita grave un 15%, moderada un 19% y asintomática el resto (Couvreur J. & Desmots G., 1962). Con mayor frecuencia, la enfermedad es asintomática al nacer, pero puede provocar coriorretinitis que puede diagnosticarse solo más adelante en la vida. El riesgo de daño cerebral es mayor en caso de infección al comienzo del embarazo (Thiebaut, Leproust, Chene, & Gilbert, 2007). En términos generales, un tercio de las madres con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis, en su mayoría con un desarrollo normal; sin embargo, el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico

permanente o compromiso visual desde los primeros años de vida (Dunn D. *et al.*, 1999; Gras L., Wallon M., & Pollak A., 2005).

En la actualidad la quimioterapia es la estrategia principal en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad y no puede actuar en contra de la infección crónica (Rodríguez J. B. & Szajnman S. H., 2012). El tratamiento contra la toxoplasmosis utilizando fármacos específicos, fue reportado en las décadas de 1940 y 1950. Los efectos terapéuticos de las sulfonamidas fueron descritos por primera vez por Sabin y (Sabin & Warren, 1942) y el tratamiento con la pirimetamina por (Eyles DE. & Coleman N., 1953), un tercer fármaco, la espiramicina, mostro eficacia contra *T. gondii* (Garin & Eyles, 1958); estos tres compuestos han provisto el tratamiento de referencia contra el parásito para el tratamiento de la infección congénita y la enfermedad ocular; en mujeres embarazadas existe controversia entre la efectividad de los mismos dependiendo del trimestre de seroconversión se ha optado por utilizar Sulfonamida con Pirimetamina o Pirimetamina solamente. Éstos actúan contra la rápida división de los taquizoítos y son los más benéficos durante la infección aguda, pero estos medicamentos no son la cura para un individuo infectado y tienen una limitada eficacia contra el quiste tisular.

CONCLUSIONES

La información aquí presentada proporciona una visión general del conocimiento actual sobre el impacto y el control de la toxoplasmosis. A pesar de conocer el ciclo de vida la debilidad que encuentran los humanos frente a este agente infeccioso es debido a su capacidad de infectar casi cualquier mamífero y esto conlleva a que las fuentes de infección tengan que ser reconocidas por la población afectada, así como las condiciones climáticas particularmente zonas con alta humedad y clima cálido como las zonas tropicales y/o templadas. En México, esta infección se ha detectado heterogéneamente en las zonas norte, centro y sur, pero a pesar de esta heterogeneidad y de acuerdo con los estudios realizados en México es importante considerar el monitoreo de la misma en grupos de riesgo como mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas.

REFERENCIAS

- Alexander D. L., Mital J., Ward G. E., Bradley, & Boothroyd J. C. (2005). Identification of the moving junction complex of *Toxoplasma gondii*: A collaboration between distinct secretory organelles. (17 ed. Vol. 1).
- Alvarado-Esquivel, C., Terrones-Saldivar Mdel, C., Hernandez-Tinoco, J., Munoz-Terrones, M. D., Gallegos-Gonzalez, R. O., Sanchez-Anguiano, L. F., . . . Estrada-Martinez, S. (2016). Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Aguascalientes City, Mexico: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 6(7), e012409. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012409
- Blanchard, N., Salvioni, A., & Robey, E. A. (2020). Chapter 26 - Adaptive immunity. In L. M. Weiss & K. Kim (Eds.), *Toxoplasma gondii* (Third Edition) (pp. 1107-1146): Academic Press.
- Boyer K., Remington J., & McLeod P. (2004). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (W. Saunders Ed. 5 ed.). Philadelphia.
- Cárdenas, D., Lozano, C., Castillo, Z., Cedeño, J., Galvis, V., Rios, J., & Tórres, M. (2015). Frecuencia de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* en gestantes de Cúcuta, Colombia. *Rev Med Hered*, 26, 230-237.
- Celik T., Erdogan B., Aydin S., & Kolgelier S. (2013). Anti-Toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 1.026 pregnant women southeastern Turkey. *HealthMED*, 7(4), 1334-1340.
- Centers for Disease Control Prevention. (2014, December 18, 2017). *Toxoplasmosis* (toxoplasma infection). Toxoplasmosis. Retrieved Noviembre 24, 2018, from <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/index.html>
- Contopoulos-Ioannidis, D., Wheeler, K. M., Ramirez, R., Press, C., Mui, E., Zhou, Y., . . . McLeod, R. (2015). Clustering of *Toxoplasma gondii* Infections Within Families of Congenitally Infected Infants. *Clin Infect Dis*, 61(12), 1815-1824. doi: 10.1093/cid/civ721
- Couvreur J., & Desmonts G. (1962). Congenital and maternal toxoplasmosis: a review of 300 congenital cases. *Dev Med Child Neurol*, 4, 519-430.
- Dalimiasl A, M. M., Ghorbanzadeh B, Ghasemi M, Hajihosseini R. (2016). Association between anti-*Toxoplasma gondii* antibodies and schizophrenia and psychotic bipolar in patients hospitalized in the psychiatric ward. *AMJ*, 9(9), 313-318.

- de la Luz Galván-Ramírez, M., Gutiérrez-Maldonado, A., Verduzco-Grijalva, F., & Jiménez, J. (2014). The role of hormones on *Toxoplasma gondii* infection: a systematic review. *Frontiers in microbiology*, 5(503), 1-14.
- de Moraes, É. P. B. X., da Costa, M. M., Dantas, A. F. M., da Silva, J. C. R., & Mota, R. A. (2011). *Toxoplasma gondii* diagnosis in ovine aborted fetuses and stillborns in the State of Pernambuco, Brazil. *Veterinary Parasitology*, 183(1), 152-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.06.023>
- Díaz L., Zambrano B., Chacón G., Brs. Rocha A., & Diaz S. (2010). Toxoplasmosis y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 70(3), 190-205.
- Dubey J. P. (2004). Toxoplasmosis a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol*, 126(1-2), 51-72.
- Dubey, J. P. (2008). The history of *Toxoplasma gondii*--the first 100 years. *J Eukaryot Microbiol*, 55(6), 467-475. doi: 10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x
- Dubey, J. P., Lindsay, D. S., & Speer, C. A. (1998). Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clinical microbiology reviews*, 11(2), 267-299.
- Dubey JP., Speer CA., Shen SK., Kwok OCH., & Blixt. (1997). Oocyst-induced murine toxoplasmosis: life cycle, pathogenicity, and stage conversion in mice fed *Toxoplasma gondii* cyst. *J Parasitol*, 83, 870-882.
- Dunn D., Wallon M., Peyron F., Petersen E., Peckham C., & Gilbert R. (1999). Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling. *Lancet*, 353, 1829-1833.
- Elmore S. A., Jones J. L., Conrad P. A., Patton S., Lindsay D. S., & Dubey J. P. (2010). *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol*, 26(4), 190-196.
- Escalante M., Gutiérrez-Hernández J., Garza-León M., Navarro-López L., & Arellanes-García L. (2008). Comparación de serología positiva para *Toxoplasma gondii* entre pacientes con toxoplasmosis ocular y otras enfermedades inflamatorias oculares. *Rev Mex Oftalmol*, 82(1), 20-23.
- Eyles DE., & Coleman N. (1953). Synergistic effect of sulfadiazine and daraprim against toxoplasmosis in mice. *Antibiot. Chemother.*, 3, 483-490.
- Ferguson, D. J. P., & Dubremetz, J.-F. (2020). Chapter 2 - The ultrastructure of *Toxoplasma gondii*. In L. M. Weiss & K. Kim (Eds.), *Toxoplasma gondii (Third Edition)* (pp. 21-61): Academic Press.
- Ferrés M. (2008). Infecciones conténitas y perinatales. En: Tapia J. Neonatología, Santiago. *Editorial Mediterraneo*, 229-262.
- Findal, G., Barlind, R., Sandven, I., Stray-Pedersen, B., Nordbø, S. A., Samdal, H. H., Jennum, P. A. (2015). *Toxoplasma* prevalence among pregnant women in Norway: a cross-sectional study. *Apmis*, 123(4), 321-325. doi: 10.1111/apm.12354
- Frimpong, C., Makasa, M., Sitali, L., & Michelo, C. (2017). Seroprevalence and determinants of toxoplasmosis in pregnant women attending antenatal clinic at the university teaching hospital, Lusaka, Zambia. *BMC infectious diseases*, 17(1), 10-10. doi: 10.1186/s12879-016-2133-7
- Galvan-Ramírez, M., Troyo-Sanroman, R., Roman, S., Bernal-Redondo, R., & Vázquez Castellanos, J. (2012). Prevalence of toxoplasma infection in Mexican newborns and children: a systematic review from 1954 to 2009. *ISRN*
- *Pediatr*, 2012.
- Galvan-Ramirez Mde, L., Troyo, R., Roman, S., Calvillo-Sanchez, C., & Bernal-Redondo, R. (2012). A systematic review and meta-analysis of *Toxoplasma gondii* infection among the Mexican population. *Parasit Vectors*, 5, 271. doi: 10.1186/1756-3305-5-271
- Garin, J., & Eyles, D. E. (1958). Le traitement de la toxoplasmose expérimentale de la souris par la spiramycine. *Presse Medicale*, 66(42), 957-958.
- Gras L., Wallon M., & Pollak A. (2005). Association between prenatal treatment and clinical manifestation of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 european centres. *Acta Paediatrica*, 94, 1921-1931.
- Jones, J. L., Kruszon-Moran, D., Elder, S., Rivera, H. N., Press, C., Montoya, J. G., & McQuillan, G. M. (2018). *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 2011-2014. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 98(2), 551-557.

- Jones, J. L., Kruszon-Moran, D., Wilson, M., McQuillan, G., Navin, T., & McAuley, J. B. (2001). *Toxoplasma gondii* Infection in the United States: Seroprevalence and Risk Factors. *American Journal of Epidemiology*, 154(4), 357-365. doi: 10.1093/aje/154.4.357
- Kasper LH. (1998). Toxoplasma infection. In M.-H. C. Inc (Ed.), *Harrison's principles of internal medicine*. (pp. 1197-1202). New York.
- Khan, K., & Khan, W. (2018). Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitology International*, 67(6), 715-721. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2018.07.004>
- Kim K. (2004). Role of proteases in host cell invasion by *Toxoplasma gondii* and other Apicomplexa. *Acta Trop*, 91(1), 69-81.
- Kravetz, J. D., & Federman, D. G. (Writers). (2005). Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: Knowledge of risk factors [Article], *Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology*: Hindawi Publishing Corporation.
- Lebrun, M., Carruthers, V. B., & Cesbron-Delauw, M.-F. (2020). Chapter 14 - Toxoplasma secretory proteins and their roles in parasite cell cycle and infection. In L. M. Weiss & K. Kim (Eds.), *Toxoplasma gondii (Third Edition)* (pp. 607-704): Academic Press.
- Liu, Q., Singla, L., & Zhou, H. (2012). Vaccines against *Toxoplasma gondii*: status, challenges and future directions. *Hum Vacc Immunother*, 8(1), 1305-1308.
- Logar, J., Petrovec, M., Novak-Antolic, Z., Premru-Srsen, T., Cizman, M., Arnez, M., & Kraut, A. (Writers). (2002). Prevention of Congenital Toxoplasmosis in Slovenia by Serological Screening of Pregnant Women [Article], *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*: Taylor & Francis Ltd.
- López-Castillo C., Díaz-Ramírez J., & Gómez-Marín J. (2005). Factores de Riesgo en mujeres embarazadas, infectadas por *Toxoplasma gondii* en Armenia Colombia. *Rev. Salud pública*, 7(2), 180-190.
- Martín-Hernández I., & García-Izquierdo S. (2003). Toxoplasmosis en el hombre. *Bioquímica*, 28(3), 19-27.
- Martín-Hernández I., & S., G.-I. (2003). Toxoplasmosis: infección oportunista en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Biomed*, 14, 101-111.
- Masur H. (1994). Toxoplasmosis. In Interamericana. (Ed.), *Cecil Tratado de Medicina Interna*. (Vol. 2, pp. 2310-2314). Mexico.
- McCabe R., Brooks R., Dorfman R., & J., R. (1987). Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis*, 9, 754-774.
- Moncada, P., & Montoya, J. (2012). Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10, 815-828.
- Montoya JG. (2002). Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases* (185), 73-82.
- Montoya JG., Kovacs J., & Remington JS. (2005). *Toxoplasma gondii*. In E. C. Livingstone (Ed.), *Mandel, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. (6th ed., pp. 3170-3197). Philadelphia.
- Montoya JG., & Liesenfeld O. (2004). Toxoplasmosis. *Lancet*, 363, 1965-1976. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X
- Muñoz-Hernández S., & Mondragón-Flores R. (2009). *Toxoplasma gondii*, un patógeno asesino re-emergente. *REB*, 28(2), 52-58.
- Muñoz-Zanzi C., Tamayo R., Balboa J., & Hill D. (2012). Detection of Oocyst-Associated Toxoplasmosis in Swine from Southern Chile. *Zoonoses and Public Health*, 59, 389-392.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2016). *Medical microbiology* (Elsevier Ed. 8 ed.): Elsevier Health Sciences.
- Patrón S. A., Mondragón M., González S., Ambrosio J. R., Guerrero B. A. L., & Mondragón R. (2005). Identification and purification of actin from the subpellicular network of *Toxoplasma gondii* tachyzoites. *Int J Parasitol*, 35, 883-894.
- Que X., Ngo H., Lawton J., Gray M., & Liu Q. (2002). The cathepsin B of *Toxoplasma gondii*, toxopain-1, is critical for parasite invasion and rhoptry protein processing. *J Biol Chem*, 277(28), 25791-25797.

- Remington J., Mcleod R., & Thulliez P. (2006). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infants* (W. Saunders Ed. 6 ed.). Philadelphia.
- Rivera-Fernández N., & Mondragón-Flores R. (2010). Cistogenesis de *Toxoplasma gondii*. *REB*, 29(1), 13-18.
- Robert-Gangneux, F., & Darde, M. (2012). Epidemiology of and Diagnosis Strategies for Toxoplasmosis *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 264-296.
- Rodriguez J. B., & Szajnman S. H. (2012). New antibacterials for the treatment of toxoplasmosis; a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 22(3), 311-333.
- Romero T., Bermudez M., Dosil P., Mantiel M., & Ruíz A. (1995). Estudio comparativo entre los métodos de hemaglutinación indirecta e inmunoanálisis enzimática en el diagnóstico de la toxoplasmosis. *Kasmera*, 23, 69-88.
- Rosso F., Agudelo A., Isaza A., & Montoya J. (2007). Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. *Colombia Medica*, 38, 316-337.
- Sabin, A. B., & Warren, J. (1942). Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by an intracellular protozoon (*Toxoplasma*). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 51(1), 19-23.
- Sibley L. D., Krahenbuhl J., Adams M., & Weidner E. (1986). *Toxoplasma* modify macrophages phagosomes by secretion of a vesicular network rich in surface proteins. *J Cell Biol*, 103, 867-874.
- Song, K.-J., Shin, J.-C., Shin, H.-J., & Nam, H.-W. (2005). Seroprevalence of toxoplasmosis in Korean pregnant women. *The Korean journal of parasitology*, 43(2), 69-71. doi: 10.3347/kjp.2005.43.2.69
- Sroka, S., Bartelheime, r. N., Winter, A., Heukelbach, J., Ariza, L., Ribeiro, H., . . . Liesenfeld, O. (2010). Prevalence and risk factors of toxoplasmosis among pregnant women in Fortaleza, Northeastern Brazil. *Am j Trop Med Hyg* (83), 528-533.
- Sullivan WJ Jr., & Jeffers V. (2012). Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency. *FEMS Microbiol*, 36(3), 717-733.
- Sun X., Lu H., Jia B., Chang Z., Peng S., Yin J., . . . Jiang N. (2013). A comparative study of *Toxoplasma gondii* seroprevalence in three healthy Chinese populations detected using native and recombinant antigens. *Parasites & Vectors*, 6, 241.
- Thiebaut, R., Leproust, S., Chene, G., & Gilbert, R. (2007). Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 369(9556), 115-122. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60072-5
- Torgerson P, M. P. (2013). The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ* (91), 501-508.
- Tourdjman, M., Tchéandjieu, C., De Valk, H., Goulet, V., & Le Strat, Y. (2015). Toxoplasmosis chez les femmes enceintes en France: évolution de la séroprévalence et des facteurs associés entre 1995 et 2010, à partir des Enquêtes nationales périnatales. English translation: Toxoplasmosis among pregnant women in France: trends in seroprevalence and associated factors between 1995 and 2010. *Bull Epidemiol Hebd*, 264-272.
- Waltman W. D., Dreesen D. W., Prickett M.D., Blue J.L., & Oliver D.C. (1984). Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of toxoplasmosis in swine: Interpreting assay results and comparing with other serologic tests. *Am. J. Vet. Res.*, 45, 1719-1725.
- Walle F., Kebede N., Tsegaye A., & Kassa T. (2013). Seroprevalence and risk factors for Toxoplasmosis in HIV infected and non-infected individuals in Bahir Dar, Northwest Ethiopia. *Parasites & Vectors*, 6(15).
- Zahra A, S. F., Amene K, Hadi M, Seyyed J, Seyyed T., (2016). Cloning, expression and immunoreactivity of recombinant *Toxoplasma gondii* GRA5 protein. *Iranian Journal of Microbiology*, 8(5), 331-337.

Cuerpo académico UJE-CA-125 Bacteriología Médica Diagnóstica y Salud Pública
LGAC: Factores de virulencia y drogasensibilidad de las enfermedades infecciosas y Salud Pública

Nombre proyecto	Investigador responsable	
Perfil microbiológico de úlceras de pie diabético y actividad antimicrobiana	<div data-bbox="841 655 1084 680" data-label="Text"> <p align="center">Aurora Martínez Romero</p> </div> <div data-bbox="1198 583 1474 751" data-label="Image"> </div>	
Identificación de fuentes de contaminación, una estrategia de saneamiento básico en la prevención de brucelosis humana		
Evaluación del efecto inhibitor y potenciador del plasma rico en plaquetas ante fármacos en microorganismos nosocomiales y su correlación con resistencia a fármacos		
Aplicación del árbol de neem en agricultura, industria, medicina y ambiente: una revisión.		
Diagnóstico de brucelosis caprina por serología y PCR múltiple		
Aislamiento de Mycobacterium abscessus en un paciente con afección cutánea		
Asociación entre el fenotipo del sistema sanguíneo ABO y leucemias	<div data-bbox="833 1297 1092 1323" data-label="Text"> <p align="center">José de Jesús Alba Romero</p> </div> <div data-bbox="1203 1108 1474 1260" data-label="Image"> </div> <div data-bbox="1203 1381 1474 1497" data-label="Image"> </div>	
Análisis de los factores de crecimiento y su efecto inhibitor en microorganismos de importancia clínica		
Aislamiento e identificación de Aeromonas productoras de biopelícula en peces del río Nazas		
Aislamiento e identificación de microorganismos nosocomiales más frecuentes y análisis de sus factores de virulencia		
Análisis de expresión de los genes que codifican para bombas de expulsión y su correlación con resistencia a fármacos de primera y segunda línea por el método de azul de alamar en cepas de micobacterias		
Análisis de los genes lasI/lasR y rhlI/rhlR como reguladores de transcripción de los factores de virulencia dependientes del Quorum sensing y su correlación a fármacos en cepas de Pseudomana aeruginosa aislada de pacientes hospitalizados		
Evaluación de los métodos para el diagnóstico de salmonelosis por ELISA y aglutinación en pacientes crónicamente expuestos	<div data-bbox="824 1654 1101 1680" data-label="Text"> <p align="center">Sandra Hernández González</p> </div> <div data-bbox="1219 1682 1458 1833" data-label="Image"> </div>	
Determinación de Plomo (Pb) y Arsénico (As) en cápsulas de gelatina dura y blanda para uso farmacéutico		

Problema de bioquímica

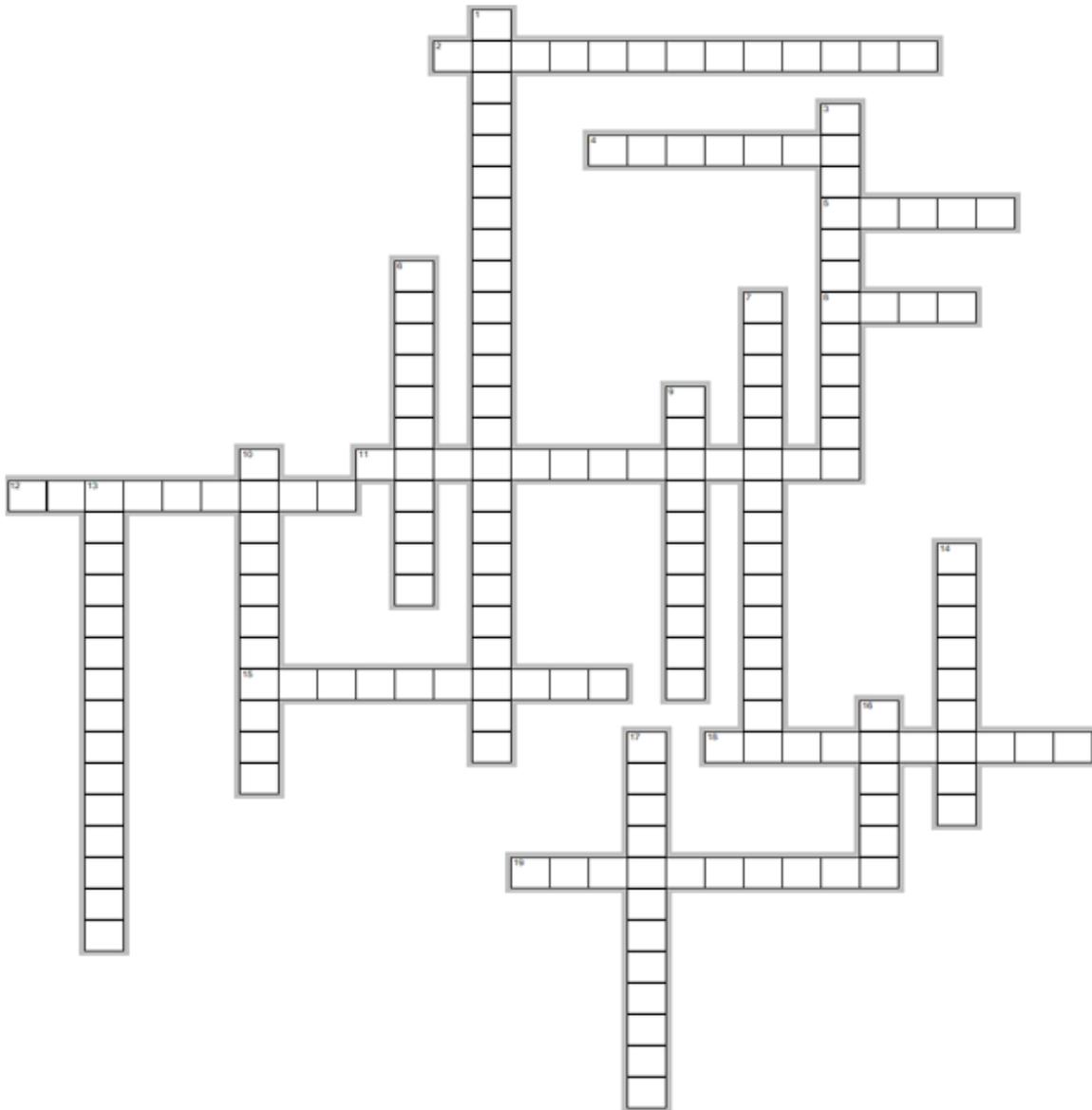
¹ Sierra Campos Erick y ¹Valdez Solana Mónica Andrea

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

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

Una solución de proteína (0.3 mL) fue diluida con 0.9 mL de agua. A 0.5 mL de esta solución diluida, se le adicionaron 4.5 mL de reactivo de Biuret y se incubo hasta el desarrollo de color. La absorbancia de la mezcla a 540 nm fue de 0.18 en un tubo de ensayo de 1 cm de diámetro. Una solución estándar (0.5 mL, que contiene 4 mg de proteína/mL) más 4.5 mL del reactivo de Biuret dan una absorbancia de 0.12 en el tubo de ensayo del mismo tamaño. Calcule la concentración de proteína en la solución desconocida no diluida.

Crucigrama de virología



Wikipedia

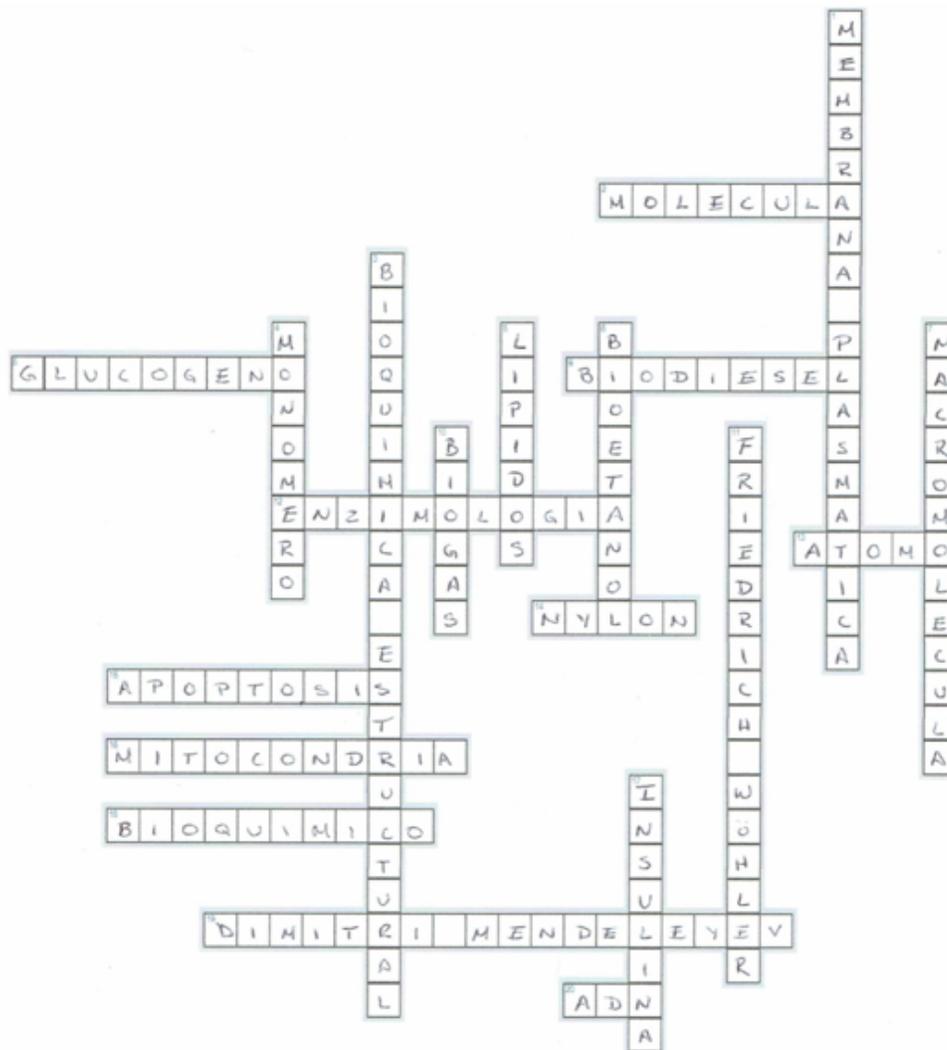
Verticales

2. Agente viral que se origina de las membranas intracelulares
4. Hallazgo encontrado en la momia de Ramsés V en el siglo XII a. C.
5. En latín significa veneno
8. Citocina principal que se produce durante la infección viral por la célula presentadora de antígeno
11. Agente que se origina de la membrana nuclear
12. componente de la cápside construido de varias moléculas proteicas idénticas
15. Familia que presenta una doble cadena de RNA
18. Observó enfermedades en plantas en las que el agente causal no logró ser aislado
19. Inmunomodulador durante la respuesta inmune a infección por virus y activa células NK

Horizontales

1. Descrita en piedra durante la 18^{ava} dinastía egipcia
3. Familia que presenta un único filamento de ADN.
6. Desarrollo la vacuna contra la fiebre amarilla
7. Fase inicial en la que ocurre la desnudación, liberación y replicación de las partículas virales
9. Desarrollo la microscopía electrónica cristalográfica que permitió ver la interacción entre el material genético y las proteínas
10. Identificó los virus inductores de tumores
13. agente que se origina de la membrana celular
14. Etapa en la que se da la interacción de receptor - antireceptor
16. Se denomina a la partícula viral completa o infectante
17. virus específicos de las bacterias

Respuesta al Crucigrama del número anterior



Horizontales

2. Conjunto organizado e interrelacionado de átomos de diversa naturaleza, ya sea de un mismo elemento químico o de elementos diferentes que dan un conjunto estable.
8. Macromolécula que almacena energía en las células de los mamíferos
9. Obtenido por la transesterificación de los lípidos en ésteres
12. Estudia la actividad catalítica de las enzimas
13. Unidad más pequeña e indivisible que constituye la materia
14. fibra sintética derivada del petróleo
15. Mecanismo de autodestrucción celular que permite al cuerpo controlar el desarrollo y crecimiento de las células
16. Organelo citoplásmico capaz de producir ATP y almacenar iones, moléculas de agua y proteínas
18. Estudioso de la química de la vida, lleva a cabo experimentación en materia médica, farmacológica, toxicológica, tecnología alimentaria, higiene y seguridad
19. Realizó la primera clasificación de los elementos periódicos en 1869
20. Macromolécula que almacena la información genética de una célula

Verticales

1. Delimitación, administración, preservación y comunicación son funciones de:
3. Se especializa en la arquitectura molecular de las sustancias orgánicas y macromoléculas biológicas
4. Unidad más pequeña que conforma a las macromoléculas
5. Macromoléculas que tienen función estructural
6. Se obtiene por la fermentación de monosacáridos no cristalizables o por la hidrólisis de polímeros de carbohidratos por las levaduras. Requiere de tres etapas: fermentación, destilación y deshidratación
7. Término acuñado por Hermann Staudinger en 1920. Sinónimo de polímero
10. Mezcla de gases que se descomponen de la materia orgánica por acción bacteriana
11. Publicó un artículo sobre la síntesis de la urea, demostrando que los compuestos orgánicos pueden producirse artificialmente
17. Proteína que tiene un mecanismo de acción sobre otros tejidos para el control de la glucosa en sangre

Explica cómo está constituido y cómo funciona un electrodo para la medición de pH.

Desde el punto de vista electroquímico el electrodo conduce electricidad en un circuito que se forma mediante dos electrodos donde se establece una diferencia de potencial y los cuales están unidos por una solución electrolítica. En la figura 1 se muestran los componentes de un electrodo *pH*.

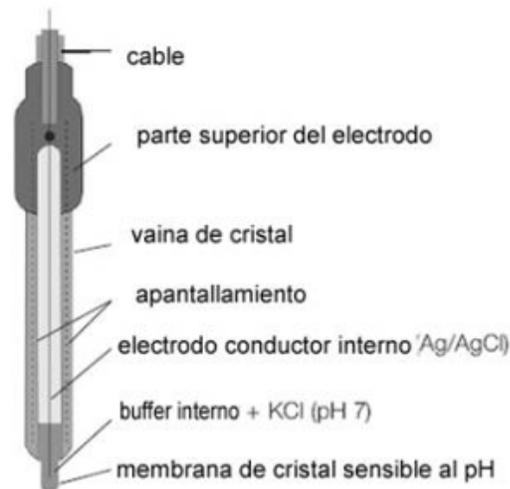


Fig. 1.- Esquema de un electrodo para medición de pH. La membrana sensible a pH es de una formulación especial ya que es polarizable, es decir, permite la conducción de cargas eléctricas porque contiene óxido de litio, óxido de sílice y óxido de calcio. La vaina de cristal es de vidrio común, por lo cual no conduce cargas eléctricas.

Funcionamiento.

La estructura del vidrio es tal que permite el intercambio de iones litio por iones de hidrógeno en solución acuosa, de modo que se forma una capa (fina) hidratada en la región base de la membrana sensible. De este modo, se crea un potencial (del orden milivolts) a través de la interface creada entre el vidrio (en el "seno" del vidrio) y la solución acuosa. El voltaje creado hacia el interior del bulbo es constante porque se mantiene su pH constante (mediante una solución buffer de pH 7 usualmente de KCl 1M pH 7.0) de modo que la diferencia de potencial depende sólo del pH del medio externo. La incorporación de un alambre (usualmente de Ag/AgCl) permite conducir este potencial hasta un amplificador.

El potenciómetro determina el pH midiendo el potencial generado (en milivolts) por el electrodo de plata o platino y lo compara contra un electrodo de referencia, que genera un potencial constante e independiente del pH. El electrodo de referencia que se utiliza comúnmente es el de calomel. Ambos electrodos (Ag/AgCl y calomel), están embebidos en una solución saturada de KCl que actúa como puente salino para permitir el paso de los milivolts generados hacia al circuito de medición. En la práctica industrial se utilizan los electrodos de referencia y de pH por separado porque permite señales más confiables y procedimientos de mantención que, en ciertos casos, resultan más controlables y de menor costo.



La Universidad Juárez del Estado de Durango Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio

a través de la
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Convoca

A todas las personas interesadas, egresadas de las carreras de Químico Farmacéutico Biólogo, Ingeniero Químico en Alimentos, Medicina, Biología, Ingeniería Química, Ingeniería Bioquímica, Agronomía, Ecología, Biotecnología entre otras áreas afines; que tengan conocimientos en el área de química, biología y estadística, destreza en el manejo de instrumental de laboratorio, habilidades orales escritas (En español e inglés) y habilidades en el uso de herramientas informáticas, que tengan iniciativa así como, interés en la investigación, creatividad, disciplina y con visión holística, para participar en el proceso de admisión y ser candidato a la:

Maestría en Ciencias Químicas

Líneas de Investigación:

- ✓ Desarrollo e Innovación de los Alimentos
- ✓ Bases Bioquímicas y Moleculares de la Salud Ambiental

Opciones terminales:

- ✓ Ciencia y Tecnología de los Alimentos
- ✓ Ciencias Bioquímicas

Fechas importantes

Venta de fichas: Del 18 de febrero al 10 de abril

1ª Etapa:

- Fecha límite para entrega de solicitudes y papelería: 12 de abril

2ª Etapa:

- Curso propedéutico el 29 de abril al 19 de junio
- Evaluación Psicométrica:
 - ✓ Entrevista: 13 – 17 de mayo
 - ✓ Examen psicométrico: 3 de junio
- Examen de conocimientos: 15 de abril
- EXANI III el 08 de junio

3ª Etapa:

- Presentación de proyecto, trabajo de tesis o artículo
- Entrevista con comité de selección: 20 y 21 de junio
- Publicación de resultados el 3 de julio
- Inscripciones nuevo ingreso: 5 de agosto
- Plática de inducción: 5 de agosto 2019
- **Inicio de clases el 12 de agosto 2019**

*Padrón Nacional
de Posgrados
de Calidad*



Requisitos para ficha.

- Copia de acta de nacimiento con formato nuevo
- Copia del certificado de licenciatura o constancia de estudios con calificaciones y promedio mínimo de ocho
- Copia notariada de título o acta de examen profesional
- CV con documentos probatorios
- 2 fotografías tamaño credencial
- CURP
- RFC
- Credencial de elector IFE o INE
- 2 cartas de recomendación de investigadores consolidados
- Recibo de pago de ficha

Mayores informes:

Dra. Concepción García Luján

posgradofcggp@ujed.mx

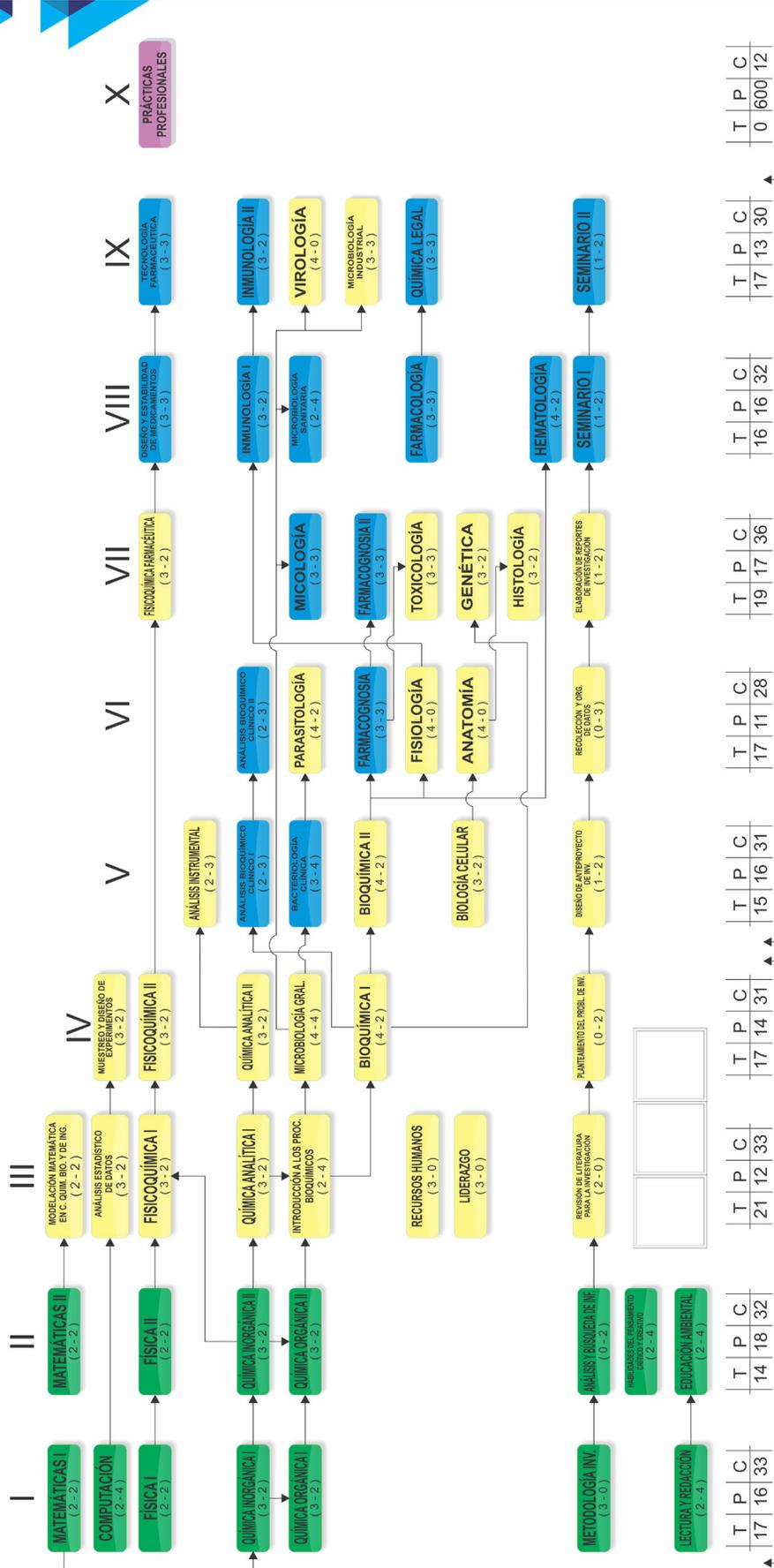
Tel: (871) 7158810 ext. 118 y 131

Pág. Web: www.fcggp.ujed.mx



QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

MAPA CURRICULAR



FORMACIÓN INTEGRAL

ÁREA BÁSICA
 ÁREA DISCIPLINAR
 EJERCICIO PROFESIONAL
 OPTATIVAS
 EJE TRANSVERSAL

ACTIVIDADES DE VINCULACIÓN: **8 CREDITOS.**
 SERVICIO SOCIAL: **10 CREDITOS.**
 PRACTICAS PROF: **12 CREDITOS**
 EXP RECP: **4 CREDITOS**



REMDIS (fcqgp.ujed.mx)

ISSN: 2594-1445

Publicación Semestral de Investigación Científica en
Ciencias Alimentarias y de Salud.

Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio
Universidad Juárez del Estado de Durango

www.ujed.mx

Artículo 123 S/N Col. Filadelfia, Gómez Palacio, Durango,
México CP 35010

Telefono (871) 715 8810 FAX (871) 715 2964

e-mail: editorremdis@gmail.com