REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio, UJED

Volumen 2
Número 18
Octubre 2023
ISSN: 2594-1445

UJED Universidad Juárez del Estado de Durango

INGENIERÍA QUÍMICA EN ALIMENTOS

MAPA CURRICULAR

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UJED

I

- MATEMÁTICAS I (2 - 2)
- COMPUTACIÓN (2 - 4)
- FÍSICA I (2 - 2)
- QUÍMICA INORGÁNICA I (3 - 2)
- QUÍMICA ORGÁNICA I (3 - 2)
- METODOLOGÍA INV. (3 - 0)
- LECTURA Y REDACCIÓN (2 - 4)

II

- MATEMÁTICAS II (2 - 2)
- FÍSICA II (2 - 2)
- QUÍMICA INORGÁNICA II (3 - 2)
- QUÍMICA ORGÁNICA II (3 - 2)
- ANÁLISIS Y BÚSQUEDA DE INF. (0 - 2)
- HABILIDADES DEL PENSAMIENTO CRÍTICO Y CREATIVO (2 - 4)
- EDUCACIÓN AMBIENTAL (2 - 4)

III

- MODELACIÓN MATEMÁTICA EN C. QUIM. BIO. Y DE ING. (2 - 2)
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS (3 - 2)
- FISICOQUÍMICA I (3 - 2)
- QUÍMICA ANALÍTICA I (3 - 2)
- INTRODUCCIÓN A LOS PROC. BIOQUÍMICOS (2 - 4)
- RECURSOS HUMANOS (3 - 0)
- LIDERAZGO (3 - 0)
- REVISIÓN DE LITERATURA PARA LA INVESTIGACIÓN (2 - 0)

IV

- MUESTREO Y DISEÑO DE EXPERIMENTOS (3 - 2)
- FISICOQUÍMICA II (3 - 2)
- QUÍMICA ANALÍTICA II (3 - 2)
- MICROBIOLOGÍA GRAL. (4 - 4)
- BIOQUÍMICA I (4 - 2)
- PLANTEAMIENTO DEL PROBL. DE INV. (0 - 2)

V

- ANÁLISIS INSTRUMENTAL (3 - 2)
- TOXICOLOGÍA DE ALIMENTOS (3 - 2)
- TERMODINÁMICA QUÍMICA (4 - 0)
- MICROBIOLOGÍA DE ALIMENTOS (3 - 4)
- ING. DE PROC. ALIMENTARIOS I (3 - 2)
- BALANCE DE MATERIA Y ENERGÍA (3 - 2)
- BIOQUÍMICA DE ALIMENTOS I (3 - 2)
- DISEÑO DE ANTEPROYECTO DE INV. (1 - 2)

VI

- FENÓMENOS DE TRANSPORTE (3 - 2)
- ING. DE PROC. ALIMENTARIOS II (3 - 2)
- PROP. FISICOQUÍMICAS DE LOS ALIMENTOS (3 - 2)
- NUTRICIÓN (4 - 0)
- BIOQUÍMICA DE ALIMENTOS II (3 - 2)
- ADMIN. DE EMPRESAS ALIMENTARIAS (4 - 0)
- RECOLECCIÓN Y ORG. DE DATOS (0 - 3)

VII

- ASEGURAMIENTO DE CALIDAD I (3 - 2)
- INSTRUMENTACIÓN Y CONTROL (2 - 2)
- ING. DE PROC. ALIMENTARIOS III (3 - 2)
- PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS I (3 - 3)
- PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS II (3 - 3)
- ANÁLISIS DE ALIMENTOS (3 - 2)
- ELABORACIÓN DE REPORTES DE INVESTIGACIÓN (1 - 2)

VIII

- ASEGURAMIENTO DE CALIDAD II (3 - 2)
- ING. DE PROC. ALIMENTARIOS IV (3 - 2)
- PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS III (3 - 3)
- PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS IV (3 - 3)
- SEMINARIO I (1 - 2)

IX

- DESARROLLO DE EMPRENDEDORES (2 - 2)
- DISEÑO Y EVALUACIÓN DE PROYECTOS (3 - 2)
- OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS (5 - 0)
- PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS V (3 - 3)
- ENVASES Y ALMACENAMIENTO DE ALIMENTOS (2 - 2)
- SEMINARIO II (1 - 2)

X

- PRÁCTICAS PROFESIONALES

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
T	16	14	21	17	26	20	18	13	16	0
P	16	18	12	14	16	11	16	12	11	600
C	33	32	33	31	42	31	34	25	27	12

2 OPTATIVAS DE CARRERA DE I A IV — T 6, P 0, C 6

2 OPTATIVAS DE CARRERA DE V A IX — T 6, P 0, C 6

FORMACIÓN INTEGRAL

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

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

REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

CINTILLO LEGAL

Revista Mexicana de Industria y Salud, año 10 No. 18 (mayo - octubre), es una publicación semestral editada por la Universidad Juárez del Estado de Durango a través de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio ubicada en Av. Artículo 123 S/N Colonia Filadelfia Gómez Palacio, Durango. C.P. 35010. Tel (871) 715 8810 ext. 118, www.fcqgp.ujed.mx/remdis, editorremdis@gmail.com, simposiumfcqujed@gmail.com.

Editor responsable: M. C. Mónica Andrea Valdez Solana. Reserva de derechos al uso exclusivo (en trámite), ISSN 2594-1445, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número: Lic. Luis Antonio Montoya Jáquez, Departamento de edición y diseño 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 mayo de 2023.

Consejo Editorial

Juan Pablo Pardo Vázquez
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

Oscar Flores Herrera
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

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

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

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

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

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

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

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

Director editorial
Mónica Andrea Valdez Solana

Asistencia editorial
Francisco Carlos López Márquez
Erick Sierra Campos

Editor
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 v

BIOQUÍMICA 01

En las plantas podría estar la clave para evitar lametástasis 2
Gallardo-Pérez Juan Carlos, Robledo-Cadena Diana Xochiquetzal, Marín-Hernández Álvaro

Ladrillos en Movimiento: Comprende la Cinética Química con Lego 11
Juárez Castañeda Francisco Javier, Valdez Solana Mónica Andrea, Sierra Campos Erick

ALIMENTOS 19

Contenido proteico, calórico y nivel de agrado de una barra energética de avena (***Avena sativa***), adicionada con proteína aislada de chícharo (***Pisum sativum***) 20
López-Jiménez M. C, Enríquez-Mireles M, Peralta-Caballero A. A, Olivas-Calderón E. H, Rodríguez-González V. M.

QUÍMICA FARMACÉUTICA Y CLÍNICA 28

Control de calidad y caracterización de principios activos de suplemento herbario con extracto de ***Silybum marianum*** mediante Cromatografía Líquida de alta resolución con detector de fluorescencia 29
Valdez-Solana Mónica A, Salazar-Núñez Edgar E., Avitia-Domínguez Claudia, Tellez-Valencia Alfredo, García-Luján Concepción, Meza-Velázquez Jorge A, Sierra-Campos Erick.

CIENCIAS BIOMÉDICAS 41

Detección de variantes de SARS-CoV-2 circulantes en el Estado de Durango mediante secuenciación completa del genoma 42
Valenzuela-Garcia Luz I., Ramos-Rosales Daniel F., Salas-Leal Alma C., Barraza-Salas Marcelo, Urtiz-Estrada Norma, Santacruz-Hernández Israel, Ayala-García Víctor M.

Factores de riesgo de las enfermedades neurodegenerativas para pacientes del Centro de Alzheimer de La Laguna A.C., México 52
Martínez-Romero Aurora, Cervantes-Flores Maribel, Alba-Romero José de Jesús, Domínguez-Moreira Eduardo, Ramírez-Moreira Carlos Alberto.

Ingesta usual de nutrientes mediante registros dietéticos en alumnos de la Facultad de Ciencias de la Salud. Un estudio Transversal 61
Muñoz-Yañez, Claudia., Guangorena-Gómez, Janeth Oliva.

Ingesta usual de nutrientes mediante registros dietéticos en alumnos de la Facultad de Ciencias de la Salud. Un estudio Transversal 71
Muñoz-Yañez, Claudia., Guangorena-Gómez, Janeth Oliva.

Comunidades bacterianas intracelulares y su asociación con la presencia de biopelícula en agar Rojo Congo, como pronóstico de infecciones crónicas de tracto urinario 74
Alba-Romero J.J., Calleros-Ricón E.Y., García Lujan C., Sánchez-Arellano J.I., Castro-Felix A.R., Martínez-Romero A.

MICROBIOLOGÍA 82

Actividad antifúngica de los extractos vegetales de ***Prosopis*** spp. ante especies de ***Candida*** spp 83
Esquivel-Morales Daniela, Favela-Hernández Juan Manuel de Jesús, Alba- Romero José de Jesús, Avalos-Soto Joaquín, Téllez-López Miguel Ángel, González- Yáñez María Guadalupe Ernestina, García-Luján Concepción

Actividad bactericida de los extractos etanólicos de ***Argemone mexicana*** (chicalote) en cepas causantes de Infecciones intrahospitalarias aisladas de un Sanatorio Privado por el método de Alamar Azul 88
Alba-Romero J.J., Alba-Romero D.L., Caldera-Salazar C.R., De Santiago López G. P., Martínez-Romero A.

Actividad antifúngica del aceite esencial de ***Syzygium aromaticum*** ante especies de ***Candida*** spp 94
Pérez-Alvarado D.E., González-Yáñez M.G.E., Favela-Hernández J.M.J., Avalos-Soto J., Téllez-López M.A., García-Luján C.

Editorial

Derecho del voto de las mujeres en México

El 17 de octubre de 1953, es una fecha importante que marca un antes y un después en los derechos al voto para la mujer en México. En esta fecha el entonces presidente de México Lic. Adolfo Ruíz Cortines publicó en el Diario Oficial de la Federación un decreto donde anunciaba la promulgación de las reformas a los artículos 34 y 115, fracción I, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, otorgando a las mujeres el derecho a votar y ser votadas en todo tipo de elecciones.

Este sufragio femenino no fue fácil de obtener e involucró una larga lucha de miles de mujeres que, desde el año de 1821, solicitaron no solo ser reconocidas como ciudadanas sino también a ejercer su derecho al voto, marcando un paso definitivo en la democracia en México.

Es así como el 4 de julio de 1954 Aurora Jiménez de Palacios se convierte en la primera mujer en ocupar un cargo político como diputada federal y en las elecciones del 3 de julio de 1955 las mujeres mexicanas acuden por primera vez a emitir su voto para elegir diputados federales.

En el año de 1979 Griselda Álvarez Ponce de León, se convierte en la primera mujer electa gobernadora del estado de Colima, representando una de las nueve mujeres en ser gobernadoras en la historia de México. Hasta el año de 2018, las entidades gobernadas por mujeres habían sido Tlaxcala, Colima, Yucatán, Zacatecas, Sonora, Puebla y Ciudad de México.

Con el objetivo de alcanzar la paridad de género en el año de 2014 el entonces presidente de México Lic. Enrique Peña Nieto realiza una modificación a la legislación electoral, para que se repartieran de manera equitativa entre hombres y mujeres las candidaturas a cargos de elección popular, por lo que, a partir del año 2021 hasta la fecha son nueve las mujeres a cargo de una gobernatura en el país. Los estados del país actualmente gobernados por una mujer son; Aguascalientes, Baja California, Campeche, Colima, Quintana Roo, Chihuahua, Guerrero, Tlaxcala y el Estado de México.

Muchas mujeres a lo largo de la historia han dejado una huella imborrable en dirigir y tomar decisiones importantes de las políticas públicas. El derecho a votar y ser votadas, fue un logro histórico; sin embargo, no se ha alcanzado a tener de manera equitativa los cargos políticos que ocupan las mujeres con respecto a los hombres, esto no solo se refleja en el país sino en todo el mundo.

El liderazgo y la participación de las mujeres tanto en la política como en otras áreas son fundamentales para el desarrollo de un país. Afortunadamente, esta idea ha permeado cada vez más en la sociedad, teniendo como resultado que, rumbo a las elecciones del 2024 para presidente del país, son mujeres las que encabezan la lista de posibles aspirantes.

Dra. Claudia Isela Avitia Domínguez

Profesora de Tiempo Completo

Facultad de Medicina y Nutrición, UJED

Universidad Juárez del Estado de Durango

Facultad de Ciencias Químicas
Gómez Palacio

MISIÓN

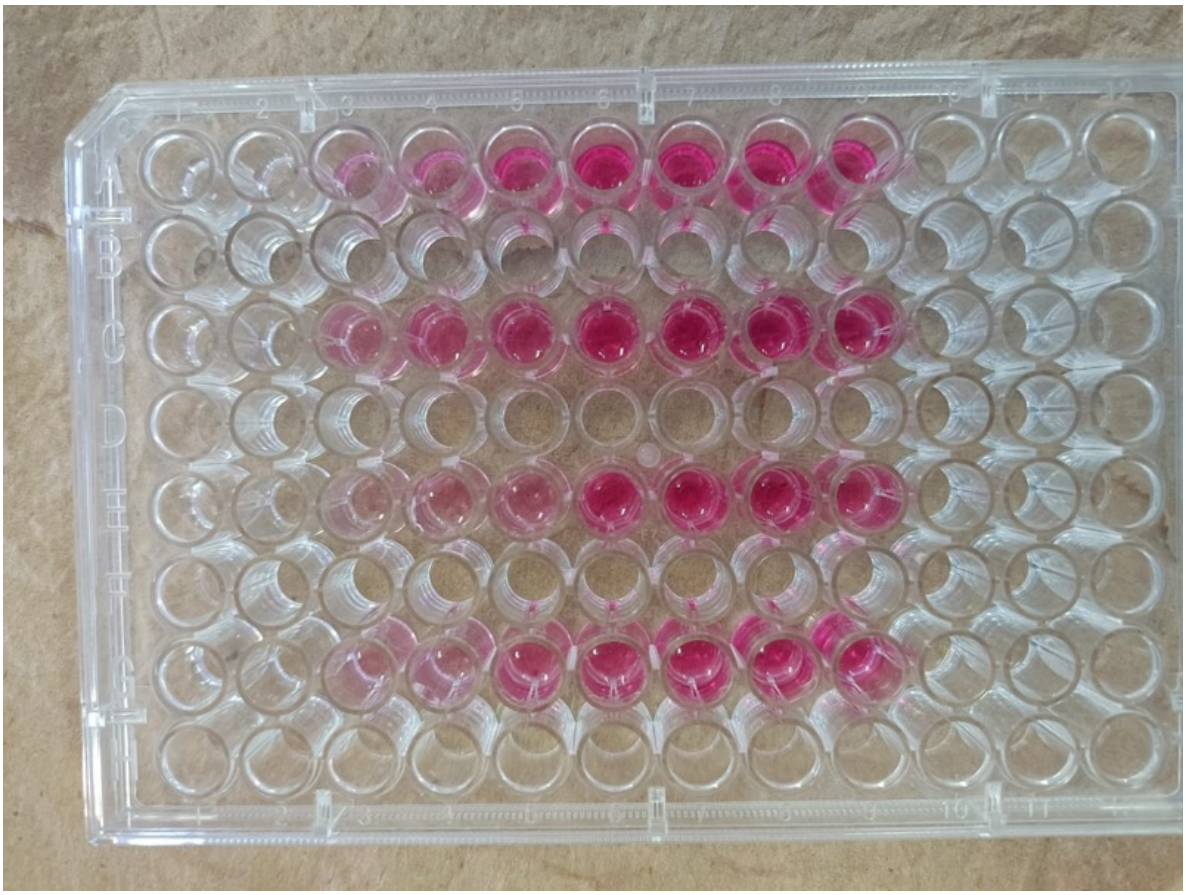
Formar personas competentes en el área de ciencias químicas, con sentido humano, científico y social que propicien el bienestar regional, estatal y nacional.

VISIÓN

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

BIOQUÍMICA

(Bioenergética, proteínas, metabolismo, productos bioactivos)



"No camines detrás de mí, puedo no guiarte. No andes delante de mí, puedo no seguirte. Simplemente camina a mi lado y sé mi amigo".
Albert Camus (1913-1960); novelista y dramaturgo francés, premio Nobel de Literatura.

En las plantas podría estar la clave para evitar la metástasis

Plants could be the key to avoiding metastasis

[1*]Gallardo-Pérez Juan Carlos, [2*]Robledo-Cadena Diana Xochiquetzal, [2]Marín-Hernández Álvaro

[1]Departamento de Fisiopatología Cardio-Renal, Instituto Nacional de Cardiología, Juan Badiano 1, Belisario Domínguez Secc. 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México.

[2]Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología, Juan Badiano 1, Belisario Domínguez Secc. 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México.

*Email: jcgallardo@ciencias.unam.mx , xochiquetzal@ciencias.unam.mx

RESUMEN:

La metástasis es la diseminación de las células cancerosas a través del cuerpo humano, e inicia porque las células troncales de cáncer (*cancer stem cells,* CSC) expresan proteínas que permiten su movilidad y resistencia a las terapias convencionales. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para evitar la metástasis, debe estar enfocado en eliminar a las CSC. El uso de los fitofármacos encontrados en diferentes plantas de consumo humano (o de uso ornamental) puede ser una estrategia terapéutica contra esta población y este artículo aborda este interesante tópico.

Palabras clave: Células troncales del cáncer, fitofármacos, blancos terapéuticos, sulforafano, eritrosa.

Abreviaturas: AMF, factor de movilidad, autocrino; CSC, células troncales del cáncer; HPI, hexosa fosfato isomerasa; SFN, Sulforafano.

ABSTRACT:

Metastasis is the spread of cancer cells throughout the human body, and it begins because cancer stem cells (CSCs) express proteins that allow their mobility and resistance to conventional therapies. Therefore, developing new therapeutic strategies to avoid metastasis must focus on eliminating CSCs. The use of phytopharmaceuticals found in different plants for human consumption (or for ornamental use) can be a therapeutic strategy against this population, and this article addresses this interesting topic.

Keywords: Cancer stem cells, phytodrugs, therapeutic targets, sulforaphane, erythrose.

Abbreviations: AMF, autocrine mobility factor; CSC, cancer stem cells; HPI, hexosephosphate isomerase; SFN, Sulforaphane.

INTRODUCCIÓN

Cáncer

El cáncer es la proliferación acelerada de células que van acumulado mutaciones y dejan de realizar procesos importantes para los tejidos u órganos del cuerpo. Mientras el cáncer se va expandiendo, se va desarrollando un microambiente en el cual coexisten diferentes tipos de células, por ejemplo: células del sistema inmune, fibroblastos provenientes de los vasos sanguíneos, y una subpoblación llamada células troncales del cáncer (CSC, por sus siglas en inglés, *cancer stem cells*) (Piñeiro etal al., 2019).

Células troncales del cáncer

Desde que se forma el tumor primario hasta la metástasis distante, existen células particulares, *maestras*, que se encargan de dirigir o de fomentar de principio a fin, el complejo *arte* de la metástasis. Estas son las llamadas células troncales del cáncer, cuyas características intrínsecas les permiten orquestar el camino del cáncer y son las que propician la recurrencia del mismo luego del tratamiento del tumor primario con la terapia convencional (Marzagalli et al., 2021).

Las CSC surgen de células troncales normales que se encuentran en nuestros tejidos. Su función parece muy sencilla, pero es fundamental para el correcto funcionamiento de todo el organismo. En un individuo adulto, cuando existe algún daño por radiación, infección, inflamación, etc., las células troncales normales se activan para reparar el daño, es decir, para sustituir a las células dañadas por nuevas células ya que tienen la capacidad de dividirse asimétricamente (al dividir se forman una célula no troncal, que no tiene la capacidad de autoreplicarse), y simétricamente (para generar otra célula troncal con sus mismas características) (Majumdar & Liu, 2020). Esto es importante porque una vez que la célula troncal normal repara el daño, deja de proliferar y todo vuelve a la normalidad. Sin embargo, en procesos crónicos de la inflamación (causada por infecciones, golpes, radiación,etc.) el daño es tan persistente que el microambiente genera mutaciones en los genes de proliferación de estas células troncales normales; por lo que no pueden dejar de proliferar, aunque ya se haya reparado el daño y comienzan a formar un tumor. Por eso se dice que el cáncer es una herida que jamás cierra. Por lo tanto, las células troncales normales se transforman en CSC, y tienen todas las características que el proceso de metástasis requiere (resistencia, movilidad, proliferación descontrolada, etc.) (Lee et al., 2019).

Cuando el cáncer primario es detectado y se requiere quimioterapia para erradicarlo, las CSC son las únicas células que sobreviven al tratamiento ya que tienen mecanismos para resistir a las drogas con las que son tratadas (Gallardo- Pérez et al., 2017). Es probable que luego de la quimioterapia se observe una disminución del tamaño del tumor maligno, incluso que se le diga al paciente que ya no tiene cáncer y este vuelva a su casa. Lo que hace esta terapia es eliminar a las células de cáncer que no son troncales, y evidenciar a las CSC. Después de cierto tiempo es probable, lamentablemente, que el paciente vuelva al hospital y le comenten que el tumor inicial ha crecido bastante (tuvo recurrencia o reincidencia) o que incluso ya se ha diseminado. Lo anterior es por la presencia de estas CSC, para las cuales, los tratamientos actuales son prácticamente ineficaces, por su inespecificidad, o a los efectos laterales que pueden producir (Desai et al., 2019; Yang et al., 2020). Aunque el tumor maligno es heterogéneo, las estrategias terapéuticas deben estar enfocadas a eliminar a las CSC, población causante de la resistencia, la recurrencia, metástasis y finalmente, de la muerte del individuo.

Fitofármacos: La nueva generación de antineoplásicos

En la actualidad, numerosas investigaciones se están llevando a cabo para tratar de eliminar las CSC y así contrarrestar el cáncer. Sin embargo, muchas de estas estrategias nuevamente caen en la falta de especificidad de la quimioterapia actual, debido a que se usan inhibidores de vías de señalización que parecen ser particulares de las CSC pero que: a) pueden ser compartidas con células de cáncerno troncales o incluso con células normales, b) pueden usarse a altas concentraciones lo que ocasiona que tenga efectos laterales no deseados para el paciente y entonces el remedio es más perjudicial que benéfico.

Para evitar lo anterior, es necesario que se empleen inhibidores de vías o de procesos particulares del inicio de la metástasis. Para ello se han propuesto compuestos de origen vegetal (fitofármacos) que se pueden encontrar en plantas que se consumen por la población humana y que no han mostrado toxicidad, pero si pueden estar dirigidos a eliminar a las CSC (Gallardo-Pérez et al., 2022). Este es el caso de algunos compuestos como la eritrosa que se encuentra en el ruibarbo, el sulforafano (brócoli y col) o el gigantol (algunas orquídeas de uso medicinal) entre muchos otros.

El caso de la HPI y la eritrosa

La proteína hexosa fosfato isomerasa (HPI) es uno de los posibles blancos susceptibles de ser inhibidos para disminuir la metástasis. Es una proteína multifuncional, ya que es parte de la glucólisis, catalizando en el citosol la formación de fructosa 6-fosfato a partir de glucosa 6-fosfato. Así mismo, actúa como una citocina denominada AMF (por sus siglas en inglés *autocrine motility factor*) que las células tumorales secretan y en estas células promueve la migración, proliferación y metástasis (Figura 1). Para que esto ocurra, la HPI/AMF interacciona con su receptor AMFR/gp78 que se encuentra en la membrana celular, lo que induce la activación de la cascada de señalización small Rho-like GTPase/Rac1/RhoA/JNK1/JNK2 promoviendo cambios en las fibras de actina que permiten la migración de la célula (Nakajima, & Raz., 2020). Adicionalmente, se activa la vía de señalización MAPK/PI3K/Akt que inducen la inactivación de las caspasas haciendo resistentes a la célula tumoral a la muerte celular por apoptosis (Nakajima, & Raz, 2020). Además, se promueve la activación de factores de transcripción que favorecen la expresión de proteínas que promueven la metástasis (**Figura 1**).

Al considerar que esta proteína es la encargada de hacer que las células tumorales hagan metástasis, su inhibición se ha propuesto como una estrategia terapéutica, sobre todo porque los niveles de HPI son elevados en las células troncales del cáncer (Gallardo et al., 2017). Entre los inhibidores que se han descrito se encuentran la eritrosa 4 fosfato (E4P) que ha sido el más potente *in vitro* ya que inhibe la migración de las células troncales del cáncer (Gallardo et al.,2017). Mientras que su análogo no fosforilado, la eritrosa, que también inhibe la migración, ha mostrado excelentes resultados en modelos animales al disminuir el crecimiento tumoral debido a que induce apoptosis e inhibe la invasión de otros tejidos. Además, el tratamiento de los animales con este compuesto no produce efectos adversos (Liu et al., 2022). Además, la eritrosa mostró sinergia con la temozolomida (la quimioterapia de primera línea en glioma) disminuyendo su dosis en casi 40% e induciendo más del 90% de muerte en células troncales de glioma (Gallardo-Pérez etal., 2023). Por lo anterior, la eritrosa que se encuentra en grandes cantidades en el tallo de la planta ruibarbo, podría proponerse como un posible agente terapéutico.

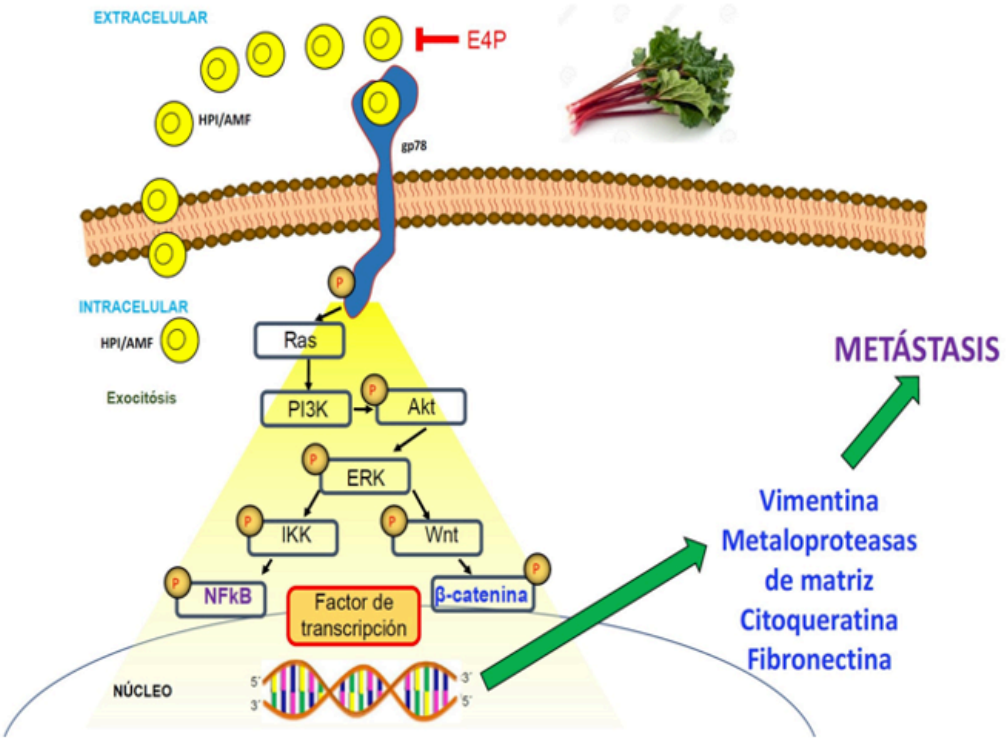


Figura 1. Vía de la HPI/AMF: HPI/AMF activa a su receptor el cual desencadena una cascada de señalización para inducir la metástasis. La eritrosa es un inhibidor de esta vía al bloquear la unión de la HPI/AMF a su receptor (Gallardo-Pérez etal 2017; Nakajima, & Raz, 2020).

Sulforafano inhibe el metabolismo energético

El sulforafano (SNF) es un isotiocianato que se encuentra en el brócoli y la col a concentraciones de 214-499 mg/g de peso seco (Campas-Baypoli estal., 2009). Se ha propuesto como antineoplásico ya que inhibe la proliferación celular tumoral e induce apoptosis a través de la metilación del ADN, la respuesta aumentada de varías vías de señalización de MAPK y NFκB y la degradación de proteínas estructurales importantes para la célula (α y β tubulina). A pesar de que en células tumorales se han caracterizado algunos de los efectos que tiene el SFN, se ha establecido que en las CSC tiene otros blancos, a menor concentración, lo que ocasionaría que fuera un compuesto que podría afectar principalmente a las CSC (Sestilli & Fimognari, 2015).

En las CSC de mama, el SFN disminuye el crecimiento tumoral debido a queapaga la vía de señalización WNT/ β-catenina (importante para la proliferación de las CSC y la resistencia de las mismas a las terapias antineoplásicas comunes). Además, cuando el SNF es combinado con fármacos anticancerosos, que son usados actualmente en la clínica (cisplatino, doxorrubicina, sorafenib, imatinib), se potencian los efectos antineoplásicos sobre el tumor y las CSC, ya que la combinación puede matar a más de un tipo de cáncer como: páncreas, próstata, leucemia y mama (Naujokat & Laufer, 2013).

Gallardo-Pérez y colaboradores (2023) determinaron que el SFN (administrado de manera individual) no tenía efecto sobre las CSC de glioma (cáncer cerebral), mientras que su línea parental no troncal fue sensible a este tratamiento. Interesantemente, cuando el SFN (Concentración nanomolar) fue combinado con Eritrosa (en concentraciones nanomolares, como referencia, la mayoría de los compuestos usados en la quimioterapia se usan a concentraciones en rango micromolar o incluso milimolar), la viabilidad de las CSC disminuyó más del 50% sin tener efecto en células sanas (células de cordón umbilical de humano). Como parte de los mecanismos por los que actúa el SFN, otros estudios han determinado que principalmente el SFN inhibe el metabolismo energético (glucólisis y fosforilación oxidativa) (Huang et al., 2022); sin embargo, no se descarta que esta alteración sea consecuencia del efecto del SFN sobre el conjunto de blancos que se han mencionado en esta sección (**Figura 2**).

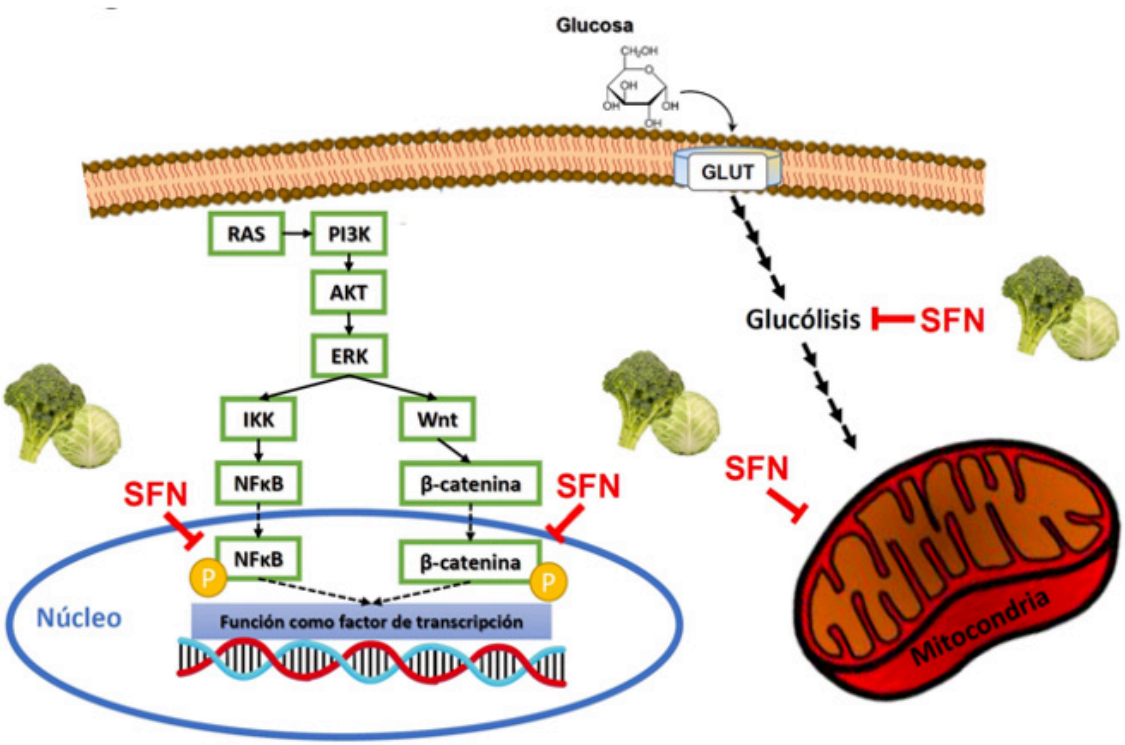


Figura 2. Diferentes blancos del SFN en las CSC. En letras rojas se indica las proteínas o vías que inhibe el SFN provocando muerte celular en las CSC (Naujokat & Laufer, 2013; Sestilli & Fimognari, 2015).

De la mesa a la medicina

La eritrosa y el SFN han sido de los compuestos mayormente estudiados en el área oncológica; sin embargo, estos fueron el parteaguas para el estudio de nuevas moléculas de origen vegetal (con uso alimentario u ornamental) que han mostrado actividad antineoplásica en estudios in vitro (ver tabla 1 y referencias para estrategias de purificación de los compuestos y dosis usadas). A pesar de que su estudio apenas inicia, el avance de la ciencia ha crecido tan rápido que de algunos compuestos ya se conocen información sobre sus blancos y posibles mecanismos involucrados; por ejemplo, el gigantol.

El gigantol es un compuesto de bibencilo que se encuentra en orquídeas (a una concentración de 7.2 mg/Kg de peso húmedo) de uso medicinal en Asia (Won etal., 2006). Se ha demostrado que posee propiedades antiinflamatorias y antineoplásicas sin efectos tóxicos en células sanas (Chanvorachote, 2014). Se ha determinado que este efecto se debe a una disminución en proteínas involucradas en la proliferación (Ki-67), proceso apoptótico (Bcl-2) y vías de señalización importantes para la sobrevivencia celular (Wnt/βcatenina, PI3K/AKT/mTOR y JAK/STAT), repercutiendo en otras proteínas esenciales para el mantenimiento de la población de CSC (CD133, ALDH1A1) de pulmón y mama (Bhummaphan y Chanvorachote 2015; Yu et al., 2018; Losuwannara et al., 2019; Cai et al., 2021). A pesar de que es uno de los compuestos con mayor éxito en el área experimental aún no se ha aplicado en pacientes, por lo tanto, es probable que en poco tiempo pueda llegar a usarse en ensayos clínicos. Además de los compuestos mencionados, hay más moléculas con potenciales terapéuticos (**Tabla 1**) que se están aislando de ingredientes que se encuentran comúnmente en la cocina como perejil, apio, manzanilla, romero, jengibre y pimienta negra; o de plantas que se pueden encontrar en nuestros jardines como la magnolia. Así como de plantas que se han considerado que tienen propiedades medicinales como la amapola, gromwell púrpura y Güitite. Por lo que es predecible que un futuro se pueda contar con nuevas estrategias terapéuticas basadas en los componentes de estas y otras plantas.

CONCLUSIÓN

La metástasis es la diseminación de las células cancerosas por el cuerpo humano que inicia con la expresión de proteínas que permiten su movilidad; distinguiéndose en este proceso las CSC. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para evitar la metástasis debe estar enfocadas en eliminar a las CSC, que sean específicas y seguras, así como los mecanismos que la

Tabla 1. Compuestos de origen vegetal que tienen actividad antineoplásica sobre las CSC

Compuesto	Planta	Tumor	Concentración (μM)	Blanco	Efecto	Referencia
Apegenina	Perejil, apio y manzanilla	Mama	5-20	↓ YAP/TAZ	↓ proliferación y migración	Li et al., 2018
Baicaleína	Hongos	Páncreas	37	↓ Sox-2 y Oct-4	↓ pluripotencia	Song et al., 2018
Carnosol	Romero	Cerebro	10	↑ p-53	↑ apoptosis	Giacomelli et al., 2017
Curcumina	Jengibre	Mama	5	↓ Wnt-β catenina	↓ pluripotencia	Kakarala et al., 2010;
Eritrosa	ruibarbo	Cerebro	345	↓ NKL, CD133, NOTCH, β catenina, MMP1, MMP9 y vimentina	↓ Invasión tumoral	Gallardo-Pérez et al., 2023
Evodiamina	Árbol de las abejas	Colorrectal	0.1-1.5	↓ Notch y Wnt-β catenina	↓ pluripotencia	Kim et al., 2019
		Mama, pulmón, colorrectal	0.5-5	↓ HSP 70	↑ apoptosis	Hyun et al., 2021
Gigantol	Orquídeas	Pulmón y mama	10-100	↓ Ki-67, Bcl-2, Wnt/β-catenina, PI3K, AKT, mTOR y JAK/STAT	↓ viabilidad celular	Yu et al., 2018; Cai et al., 2021
Honokiol	Magnolia	Colorrectal	25	↓ DCLK1, LGR5 y CD44.	↓ pluripotencia	Subramaniam et al., 2021
Piperina	Pimienta negra	Mama	5	↓ Hedgehog, Notch y Wnt-β catenina	↓ pluripotencia	Kakarala et al., 2010; Kim et al., 2012
Sanguinaria	Amapola	Páncreas	0.88 - 10.96 μg/mL	↓ Snail, Slug y Zeb1	↑ apoptosis	Yuming et al., 2017
SFN	Brocoli y Col	Mama	0.15	↓ IL-6, IL-8, TGF-β, Oct 3/4, ALDH1A3, AKT, Erk, H-RAS, NFκB y Wnt-β catenina	↓ viabilidad celular e invasión	Gallardo-Pérez et al., 2023
Shikonin	Gromwell púrpura	Próstata	0.3 - 10	↓ ALDH3A1 y ABCG2	↓ viabilidad celular, migración e invasión	Wang et al., 2020
Withaferin A	Güitite	Gastrointestinal	5 - 25	↓ IL-6 y STAT3	↓ viabilidad celular	Ting et al., 2016

Las flechas representan el efecto de cada uno de los compuestos sobre los blancos celulares: aumentando (↑) o disminuyendo (↓) la expresión de ARN o nivel de proteína o vías de señalización.

promueven. Por lo que con el uso de los fitofármacos encontrados en diferentes plantas de consumo humano u ornamental puede ayudar a alcanzar esta meta.

Análisis prospectivo

Actualmente el éxito de las terapias clínicas usadas para inhibir el crecimiento tumoral depende del estadio y tipo de cáncer, sin embargo, en la mayoría de los casos estos tratamientos inducen efectos secundarios graves en los pacientes. Reconocer los mecanismos de pre-metástasis permitirá diseñar estrategias terapéuticas novedosas, dirigidas hacia los procesos que inducen la muerte por cáncer y que pueden ser más específicos a las células tumorales y, por lo tanto, con menores efectos colaterales. Así mismo es necesario profundizar en el estudio de la subpoblación tumoral de CSC que es resistente a la mayoría de las terapias actuales, para establecer un nuevo enfoque terapéutico que ayude a la eliminación total de esta población y con ello disminuir la reincidencia de la enfermedad y/o la quimio y radio resistencia.

El uso de compuestos de origen vegetal con actividad antineoplásica tiene como principal objetivo incrementar la efectividad de las terapias actuales y su vez, estar dirigida a la población de células troncales de cáncer, las responsables de la resistencia a fármacos, metástasis y muerte de los pacientes. Al combinar los compuestos de origen natural, con los quimioterapéuticos de uso clínico, es posibledisminuir las concentraciones de estos últimos para eliminar los efectos secundarios en los pacientes y evitar la reincidencia de la enfermedad.

Una ventaja de esta propuesta es que los mismos mecanismos pre- metastásicos son comunes para los diferentes tipos de cáncer y depende de las poblaciones de CSC, por lo tanto, esta terapia podría ser empleada de manera general, lo cual le daría universalidad al tratamiento.

Pero para cumplir esta meta es necesario un gran esfuerzo en la investigación traslacional (investigadores científicos con médicos especialistas) para que las terapias combinatorias, que hasta el momento se han ensayado *in vitro* o en modelos murinos, lleguen a emplearse en pacientes y poder establecer estrategias terapéuticas contra el cáncer basadas en el uso de compuestos vegetales.

Dado que es complicado diseñar estrategias de tratamiento a partir del consumo directo de las plantas debido a que la concentración de los fitofármacos es variable y en algunos casos podría ser necesario el consumo de una gran cantidad de vegetales para alcanzar las concentraciones terapéuticas de los compuestos. Por lo que es necesario lograr el aislamiento de los compuestos de las plantas o recurrir a la síntesis química.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por CONACYT, proyecto: A1-S-40481 (AMH).

REFERENCIAS

- Bhummaphan, N., & Chanvorachote, P. (2015). Gigantol Suppresses Cancer Stem Cell-Like Phenotypes in Lung Cancer Cells. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, *2015*, 836564. https://doi.org/10.1155/2015/836564
- Cai, Y., Hao, Y., Xu, H., Chen, K., & Ren, B. (2021). Gigantol inhibits cell proliferation and induces apoptosis by regulating DEK in non-small cell lung cancer. *Experimental and therapeutic medicine*, *22*(5), 1317. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10752
- Campas-Baypoli, ON., Bueno-Solano, C., Martínez-Ibarra, DM., Camacho-Gil, F., Villa-Lerma, AG., Rodríguez-Núñez, JR., Loéz-Cervantes, J., Sánchez-Machado DI. (2009). Contenido de Sulforano (1-isotiocianato-4-(metilsulfinil)-butano) en vegetales crucíferos [Sulforaphane (1-isothiocyanato-4-(methylsulfinyl)-butane) content in cruciderous vegetables]. Arch Latinoam Nutr, 59(1), 95-100.
- Chanvorachote, Pithi. (2014). Gigantol-induced apoptosis in lung cancer cell through mitochondrial-dependent pathway. Thai Journal of Pharmaceutical Sciences. 38. 67- 73.
- Desai, A., Yan, Y., & Gerson, S. L. (2019). Concise Reviews: Cancer Stem Cell Targeted Therapies: Toward Clinical Success. *Stem cells translational medicine*, *8*(1), 75–81. https://doi.org/10.1002/sctm.18-0123
- Gallardo-Pérez JC, Navarro JLV, Robledo-Cadena DX, Pacheco-Velázquez SC & Flores JAP (2013). Phytochemicals Treatment Decreases Drug-Resistant Breast Cancer Stem Cell Viability and Invasiveness by Blocking the HPI/AMF Surviving Pathway. International Journal of Nutritional Sciences, *8*(1), 1072.

- Gallardo-Pérez, J. C., de Guevara, A. A., García-Amezcua, M. A., Robledo-Cadena, D. X., Pacheco-Velázquez, S. C., Belmont-Díaz, J. A., Vargas-Navarro, J. L., Moreno-Sánchez, R., & Rodríguez-Enríquez, S. (2022). Celecoxib and Dimethylcelecoxib Block Oxidative Phosphorylation, Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasiveness in Breast Cancer Stem Cells. *Current medicinal chemistry*, *29* (15), 2719–2735. https://doi.org/10.2174/0929867328666211005124015
- Gallardo-Pérez, J. C., Guevara, A. A., Marín-Hernández, A., Moreno-Sánchez, R., & Rodríguez-Enríquez, S. (2017). HPI/AMF inhibition halts the development of the aggressive phenotype of breast cancer stem cells. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, *1864*(10), 1679–1690. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.015
- Gallardo-Pérez, J. C., Rivero-Segura, N. A., Marín-Hernández, A., Moreno- Sánchez, R., & Rodríguez-Enríquez, S. (2014). GPI/AMF inhibition blocks the development of the metastatic phenotype of mature multi-cellular tumor spheroids. *Biochimica et biophysica acta*, *1843* (6), 1043–1053. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.01.013
- Gallardo-Pérez, J. C., Trejo-Solís, M. C., Robledo-Cadena, D. X., López-Marure, R.,Agredano-Moreno, L. T., Jimenez-García, L. F., & Sánchez-Lozada, L. G. (2023). Erythrose inhibits the progression to invasiveness and reverts drug resistance of cancer stem cells of glioblastoma. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, *40*(3), 104. https://doi.org/10.1007/s12032-023-01969-z
- Giacomelli, C., Daniele, S., Natali, L., Iofrida, C., Flamini, G., Braca, A., Trincavelli, M. L., & Martini, C. (2017). Carnosol controls the human glioblastoma stemness features through the epithelial-mesenchymal transition modulation and the induction of cancer stem cell apoptosis. *Scientific reports*, *7*(1), 15174. https://doi.org/10.1038/s41598-017-15360-2
- Huang, L., He, C., Zheng, S., Wu, C., Ren, M., & Shan, Y. (2022). AKT1/HK2 Axis- mediated Glucose Metabolism: A Novel Therapeutic Target of Sulforaphane in Bladder Cancer. *Molecular nutrition & food research*, *66*(3), e2100738. https://doi.org/10.1002/mnfr.202100738
- Hyun, S. Y., Le, H. T., Min, H. Y., Pei, H., Lim, Y., Song, I., Nguyen, Y. T. K., Hong, S., Han, B. W., & Lee, H. Y. (2021). Evodiamine inhibits both stem cell and non- stem-cell populations in human cancer cells by targeting heat shock protein 70. *Theranostics*, *11*(6), 2932–2952. https://doi.org/10.7150/thno.49876
- Kakarala, M., Brenner, D. E., Korkaya, H., Cheng, C., Tazi, K., Ginestier, C., Liu, S.,Dontu, G., & Wicha, M. S. (2010). Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine. *Breast cancer research and treatment*, *122*(3), 777–785. https://doi.org/10.1007/s10549-009-0612-x
- Kim, H., Yu, Y., Choi, S., Lee, H., Yu, J., Lee, J. H., & Kim, W. Y. (2019). Evodiamine Eliminates Colon Cancer Stem Cells via Suppressing Notch and Wnt Signaling. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *24*(24), 4520. https://doi.org/10.3390/molecules24244520
- Kim, Y. S., Farrar, W., Colburn, N. H., & Milner, J. A. (2012). Cancer stem cells: potential target for bioactive food components. *The Journal of nutritional biochemistry*, *23*(7), 691–698. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.002
- Lee, B. W. L., Ghode, P., & Ong, D. S. T. (2019). Redox regulation of cell state and fate. *Redox biology*, *25*, 101056. https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.11.014
- Li, Y. W., Xu, J., Zhu, G. Y., Huang, Z. J., Lu, Y., Li, X. Q., Wang, N., & Zhang, F. X. (2018). Apigenin suppresses the stem cell-like properties of triple-negative breast cancer cells by inhibiting YAP/TAZ activity. *Cell death discovery*, *4*, 105. https://doi.org/10.1038/s41420-018-0124-8
- Losuwannarak, N., Maiuthed, A., Kitkumthorn, N., Leelahavanichkul, A., Roytrakul, S., & Chanvorachote, P. (2019). Gigantol Targets Cancer Stem Cells and Destabilizes Tumors via the Suppression of the PI3K/AKT and JAK/STAT Pathways in Ectopic Lung Cancer Xenografts. *Cancers*, *11*(12), 2032. https://doi.org/10.3390/cancers11122032

- Ma, Y., Yu, W., Shrivastava, A., Alemi, F., Lankachandra, K., Srivastava, R. K., & Shankar, S. (2017). Sanguinarine inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics by inducing oxidative stress and suppressing sonic hedgehog-Gli-Nanog pathway. *Carcinogenesis*, *38*(10), 1047–1056. https://doi.org/10.1093/carcin/bgx070
- Majumdar, S., & Liu, S. T. (2020). Cell division symmetry control and cancer stem cells. *AIMS molecular science*, *7*(2), 82–98. https://doi.org/10.3934/molsci.2020006
- Marzagalli, M., Fontana, F., Raimondi, M., & Limonta, P. (2021). Cancer Stem Cells- Key Players in Tumor Relapse. *Cancers*, *13*(3), 376. https://doi.org/10.3390/cancers13030376
- Nakajima, K., & Raz, A. (2020). Autocrine motility factor and its receptor expression in musculoskeletal tumors. *Journal of bone oncology*, *24*, 100318. https://doi.org/10.1016/j.jbo.2020.100318
- Naujokat, C., & Laufer, S.A. (2013). Targeting Cancer Stem Cells with Defined Compounds and Drugs. *Journal of Cancer Research Updates, 2*, 36-67.
- Piñeiro Fernández, J., Luddy, K. A., Harmon, C., & O'Farrelly, C. (2019). Hepatic Tumor Microenvironments and Effects on NK Cell Phenotype and Function. *International journal of molecular sciences*, *20*(17), 4131. https://doi.org/10.3390/ijms20174131
- Sestili, P., & Fimognari, C. (2015). Cytotoxic and Antitumor Activity of Sulforaphane: The Role of Reactive Oxygen Species. *BioMed research international*, *2015*, 402386. https://doi.org/10.1155/2015/402386
- Song, L., Chen, X., Wang, P., Gao, S., Qu, C., & Liu, L. (2018). Effects of baicalein on pancreatic cancer stem cells via modulation of sonic Hedgehog pathway. Acta biochimica e t biophysicaSinica, 50(6), 586–596. https://doi.org/10.1093/abbs/gmy045
- Subramaniam, D., Ponnurangam, S., Ramalingam, S., Kwatra, D., Dandawate, P., Weir, S. J., Umar, S., Jensen, R. A., & Anant, S. (2021). Honokiol Affects Stem Cell Viability by Suppressing Oncogenic YAP1 Function to Inhibit Colon Tumorigenesis. *Cells*, *10*(7), 1607. https://doi.org/10.3390/cells10071607
- Ting LL, Chou AB, Hsieh CH, Hsiung SC, Pang ST, Liao SK. (2016). Withaferin A targeting both cancer stem cells and metastatic cancer stem cells in the UP-LN1 carcinoma cell model. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment,* 16(2), 29-40. http://dx.doi.org/10.4103/2394-4722.172008
- Wang, L., Stadlbauer, B., Lyu, C., Buchner, A., & Pohla, H. (2020). Shikonin enhances the antitumor effect of cabazitaxel in prostate cancer stem cells and reverses cabazitaxel resistance by inhibiting ABCG2 and ALDH3A1. *American journal of cancer research*, *10*(11), 3784–3800.
- Won, J.H., Kim, j.Y., Yun, k.J., Lee, L.H., Back, N.I., Chung, H.G., Chung, S.A., Jeong, T.S., Choi, M.S., & Lee, K.T. (2006). Gigantol isolated from the whole plants of Cymbidium goeringii inhibits the LPS-induced iNOS and COX-2 expression via NF-KappaB inactivation in RAW 264.7 macrophages cells. Planta medica, 72(13), 1181-1187. https://doi.org/10.1055/s-2006-947201
- Wu, S., Zhu, W., Thompson, P., & Hannun, Y. A. (2018). Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature communications*, *9*(1), 3490. https://doi.org/10.1038/s41467-018-05467-z
- Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Peng, W., Zhang, J., Zhang, G., Wang, X., Dong,Z., Chen, F., & Cui, H. (2020). Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, *5*(1), 8. https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5" \h
- Yu, S., Wang, Z., Su, Z., Song, J., Zhou, L., Sun, Q., Liu, S., Li, S., Li, Y., Wang, M.,Zhang, G. Q., Zhang, X., Liu, Z. J., & Lu, D. (2018). Gigantol inhibits Wnt/β-catenin signaling and exhibits anticancer activity in breast cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*, *18*(1), 59.

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

Ladrillos en Movimiento: Comprende la Cinética Química con Lego

[1]Juárez Castañeda Francisco Javier, [1]Valdez Solana Mónica Andrea, [1]Sierra Campos Erick.

[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Dgo. México.

[*]Email: ericksier@ujed.mx

RESUMEN

La cinética química estudia la velocidad de las reacciones químicas. En la educación, explicar sus conceptos de forma práctica mejora la comprensión de los estudiantes. Este trabajo utiliza piezas de Lego como analogía para enseñar cinética química. Se definen conceptos como reacción química, velocidad de reacción, equilibrio químico, orden de reacción y factores que la afectan (concentración, temperatura, tamaño de partícula, catalizadores). Las piezas de Lego representan reactivos y productos. Su ensamblaje simula la formación de productos. Por último, se propone un experimento de precipitación de AgCl a distintas concentraciones de NaCl, midiendo y analizando cómo se ven afectadas las velocidades de reacción. En conclusión, Lego facilita la comprensión de la cinética química al permitir modelar conceptos de forma visual y práctica. Este texto provee una manera diferente para visualizar la química tradicional.

Palabras clave: cinética química, velocidad de reacción, Lego, química fácil, analogías educativas.

ABSTRACT

Chemical kinetics studies the rate of chemical reactions. In education, explaining its concepts in a practical way improves student understanding. This work uses Lego pieces as an analogy to teach chemical kinetics. Concepts such as chemical reaction, reaction rate, chemical equilibrium, reaction order, and affecting factors (concentration, temperature, particle size, catalysts) are defined. The Lego pieces represent reactants and products. Their assembly simulates the formation of products. Finally, an experiment is proposed to precipitate AgCl at different NaCl concentrations, measuring and analyzing how reaction rates are affected. In conclusion, Lego facilitates the understanding of chemical kinetics by allowing to model concepts visually and practically. This text provides a different way to visualize traditional chemistry.

Keywords: chemical kinetics, reaction rate, Lego, easy chemistry, educational analogies.

INTRODUCCION

¿Qué es una reacción química y cómo se relaciona con la cinética química?

Desde que comenzamos a estudiar química conocemos que la materia contiene átomos correspondientes a determinados elementos (representados en la tabla periódica), que al ser combinados son capaces de formar compuestos. Muy bien, a esta "combinación" es lo que conocemos como una "reacción química", cuyos componentes iniciales son los "reactantes" o "reactivos" y a todo lo que resulta se le dice "productos" (House, 2007).

Todos esos conceptos son correctos, sin embargo, se vuelve tediosa su comprensión, puesto que no terminamos de relacionarlo con algo que sea familiar para nosotros como estudiantes. Pero, ¿qué tal si lo viéramos con un lenguaje o estructura distintos? Por ejemplo, a estos procesos químicos los podemos comparar con armar un Lego, un juguete que todos conocemos (Austin et al., 2022; Paredes et al., 2019; Medina et al., 2002); una persona utiliza una serie de piezas disponibles para construir el Lego que desea, tal y como en una reacción: estas piezas serían los reactivos que se emplean inicialmente, mientras que los productos, todo aquello que se haya podido construir. En la **figura 1** se observa una reacción entre dos piezas Lego (el reactivo A y el reactivo B) que, al interaccionar durante el tiempo, construirán la pieza AB, o mejor dicho, el producto AB.

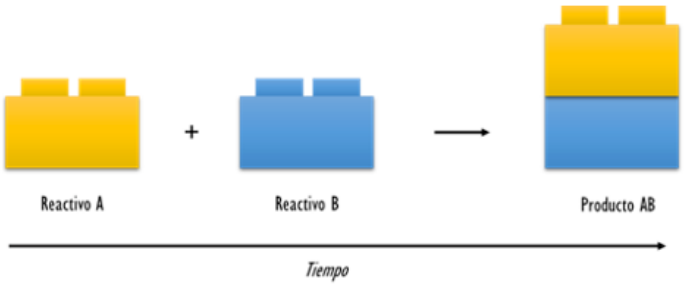


Figura 1. ***Reacción A+B.*** Unión de dos reactivos A y B para formar el producto AB a través del tiempo.

Particularmente, la cinética química se encarga de lo anterior, es decir, estudiar la formación de los productos y el consumo de los reactivos en una reacción química a través del tiempo y cómo es que esto se puede ver afectado por diferentes factores, tales como la temperatura, la concentración de los reactivos, la superficie de contacto e incluso la presencia de catalizadores (House, 2007).

La velocidad de reacción

Si recordamos algunos conceptos de física, sabremos que la velocidad es la distancia que recorre un cuerpo en un tiempo definido; asimismo sucede con las reacciones químicas, se forma un producto en un intervalo de tiempo. Volviendo al ejemplo de los Lego, podremos verlo como qué tanto puedo construir en un día, una hora o tan solo un minuto **(figura 2)**.

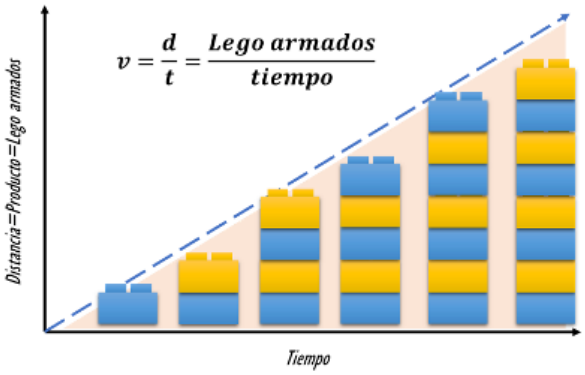


Figura 2. ***Comparación de velocidad vs velocidad de reacción.*** Se muestra la formación de producto o cantidad de Lego armados con respecto al tiempo y su relación con la fórmula básica de velocidad.

La velocidad de una reacción es entonces el cambio en la concentración de productos o reactivos con respecto al tiempo. Hay que tener en cuenta que las reacciones no siempre se llevarán a cabo de manera lineal, tal y como se describe en la **figura 2**, esto más bien depende del equilibrio químico (Villareal et al., 2021).

Equilibrio químico, constantes de velocidad y orden de las reacciones

Si una persona está armando un set de Lego, debe tener suficientes piezas para armarlo y que las piezas que esté empleando para construir el set, correspondan con aquellas que ya se encuentran ensambladas, por ejemplo, en la **figura 3**, se observa que conforme el número de Lego disponibles disminuya, la cantidad de los armados aumentará.

REMDIS Vol. 2, No. 18. Noviembre 2023 ISSN: 2594-1445

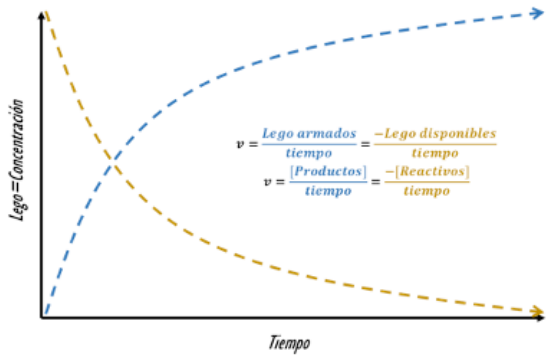


Figura 3. ***Formación de producto vs consumo de reactivos.***
Se muestra la formación de producto o cantidad de Lego armados contra disminución de la concentración de reactivos (los Lego disponibles).

Con esto podemos decir que el equilibrio químico se define como la manera en que una reacción mantiene una concentración proporcional de reactantes (Lego disponibles) con la de productos (Lego armados) en base a las condiciones establecidas.

Como se comentaba anteriormente, la velocidad no necesariamente debe mostrar un comportamiento lineal, si bien con el equilibrio químico se demuestra que la reacción va a estar en una constante búsqueda de mantener las concentraciones de manera proporcional, habrá un punto donde se rompa con dicho equilibrio. Esto se puede describir con el orden de las reacciones. En la **figura 4** se ven los dos órdenes de reacción, es decir, las fases que puede tener la misma en base a las concentraciones de producto con respecto al reactivos. Si seguimos con la analogía de Lego, en el primer orden se observa que conforme haya piezas disponibles, más Lego armados habrá durante el tiempo; sin embargo, al llegar al orden cero, la velocidad de armado alcanzará su punto máximo y ahí se quedará, puesto que independientemente de que haya una mayor cantidad de piezas disponibles, no se tendrán más Lego armados por minuto (Harris et al., 2009).

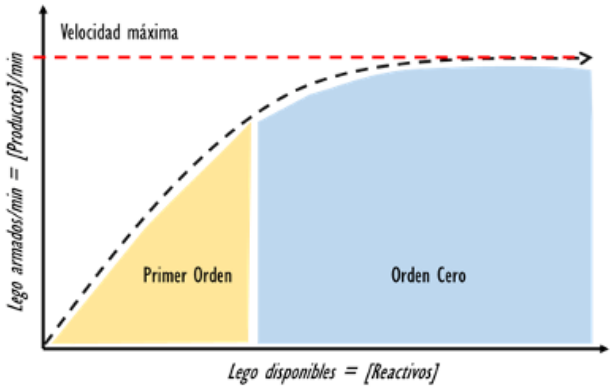


Figura 4. ***Orden de reacción.***
Una reacción se compone principalmente de dos órdenes (o fases): primer orden y orden cero.

Básicamente, lo anterior nos dice que, en el primer orden de reacción, la velocidad es dependiente de la concentración de reactivos iniciales, pero cuando se llega al máximo, se dice que se ha llegado a la saturación e inicia el orden cero, es decir que la velocidad ya no depende de la concentración de tales reactivos, dado que es constante. Matemáticamente se expresa de la siguiente manera **(tabla 1)**;

Tabla 1. ***Ecuaciones de orden de reacción.*** Las constantes de velocidad para las reacciones de primer orden y orden cero son k_1 y k_0, respectivamente. [A] se refiere a la concentración de un reactivo cualquiera (Harris et al., 2009).

Primer Orden	
Ecuación	**Descripción**
$-\frac{d[Lego\ disponibles]}{dt} = k_1[Lego\ disponibles]$	k_1 es la constante de velocidad dependiente de la deformación de los reactivos. Mantiene el equilibrio entre lo que se tiene inicialmente contra lo que se consume durante la reacción.
$-\frac{d[A]}{dt} = k_1[A]$	
Orden Cero	
Ecuación	**Descripción**
$-\frac{d[Lego\ disponibles]}{dt} = k_0$	k_0 es la constante de velocidad independiente de la deformación de los reactivos cuando la reacción se ha saturado, por lo que no se ve influida por la concentración de reactantes.
$-\frac{d[A]}{dt} = k_0$	

Factores que afectan la velocidad de reacción

El tiempo que nos tardemos en armar un Lego se verá afectado por la dificultad del mismo, por si recibimos ayuda de alguna persona, por el número de piezas que contenga el set, entre otros factores. De igual manera sucede con las reacciones químicas, si alteramos la temperatura, añadimos algún catalizador, la concentración de los reactantes, o incluso la superficie de contacto de los mismos (Chang et al, 2019).

Concentración de reactantes

Al principio mencionamos que las reacciones químicas son átomos o moléculas que se encuentran interactuando unos con otros, como las piezas de Lego. También vimos que, durante la primera fase de la reacción, entre más piezas se tengan disponibles para construir, podemos tener una mayor cantidad de Lego armados. Químicamente, se dice que, al tener una alta concentración de reactivos, aumentan las probabilidades de que todos los átomos (o las piezas) puedan colisionar entre sí para posteriormente formar un producto. Es decir, si aumentamos la porción de reactivos, la velocidad de reacción lo hará de igual manera **(figura 5)**. A esto último lo denominamos como "teoría de las colisiones" (Moore, 2010; Arnaut et al., 2007).

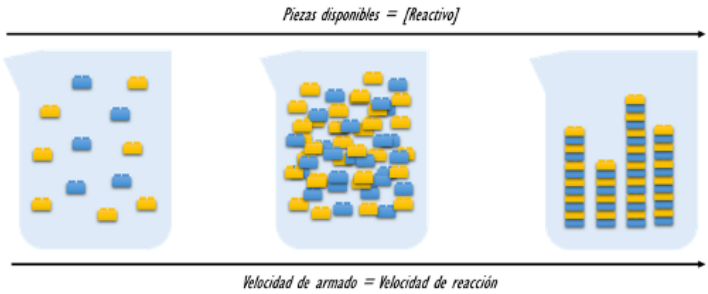


Figura 5. ***Concentración de reactantes.***
A mayor cantidad de Lego disponibles, mayor velocidad de armado.

Temperatura

Podríamos establecer que, si aumentamos la temperatura en el proceso de armado del Lego, las piezas comenzarían inmediatamente a alterarse y a chocar unas con otras hasta que se obtenga una gran cantidad de Lego armados en muy poco tiempo y del mismo sucedería con los reactivos presentes en una reacción: a mayor temperatura, mayor movimiento de partículas y mayor velocidad alcanzada **(figura 6)**. De hecho, en química existe una regla que establece que cada que se aumenten 10 grados Kelvin de temperatura en una reacción, la velocidad de esta tenderá a duplicarse (Arnaut et al., 2007).

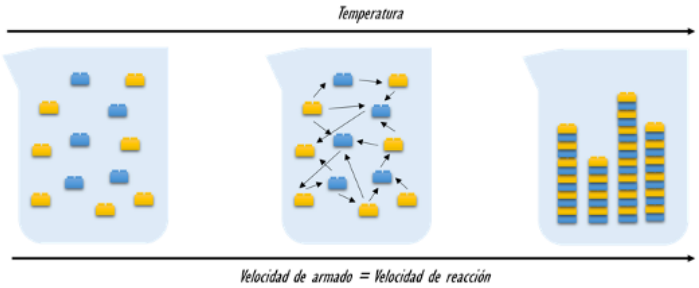


Figura 6. ***Temperatura.*** A mayor temperatura, mayor velocidad de armado.

Superficie de contacto y tamaño de partícula

Siempre ha sido complicado trabajar con Lego muy pequeños, ya que estos son difíciles de manipular por su poca superficie de contacto lo que claramente afecta en el tiempo que tardaremos en terminarlo. Sin embargo, si tenemos piezas grandes, se vuelve fácil ensamblarlas, tomándonos menos tiempo por cada una.

En las reacciones se vuelve favorable que las partículas sean de mayor tamaño, debido a que tal y como ocurre con la concentración de los reactantes, habrá una mayor facilidad de que un reactivo interactúe con otro, tan solo porque hay menos espacio libre y estos quedan más expuestos a reaccionar, lo que al final resultará en el incremento de la velocidad de reacción (Moore, 2010; Arnaut et al., 2007).

Figura 7. ***Tamaño de partícula.***
Entre más grande sea la partícula, mayor será la velocidad de armado.

Catalizadores

Cualquier cosa que hacemos requiere una energía mínima necesaria para llevarla a cabo. En cuanto a los Lego, debemos de gastar energía para imprimir cierta fuerza que nos permita ensamblar tan solo dos piezas. Sin embargo, ¿qué pasaría si redujéramos esta energía inicial? los armados serían más rápidos, dado que por cada pieza que juntemos ocuparía una menor cantidad de fuerza.

REMDIS Vol. 2, No. 18. Noviembre 2023 ISSN: 2594-1445

En cinética química este proceso es descrito como "catálisis" y describe a tal fuerza como "energía de activación"; por tanto, la catálisis es un mecanismo por el cual se reduce la energía mínima necesaria para comenzar una reacción, ayudando a incrementar la formación de productos en menos tiempo (House, 2007; Chang et al., 2019).

Para llevar a cabo la catálisis, se requieren de "catalizadores", una sustancia que se añade a la reacción que, a pesar de no ser consumida durante proceso, ayuda a disminuir la energía de activación (House, 2007; Chang et al., 2019). Es como si para armar un Lego, hiciéramos uso de algún dispositivo que tomara las piezas y rápidamente las uniera, sin que nosotros nos esforzáramos tanto en hacerlo.

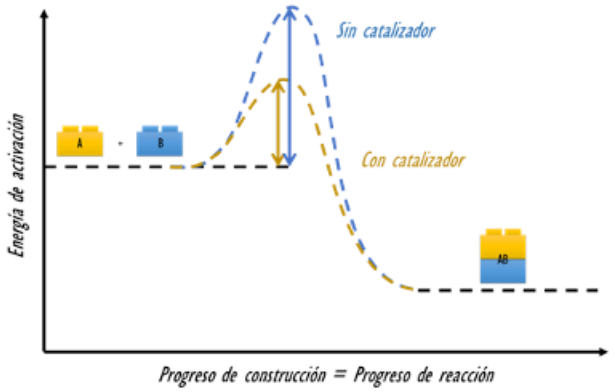


Figura 8. ***Energía de activación en catálisis.*** La energía de activación disminuye en presencia de un catalizador provocando que aumente la velocidad de reacción.

APLICACIÓN EXPERIMENTAL EN CINÉTICA QUÍMICA

MATERIALES Y MÉTODOS

Ahora que ya observamos la teoría básica, veamos cómo se realizaría un experimento relacionado a cinética química, donde mediremos las diferentes velocidades de reacción. Para este ejercicio emplearemos la siguiente reacción química **(Figura 9)** (Khan Academy Partners, 2019):

$$NaCl_{(aq)} + AgNO_{3\,(aq)} \rightarrow AgCl_{(s)} + NaNO_{3\,(aq}$$

Figura 9. ***Reacción de precipitación de cloruro de plata.*** Reacción entre cloruro de sodio (NaCl) en solución acuosa (aq) con nitrato de plata ($AgNO_3$) que produce una solución de nitrato de sodio ($NaNO_3$) más un precipitado (solido; s) de cloruro de plata (AgCl).

En este experimento determinaremos las velocidades a las que se forma el producto a diferentes concentraciones de NaCl, mientras que el $AgNO_3$ se mantendrá constante. Asimismo, con esto observaremos el cambio de velocidad conforme se tiene una mayor concentración de reactante. Esto se hará conforme a la siguiente metodología;

1. En tubos de ensaye prepara 5 soluciones de 5 mL de NaCl en un rango de 100 a 500 mM como se muestra en la **tabla 2**;

Tabla 2. ***Preparación de soluciones de NaCl.*** El peso calculado es en base al peso molecular del cloruro de sodio: 58.44 g/mol.

Tubo	Peso NaCl (mg)	Vol de H_2O (mL)	[NaCl] (mM)
1	29.22	5	100
2	58.44	5	200
3	87.66	5	300
4	116.88	5	400
5	146.1	5	500

2. En otros tubos de ensaye prepara 5 soluciones de 5 mL de $AgNO_3$, todos a 250 mM, es decir que (considerando un peso molecular de 169.87 g/mol) se añaden 212.33 mg en 5 mL de agua por cada tubo.

3. Posteriormente agrega las soluciones de NaCl en los tubos de $AgNO_3$ y deja reaccionar durante 5 minutos. Se comenzará a ver un sólido o precipitado de color blanco en el fondo de cada uno de los tubos que corresponderá al AgCl.

4. Transcurrido el tiempo, filtra las soluciones en diferentes vasos de precipitado utilizando un papel filtro (previamente pesado) dentro de un embudo; ahí mismo, enjuaga lo recuperado con agua destilada para asegurarnos de no tener residuos de nitrato de sodio.

5. Posteriormente, el papel con el cloruro de plata se lleva a una estufa de secado a una temperatura de 80 a 85 °C durante 1 hora, de manera que se elimine el agua contenida en la muestra.

6. Finalmente, pesa cada uno de los papeles con muestra y obtén el peso de la misma a partir de la diferencia con el papel pesado inicialmente.

CÁLCULOS Y ANÁLISIS

Una vez obtenidos los pesos, debemos realizar los cálculos para determinar las velocidades de reacción. Para fines didácticos, tomaremos los siguientes datos hipotéticos **(tabla 3)**;

Los gramos de cloruro de plata se obtuvieron restando los pesos iniciales de los papeles filtro menos lo pesado tras el secado. La velocidad de reacción se obtiene calculando el número de milimoles en base al peso molecular del $AgCl_2$ (143.32 g/mol) y dividiéndolo por el tiempo de reacción (5 min).

En base a la **tabla 3**, podremos procesar la siguiente gráfica utilizando la herramienta de Microsoft Excel; como se observa en la **figura 10**, mientras mayor sea la concentración de reactantes, el valor de la velocidad de reacción incrementará. Esto se debe a lo que se comentaba en los puntos anteriores con Lego: al tener demasiadas piezas disponibles, la velocidad en que las armaremos irá en incremento; o en el caso de las sustancias químicas, habrá demasiadas moléculas que comenzarán a interaccionar entre sí hasta formar un determinado producto en menos tiempo.

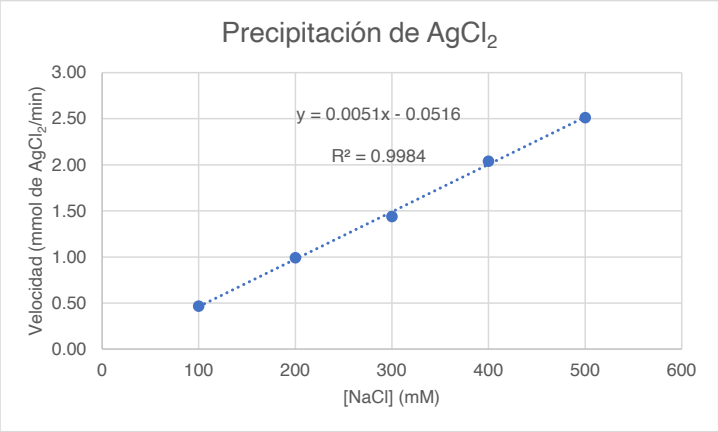


Figura 10. ***Precipitación de $AgCl_2$ a diferentes concentraciones de NaCl.*** Se grafican los valores de velocidad de reacción con respecto a las concentraciones adicionadas de cloruro de sodio y se obtiene una línea recta con una correlación de datos de 0.9984.

Por último, se deberá continuar explorando el potencial didáctico del Lego en la enseñanza de la cinética química, así como en otras ramas de la química. Su aplicación motiva el aprendizaje activo y ayuda a consolidar conocimientos teóricos mediante ejercicios prácticos.

Tabla 3. ***Resultados de la precipitación de $AgCl_2$.***

Tubo	[NaCl] (mM)	Peso $AgCl_2$ (g)	[$AgCl_2$] (mmol)	Velocidad de reacción (mmol de $AgCl_2$/min)
1	100	0.33	2.34	0.46
2	200	0.71	4.95	0.99
3	300	1.03	7.19	1.43
4	400	1.46	10.19	2.03
5	500	1.8	12.56	2.51

Los gramos de cloruro de plata se obtuvieron restando los pesos iniciales de los papeles filtro menos lo pesado tras el secado. La velocidad de reacción se obtiene calculando el número de milimoles en base al peso molecular del $AgCl_2$ (143.32 g/mol) y dividiéndolo por el tiempo de reacción (5 min).

CONCLUSIÓN

En conclusión, este trabajo ejemplifica cómo las analogías con Lego pueden apoyar la enseñanza de conceptos fundamentales de la cinética química. La representación visual y práctica que permite el Lego facilita la comprensión de las bases de la cinética química por parte del estudiante universitario. El uso de analogías, modelos y experimentos prácticos con Lego hace más accesibles conceptos complejos como las ecuaciones de velocidad, el orden de reacción, la catálisis y la energía de activación.

REFERENCIAS

- Arnaut L, Formoshinho S, Burrows H. Kinetics of Chemical Reactions: From Molecular Structure to Chemical Reactivity. Amsterdam: Elsevier, 2007. 15-75.
- Austin S, Millar CA, Christmas S. Case study: Perspectives on the use of LEGO® bricks in the biochemistry classroom. Essays in Biochemistry 2022; 66(1):53-63.
- Chang R, Overby J. Chemistry. 13a edición. Nueva York: McGraw-Hill Education, 2019. 556-603.
- Harris TK, Keshwani MM. Chapter 7 Measurement of Enzyme Activity. Methods in Enzymology 2009; 463(1):57-71.
- House JE. Principles of Chemical Kinetics. 2a edición. Burlington, MA: Elsevier, 2007. 1-31.
- Khan Academy Partners. Precipitation reactions | Chemical reactions and stoichiometry | Chemistry | Khan Academy. [Video de YouTube] 2019 [consultado 2023 septiembre 14]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=cdvV8O90HJM
- Medina-Valtierra J, Martínez-Alvarado R, Ramírez-Ortiz J. Otra analogía para definir el equilibrio químico. Revista Mexicana de Ingeniería Química 2002; 1(1-2):81-84.
- Moore, J.T. Chemistry Essentials for Dummies. Hoboken, NJ: Wiley Publishing, Inc., 2010. 87-110.
- Paredes-Navia JG, Molina-Caballero MF. Enseñanza de la cinética química por medio de simulaciones y aprendizaje activo. Tecné, Episteme y Didaxis: TED 2019; (45):71-88.
- Villareal A, Cuevas-García R. Obtención y análisis de expresiones de cinética química I. Obtención de datos cinéticos y criterios para evitar los problemas de transferencia de masa y energía utilizando catalizadores heterogéneos. Mundo Nano 2021; 14(26): 1-23.

Cuerpo académico UJE-CA-103 Ciencia y Tecnología de Alimentos LGAC: Desarrollo e innovación de Alimentos		
Nombre proyecto	**Investigador responsable**	
Desarrollo de alimentos precocidos por extrusión a base de maíz pigmentado (Zea mays L.)	Miguel Aguilera Ortiz	
Caracterización y purificación de la enzima coagulante de la leche presente en la *Moringa oleifera* y su uso potencial en la elaboración del queso de soya.	Erick Sierra Campos	
La inhibición de la proteína desacoplante por el extracto de la hoja de la *Moringa oleifera* favorece la recuperación de las células β pancreáticas en ratas diabéticas		
Los polifenoles del extracto de *Moringa oleifera* evitan la disfunción mitocondrial y estimulan el estado REDOX celular en ratas con diabetes tipo II.		
Identificación y efecto farmacológico de los polifenoles presentes en los azahares de la *Moringa oleifera*		
El extracto de las hojas de Moringa oleífera protege contra la dislipidemia metabólica en ratas diabéticas al regular la paraoxonosa-1 y la óxido nítrico sintasa		
Compuestos activos con capacidad hipoglucemiante en *Cnidoscolus chayamansa* (chaya), *Euphorbia prostratra* (Hierba de la golondrina), y *Jathropia dioica* (Sangre de drago).	Juan Ramón Esparza Rivera	
Producción de hortalizas de alta rentabilidad con sustratos y soluciones nutritivas orgánicas bajo invernadero.		
Diseño y uso de cubiertas comestibles a base de polisacáridos para aumentar la vida de anaquel de frutas y hortalizas	Jorge Armando Meza Velázquez	
Aplicación de tecnologías emergentes para la conservación de alimentos		

ALIMENTOS

(Alimentos funcionales, biotecnología e innovación de los alimentos)

"El sabio nunca dice lo que piensa, pero siempre piensa todo lo que dice"
Aristóteles (384-322 a. C): filósofo griego.

Contenido proteico, calórico y nivel de agrado de una barra energética de avena (*Avena sativa*), adicionada con proteína aislada de chícharo (*Pisum sativum*)

[1]López-Jiménez M. C, [1]Enríquez-Mireles M, [1]Peralta-Caballero A. A, [1]Olivas-Calderón E. H, [1*]Rodríguez-González V. M.

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

*Email: vicrogfcq7@ujed.mx

RESUMEN

Las barras energéticas son comidas rápidas o "snacks", generalmente elaboradas a base de cereales y azúcar, su principal fuente de energía es proveniente de carbohidratos simples, lo que puede provocar que sea un alimento de baja calidad debido a sus calorías vacías. Trabajos recientes demostraron que los productos comerciales en promedio contienen un 5.5% de proteína de baja calidad. Sin embargo, se pueden fortificar con proteínas para aumentar el contenido nutritivo y disminuir el contenido de sacarosa. El objetivo del trabajo fue evaluar el efecto de la adición de diferentes concentraciones de proteína de chícharo (*Pisum sativum*) en una barra energética elaborada con hojuelas de avena (*Avena sativa*), en su contenido proteico y calórico; en el nivel de agrado y en la textura. En la formulación de la barra nutritiva de este estudio, se empleó la avena como fuente de carbohidrato y se adicionó la proteína aislada de chícharo *(Pisum sativum) a* diferentes concentraciones (5%, 10% y 15%). Se utilizó un edulcorante en lugar de azúcar para proporcionar el sabor dulce de estos productos. Lo anterior resultó en un incremento proteico significativo conforme se aumentó la concentración de la proteína aislada en la formulación de las barras, sin afectar en el contenido calórico, la aceptación de los jueces evaluadores y la textura.

Palabras clave: Barra energética, proteína aislada de chícharo, análisis bromatológico, contenido proteico, nivel de agrado.

ABSTRACT

Energy bars are fast foods or "snacks", generally made from cereals and sugar, their main source of energy comes from simple carbohydrates, which can cause them to be a low-quality food due to their empty calories. Recent work showed that commercial products on average contain 5.5% low quality protein. However, they can be fortified with protein to increase nutritional content and decrease sucrose content. The objective of the work was to evaluate the effect of adding different concentrations of pea protein (*Pisum sativum*) in an energy bar made with oat flakes (*Avena sativa*), on its protein and calorie content; in the level of pleasantness and in the texture. In the formulation of the nutritional bar in this study, oats were used as a carbohydrate source and pea protein isolate (Pisum sativum) was added at different concentrations (5%, 10% and 15%). A sweetener was used instead of sugar to provide the sweet taste of these products. The above resulted in a significant protein increase as the concentration of the isolated protein in the formulation of the bars increased, withou affecting the caloric content, the acceptance of the evaluating judges and the texture.

Keywords: Energy bar, isolated pea protein, bromatological analysis, protein content, level of liking.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, a nivel mundial la demanda de alimentos saludables y nutritivos está creciendo con el desarrollo de "alimentos funcionales" y una ingesta adecuada es la forma correcta de prevenir o incluso remediar problemas de salud como la obesidad, diabetes, cardiopatías, desnutrición y otros, así como de mejorar las funciones fisiológicas del organismo. El consumo frecuente de snacks poco saludables resulta de una problemática recurrente en la población, debido a su facilidad y rápido acceso. Si bien, esta problemática está ligada a los hábitos y la rutina de las personas, se pueden realizar cambios para mejorar la condición de estas (Márquez-Villacorta, 2018).

Una barra de cereal energética alimenticia es catalogada como un complemento alimenticio que es particularmente adecuado para atletas o personas que hacen ejercicio intensivo (Arruti y col., 2015; Cueva-Vásquez, 2020). Además, puede ser un alimento funcional (que puede producir un efecto beneficioso para la salud, además de su tradicional función nutricional) debido a la combinación o enriquecimiento de sus ingredientes, como cereales enteros o refinados con la adición de alguna leguminosa, oleaginosa o algún aislado de estas, más la integración de un edulcorante para mayor aceptación y beneficio para la salud, ya que el cereal cubre las deficiencias de aminoácidos azufrados de la leguminosa y ésta cubre la deficiencia de lisina o triptófano del cereal, asimismo son una buena fuente de fibra dietética, ricos en omegas 3,9 debido a las semillas utilizadas (Baéz y Borja, 2013).

Las calorías se obtienen de los lípidos, proteínas y carbohidratos presentes en los alimentos, algunas barras de cereales no aportan todos los nutrientes requeridos. Sin embargo, se ve como una opción de complemento en las comidas, como una merienda, cuando se requiere de completar el requerimiento de nutrientes o se consume como un alimento práctico y de fácil consumo, pero es importante precisar que no pueden sustituir una comida o productos básicos de una dieta saludable (PROFECO, 2019). La avena (*Avena sativa)* se utiliza como un ingrediente principal para la producción de barras de cereales, conformando la estructura a base de hojuelas, salvado y harina, dando forma y teniendo en cuenta su contenido principal de fibra que son los β-glucanos, que están presentes en las paredes celulares del grano del cereal (Zenteno, 2014). Lo que resulta en un alimento funcional, puesto que su fibra ayuda contra enfermedades vasculares y otros padecimientos como el estreñimiento. Además, de que es uno de los cereal más completos y saludables que existe (Ávila y col., 2017; Báez y Borja, 2013).

La avena es un cereal con un valor energético de 361 kcal por 100 g. Al compararse con otros cereales presenta un contenido en hidratos inferior al resto (básicamente en forma de almidón) y un aporte de lípidos superior al resto, aportando ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (presentes en el endospermo, parte interna de la planta), consideradas como grasa saludable. En cuanto a los micronutrientes, la avena posee un alto contenido en hierro, magnesio, zinc, fósforo, tiamina (vitamina B1), vitamina B6 y folatos, además de ser fuente de potasio y vitamina E (Ávila y col., 2017).

Adicionar el alimento con proteína de chícharo (*Pisum sativum*) aumenta su valor nutricional, ya que es una leguminosa que aporta altos niveles de proteína y aminoácidos, además de poder aislar la proteína con un sabor ligero sin dañar sus nutrientes. El chícharo contiene altos niveles de proteínas, cuyos principales componentes son albúminas y globulinas (Dagorn-Scaviner, 1987), además de fibras dietéticas, hidratos de carbono complejos, isoflavonas y ácido fólico y es bajo en grasa y sodio. La mayoría de estos componentes también están asociados con beneficios para la salud, como las proteínas con efectos hipocolesterolémicos y las isoflavonas que ayudan en la prevención de la osteoporosis y ciertos tipos de cáncer (Nayak y col., 2011; Jacques y col., 2017).

Al proponer el desarrollo y evaluación de una barra energética elaborada con hojuelas de avena (*Avena sativa)* y diferentes concentraciones de proteína aislada de chícharo (*Pisum sativum*), así como con edulcorantes naturales que aportan y exaltan un sabor dulce sin aumentar el contenido calórico; se pretende que los componentes empleados aporten nutrientes al organismo, lo que pudiera resultar en una excelente opción como un snack saludable, tomando en cuenta que es sólo un complemento nutricional y calórico que no reemplaza por completo la dieta diaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

El producto fue elaborado en los laboratorios de tecnología de alimentos de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio de la Universidad Juárez del Estado de Durango de acuerdo al diagrama de flujo de proceso de la figura 1, con hojuelas de

avena (*Avena sativa*) como ingrediente principal, adquirida en un centro comercial de la región y se adicionó proteína aislada de chícharo *(Pisum sativum) a* diferentes concentraciones (5%, 10% y 15%).

El aislado de proteína es producido por la empresa Wellthy S.A de C.V. y fue comprado en línea, resaltando que contiene los nueve aminoácidos esenciales. El producto fue evaluado en su contenido nutricional a través de un análisis bromatológico de acuerdo a la NMX-F-083-1986 para determinación de humedad, NOM-F-90-S-1978 para determinación de fibra y NMX-F-068-S-1980 para determinación de proteína, cenizas, extracto etéreo y carbohidratos totales, calculando el contenido calórico para cada tratamiento de acuerdo a los resultados obtenidos del análisis bromatológico, así como una prueba de evaluación sensorial por 30 jueces evaluadores no entrenados, respecto a los atributos de nivel de agrado y textura de la barra energética con diferentes porcentajes de proteína (Tabla 1) a través de una escala hedónica de 5 puntos (Figura 2a) .

En base a la formulación de Olivera y col. (2012), en donde se desarrollaron barras energéticas con un contenido de ingredientes aglutinantes del 40 %; en este estudio, y debido a la adición de proteína aislada de una leguminosa, la cual puede tener un alto índice de absorción de agua, sólo se utilizó un 30 % de ingredientes aglutinantes, de los cuales su proporción se mantuvo constante para los tres tratamientos, en razón de 59.4 g de glucosa, 6.6 g de maltodextrina y 9 g de Stevia para cada formulación. en una mezcla total de 300 g; variando únicamente las proporciones de avena y proteína aislada de chícharo, en razón del 5% (15 g), 10% (30 g) y 15% (45 g) de proteína de chícharo de la mezcla total, quedando una masa de 200 g, 185 g y 170 g de avena hidratada con 10 g de agua para cada tratamiento respectivamente.

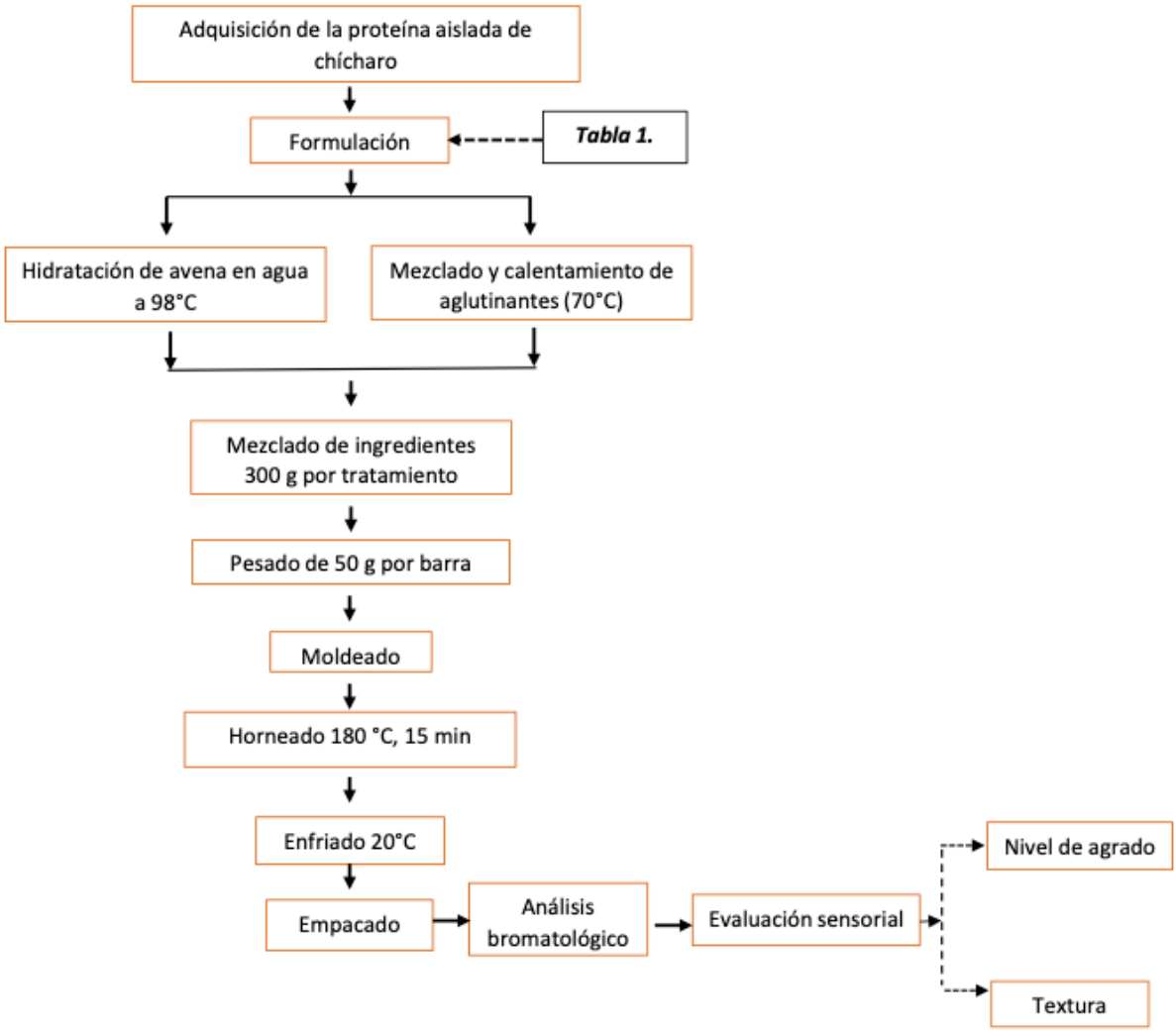


Figura 1. Diagrama de flujo de proceso y evaluación de una barra energética de hojuelas de avena adicionada con proteína aislada de chícharo a diferentes concentraciones.

Tabla 1. Composición de mezclas en los tratamientos para la elaboración de barras energéticas con adición de diferentes concentraciones de proteína aislada de chícharo, expresadas en porcentaje (%).

Tratamiento	Ingredientes*	Proteína*	Aglutinantes*
1	65	5	30
2	60	10	30
3	55	15	30

* Composición expresada en porcentaje (%).

El análisis de datos de los resultados bromatológicos y de evaluación sensorial, se hicieron a través de un ANOVA y la comparación de medias por la prueba de Tukey y Friedman respectivamente, con un nivel de significancia de 0.05.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La proteína de chícharo es un ingrediente que provee un importante valor agregado ya que posee compuestos funcionales y excelentes propiedades nutricionales. En comparación de otras leguminosas y cereales, contiene bajos niveles de factores antinutritivos como azúcares complejos y fitoesteroides que son eliminados durante el proceso de aislamiento (Díaz y col., 2006).

Los resultados obtenidos mostraron, un contenido de proteína en las barras en un rango de 4.3 a 13.8 g/100 g de muestra, obteniendo en algunos tratamientos un mayor porcentaje de proteína en comparación con el trabajo de Márquez-Villacorta y col. (2018), en una barra de cereal con quinoa, polvo de cáscara de piña y salvado de avena en donde obtuvieron un contenido proteico promedio de 12.4 g de proteína por cada 100 g de muestra.

Además, de acuerdo con la tabla 2, en el presente trabajo existió diferencia estadística significativa entre los tres tratamientos de adición de proteína aislada de chícharo del 5, 10 y 15%, con respecto al contenido proteico de las barras energéticas de 4.5, 9.8 y 13.4 g de proteína/100 g de muestra, respectivamente; por lo que se puede asumir que el proceso utilizado no afectó la proporcionalidad de la adición de proteína con respecto a su contenido proteico, sin embargo, el contenido de carbohidratos, humedad, grasa y ceniza si se vio afectado.

Según los cálculos efectuados para determinar el contenido nutricional y calórico (Tabla 3) por porción de una barra de 50 g, de acuerdo al diagrama de flujo de proceso (Figura 1); respecto al contenido proteico los resultados obtenidos en un rango de 2.15 a 6.92 g/50 g de muestra y en dos de los tratamientos (10 y 15%) con valores por encima de los 4.5 g/50 g de muestra, son superiores a los citados por Olivera y col., 2012 con valores promedio en barras energéticas comerciales del 5.5 g/100 g de muestra y a los obtenidos por Cueva-Vásquez (2020), con un promedio de 7.0 g/100 g de

Tabla 2.- Resultados de los análisis bromatológicos de barras energéticas adicionadas con diferentes concentraciones de proteína aislada de chícharo.

Tratamientos (% Proteína Aislada de chícharo).	Humedad*	Proteína*	Grasa*	Carbohidratos *	Cenizas*
5	24.10±1.56 ab	4.52±0.17 a	1.90±0.09 a	60.13±2.43 a	9.35±1.44 a
10	24.26±0.65 ab	9.79±0.32 b	2.37±0.25 bc	50.98±2.50 bc	12.60±2.07 bc
15	22.23±0.64 c	13.36±0.44 c	2.66±0.54 bc	48.16±3.29 bc	13.59±3.46 bc

Análisis factorial de varianza ANOVA entre los resultados de los tratamientos.
Letras minúsculas diferentes en las medias de las columnas, indican diferencia estadística significativa, prueba de Tukey ($p<0.05$).
*(g/100 g de muestra).

muestra en barras elaboradas a base de higo (*Ficus carica*), quinua (*Chenopodium quinoa*) y Chía (*Salvia hispanica*). Por lo anterior, se presentaron diferencias estadísticas significativas del contenido proteico entre los tres tratamientos de adición de proteína aislada de chícharo (5, 10 y 15%), mientras que en el contenido de grasa hubo un incremento estadístico significativo de los tratamientos del 10 y el 15 % con respecto al tratamiento del 5 % y por lo contrario, en los valores del contenido de carbohidratos totales, se presentó una disminución estadística significativa de los tratamientos del 10 y 15 % con respecto al tratamiento del 5 %, sin embargo, lo anterior no afecto el contenido calórico total de las barras energéticas alimenticias a base de avena con la adición de proteína aislada de chícharo con un promedio de 135.02 kcal/50 g de muestra, ya que de acuerdo a los valores obtenidos no existió una diferencia estadística significativa entre los tratamientos con respecto a este atributo.

Por lo anterior, se puede asumir que aunque no hubo diferencias estadísticas significativas en el contenido calórico entre los tres tratamientos, si se pudo incrementar en dos de ellos el valor proteico, inclusive en algunos casos superior a otros productos similares elaborados en otras investigaciones, pudiendo inferir que las barras desarrolladas en este estudio pudieran aportar una mayor cantidad de proteína a los consumidores, ya que las proteínas de la avena son de baja calidad, pero al ser las proteínas de chícharo de alta calidad (Enjamio y col., 2017), debido a que contiene todos los aminoácidos esenciales, se fortifica el producto, siendo en este caso más factible un mayor aprovechamiento nutricio, pero sin proporcionar un mayor aporte calórico.

A través de una evaluación sensorial realizada con 30 jueces evaluadores no entrenados, se midió el atributo de textura de la barra expresado en una escala de 10 puntos, siendo 0 lo más blando y 10 la mayor dureza (Figura 2 b). Según Jaramillo (2013), la adición de proteína podría afectar este sistema aglutinante y la implementación del horneado provoca una masa más seca que podría relacionarse a una textura más dura.

De acuerdo a la Figura 2(a), los resultados obtenidos en el tratamiento 2 y el tratamiento 3 fueron del agrado de los jueces debido a que en ambos casos hubo mayor elección en el punto de "me gusta", con un 50 y 47% respectivamente.

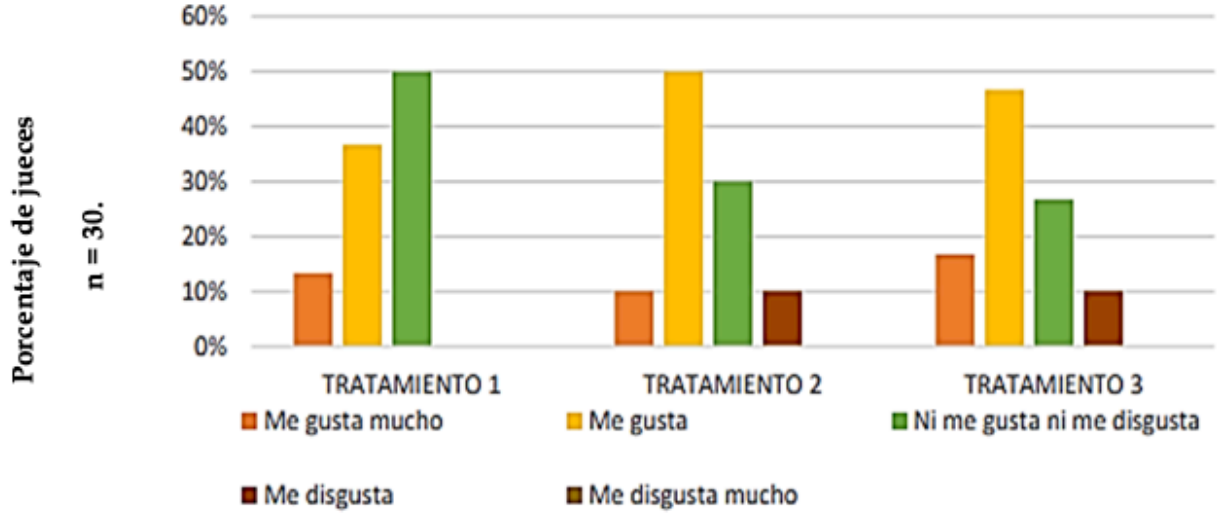
De acuerdo a la Figura 2 (b), los resultados obtenidos en el tratamiento 2 y el tratamiento 3 fueron del agrado de los jueces debido a que en ambos casos hubo mayor elección de acuerdo a la textura deseada, siendo esta una textura media, con un 37 y 33% respectivamente en el punto "5".

Respecto a la prueba de nivel de agrado, las barras con mayor concentración de proteína aislada de chícharo tuvieron un porcentaje más elevado de aceptación por los jueces, lo que indica que la proteína aislada de chícharo no otorgó un sabor desagradable en las barras energéticas.

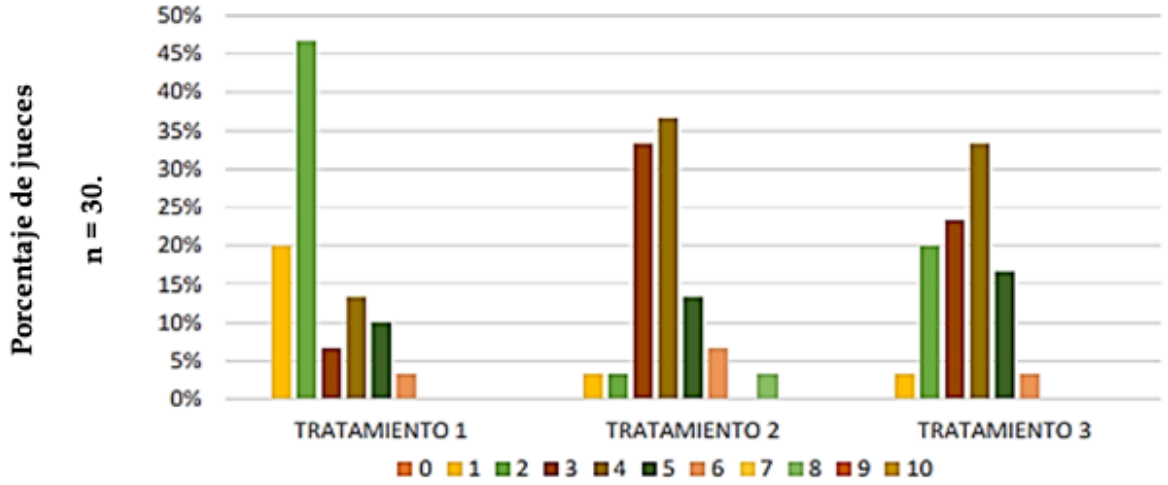
Tabla 3.- Contenido nutricional y calórico por cada barra energética (50 g) adicionadas con diferentes concentraciones de proteína aislada de chícharo.

TRATAMIENTO (% Proteína Aislada de chícharo).	PROTEÍNA*	GRASA*	CARBOHIDRATOS*	CONTENIDO** CALÓRICO
5%	2.26±0.09a	0.95±0.04a	30.06±1.22a	137.84±4.72a
10%	4.90±0.16b	1.19±0.13bc	25.49±1.25bc	132.22±4.37a
15%	6.68±0.22c	1.33±0.18cb	24.08±1.65cb	135.01±7.67a

Análisis factorial de varianza ANOVA entre los resultados de los tratamientos. Letras minúsculas diferentes en las medias de las columnas, indican diferencia estadística significativa, prueba de Tukey ($p<0.05$).
*Contenido nutricional en g/50 g de porción (Una barra equivale a una porción de 50 g).
**Contenido calórico en Kcal/50 g de porción (Una barra equivale a una porción de 50 g).



(a) TRATAMIENTOS (% de adición de proteína aislada de chícharo).



(b) TRATAMIENTOS (% de adición de proteína aislada de chícharo). Y escala del atributo de textura, siendo 0 lo más blando y 10 el de mayor dureza.

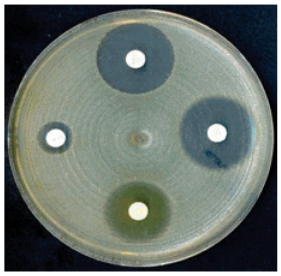
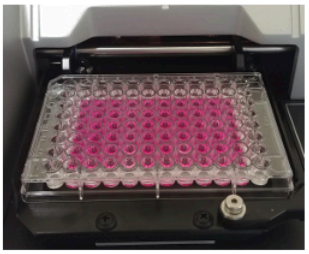
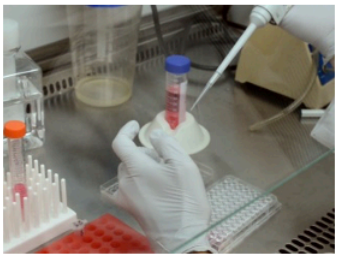
Figura 2. Nivel de agrado (a) y Evaluación sensorial de textura (b) de una barra energética de hojuelas de avena adicionada con proteína aislada de chícharo a diferentes concentraciones evaluada por jueces no entrenados.

CONCLUSIONES

Por lo anterior, podemos concluir que, el proceso de elaboración de las barras no afectó la proporcionalidad de adición de la proteína y al aumentar la concentración de proteína aislada de chícharo en las barras energéticas, se eleva el porcentaje del contenido de proteína, grasa y cenizas, y por lo contrario, disminuyó el porcentaje de carbohidratos y humedad, sin afectar a la textura, el contenido calórico y a la aceptabilidad general percibida por los jueces, puesto que, en ambos atributos sensoriales, los tratamientos con mayor adición de proteína fueron los mejor evaluados.

REFERENCIAS

- Ávila, J.; Ceballos, I.; Gómez, A.; Rodríguez, P.; Ruiz, E.; Valero, T.; Varela, G. (2017). **Datos actuales sobre las propiedades nutricionales de la avena.** Fundación Española de la Nutrición. 1(1): 1-33.
- Arruti, I.; Fernández, M. B.; Martínez, R. (2015). **Diseño y desarrollo de una barra energética para deportistas de triatlón.** Enfermería. Cuidados Humanizados, Vol. 4. n° 1. 27-31.
- Baéz Pazmiño, L. L., & Borja Armijos, A. K. (2013). ***Elaboración de una barra energética a base de Sacha Inchi (Plukenetia volubilis) como fuente de Omega 3 y 6***. (Bachelor's thesis, Quito, 2013).
- https://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/2380
- Cueva-Vásquez, G. S. (2020). **Desarrollo de una barra nutricional a base de higo (*Ficus carica* L.), quinua (*Chenopodium quinoa*) y chía (*Salvia hispanica*), endulzada con stevia (Stevia rebaudian).** TESIS. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
- Dagorn-Scaviner, C., Gueguen, J., & Lefebvre, J. (1987). ***Emulsifying properties of pea globulins as related to their adsorption behaviors.*** *Journal of Food Science*, *52*(2), 335-341.
- Díaz, D., Morlacchini, M., Masoero, F., Moschini, M., Fusconi, G., & Piva, G. (2006). ***Pea seeds (Pisum sativum), faba beans (Vicia faba var. minor) and lupin seeds (Lupinus albus var. multitalia) as protein sources in broiler diets: effect of extrusion on growth performance.*** *Italian Journal of Animal Science*, *5*(1), 43-53.
- Enjamio Perales, L., Rodríguez Alonso, P., & Valero Gaspar, T. (2017). **Informe Sobre Legumbres, Nutrición Y Salud** (Report on Legumes, Nutrition and Health). *Madrid: Fundación Española de la Nutrición y Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición*.
- Jacques-Fajardo, G. E., Prado-Ramírez, R., Arriola-Guevara, E., Carrillo, E. P., Espinosa-Andrews, H., & Morales, G. M. G. (2017). **Physical and hydration properties of expanded extrudates from a blue corn, yellow pea and oat bran blend.** *Lwt*, *84*, 804-814.
- Jaramillo Cardoso, L. (2013). **Evaluación de las características texturales y sensoriales de una barra de granola obtenida mediante moldeado en frío.** Colegio de Ciencias e Ingeniería. Universidad San Francisco de Quito. Quito, Perú.
- Márquez-Villacorta, L. F. & Pretell-Vásquez, C. C. (2018). **Evaluación de características de calidad en barras de cereales con alto contenido de fibra y proteína**. *Biotecnología en el sector agropecuario y agroindustrial*, *16*(2), 67-78.
- Nayak, B., Berrios, J. D. J., Powers, J. R., & Tang, J. 2011. **Effect of extrusion on the antioxidant capacity and color attributes of expanded extrudates prepared from purple potato and yellow pea flour mixes**. Journal of Food Science, 76(6): 874-883. Doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02279.x
- Olivera, M., Ferreyra, V., Giacomino, S., Curia, A., Pellegrino, N., Fournier, M. & Apro, N. (2012). **Desarrollo de barras de cereales nutritivas y efecto del procesado en la calidad proteica**. Revista Chilena de Nutrición, 39(3), 18-25.
- PROFECO. (2019). **Barras de cereal**. Revista del Consumidor. 40-50.
- Zenteno-Pacheco, S. (2014). **Barras de cereales energéticas y enriquecidas con otras fuentes vegetales**. Revista de Investigación Universitaria. Vol. 3(2). 58-66.

Cuerpo Académico UJED-CA-131 Farmacia y productos naturales LGAC: Caracterización de las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los productos naturales Evaluación y desarrollo de formas farmacéuticas de productos naturales		
Nombre del proyecto	Investigador responsable	
Actividad biológica de extractos vegetales de especies del semidesierto	Dra. Concepción García Luján	
Patrones de resistencia a los antimicrobianos en cepas bacterianas y fúngicas de origen nosocomial		
Evaluación de la actividad cicatrizante y antioxidante del extracto etanólico de propóleo	Dr. Miguel Téllez López	
Evaluación de la actividad citotóxica de los extractos vegetales en líneas celulares	Dr. Joaquín Avalos Soto	 

"Las palabras pueden ser como rayos X si se usan apropiadamente: lo atraviesan todo"
Aldous Huxley (1894-1963): novelista y poeta inglés.

Control de calidad y caracterización de principios activos de suplemento herbario con extracto de *Silybum marianum* mediante Cromatografía Líquida de alta resolución con detector de fluorescencia.

[1]Valdez-Solana Mónica A, [1]Salazar-Núñez Edgar E., [2]Avitia-Domínguez Claudia, [2]Tellez-Valencia Alfredo, [1]García-Luján Concepción, [1]Meza-Velázquez Jorge A, [1*]Sierra-Campos Erick.

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

[2]Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Avenida Universidad y Fanny Anitúa S/N, 34000 Durango, DGO, México

*Email: ericksier@ujed.mx

RESUMEN

Silybum marianum es una planta medicinal conocida por sus valores terapéuticos en enfermedades hepáticas. Se realizó una huella fitoquímica, que puede utilizarse para la correcta identificación de esta planta en algunos productos herbarios. Las sustancias activas se extrajeron con etanol-agua (proporción 1:1). La separación utilizó una columna de fase inversa C18, acetonitrilo-agua que contenía un gradiente de TCA al 0,01 % con detección de fluorescencia (ej. 280 nm; em. 360 nm). La validación del método se basó en el coeficiente de determinación (r2 >0,9990), precisión (0,74-0,9% RSD). El sistema UHPLC-FLD muestra una buena linealidad de 5 a 65 µg/mL (0,9994) con un LOD de 0,051 µg/mL. Se analizaron cinco productos herbarios disponibles en el mercado mexicano para demostrar la utilidad del método desarrollado y validado. Se encontró que todos los productos están hechos de *Silybum marianum* y no se detectaron compuestos extraños al cromatograma de silimarina. Además, se detectaron por primera vez seis compuestos en suplementos vegetales, que podrían ser flavonoides o polifenoles. Detectamos problemas de calidad en dos suplementos dietéticos (USA-1 y USA-2). Estas muestras contienen diferentes cantidades de flavolignanos, que no se corresponden con la información disponible en la etiqueta. Como resultado, un consumidor recibiría cantidades incorrectas de flavolignanos totales en una cápsula, lo que plantearía un riesgo de efectos adversos.

Palabras clave: Flavolignanos, UHPLC-FLD, *Silybum marianum*, Suplemento herbario.

ABSTRACT

Silybum marianum is a medicinal plant known for its therapeutics values in liver diseases. Chemical fingerprint was carried out, which can be used for correct identification of this plant in some herbal products. Active substances were extracted with ethanol-water (1:1 ratio) The separation utilized a C18 reversed-phase column, acetonitrile-water containing 0.01 % TCA gradient with fluorescence (ex. 280 nm; em. 360 nm) detection. The method validation was based on coefficient of determination (r2 >0.9990), precision (0.74-0.9%RSD). The UHPLC-FLD system exhibits good linearity from 5-65 µg/mL (0.9994) with LOD of 0.051 µg/mL. Five herbal products available in the Mexican market were analyzed to demonstrate the usefulness of the developed and validated method. It was found that all the products are made from *Silybum marianum* and no compounds foreign to the silymarin chromatogram were detected. In addition, six compounds were detected for the first time in herbal supplements, which could be flavonoids or polyphenols. We detected quality problems of two dietary supplement (USA-1 and USA-2). These samples contain different amounts of flavolignans, which do not correspond to the information available on the label. As a result, a consumer would receive wrong amounts of total flavolignans in a capsule, posing a risk of adverse effects.

Keywords: Flavolignans, UHPLC-FLD, *Silybum marianum*, Herbal supplement.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un órgano fundamental que realiza diversas actividades fisiológicas, de las cuales la más importante es el metabolismo de las sustancias ingeridas, en particular los fármacos [1]. La prevalencia de enfermedades hepáticas, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la lesión hepática inducida por fármacos, está aumentando y es una de las principales causas de hepatitis aguda. Las tendencias actuales indican que este tipo de circunstancias serán más comunes en los próximos años [2]. Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades hepáticas afectan al 10% de la población mundial, con alrededor de 2,4 millones de muertes anuales asociadas a enfermedades hepáticas [3]. Además, en México las enfermedades hepáticas fueron la cuarta causa de mortalidad durante 2018 [4].

Hay pocos fármacos disponibles para la prevención o el tratamiento de enfermedades hepáticas y existe una necesidad creciente de desarrollar agentes hepatoprotectores seguros. *Silybum marianum* L. también conocida como hierba de cardo mariano o cardo de Santa María, es un remedio ayurvédico tradicional popular para tratar la acidez estomacal y se utiliza para tratar la hepatitis, la cirrosis y el cáncer de hígado [5-7]. Además, la hierba de cardo mariano es un remedio tradicional para varias enfermedades como depresión, dispepsia, congestiones esplénicas y otras [8]. El cardo mariano crece en forma silvestre en el sur de Europa, el norte de África y el Medio Oriente; sin embargo, ahora se encuentra en todo el mundo. En el caso de México, el cardo mariano se consume como suplemento herbolario [9]. Sin embargo, existen un estudio que utilizaron varios productos hepatoprotectores a base de hierbas disponibles en México e informaron que el extracto de silimarina no mostró toxicidad en las dosis administradas, pero no logró mostrar un efecto hepatoprotector contra el daño agudo inducido por el tetracloruro de carbono en ratas [10]. Por tanto, los autores sugieren que las concentraciones de silimarina pueden variar en los productos comerciales y que se debe analizar el extracto para determinar si contiene las cantidades de silimarina indicadas en la etiqueta y en qué se diferencian de la cantidad contenida en Legalon® (fármaco hepatoprotector estándar). Además, existen ecotipos de esta planta y sus características macroscópicas no permiten distinguir entre ellos por simple observación, lo que conduce a muestras comercial y médicamente adulteradas y de baja capacidad terapéutica.

Recientemente se ha prestado especial atención al análisis de huellas fitoquímicas de suplementos dietéticos en nuestro país. El cual es un patrón único que indica la presencia de múltiples marcadores químicos en una muestra [11]. De hecho, la validación de métodos analíticos da tanto a los laboratorios como a los organismos reguladores "garantías" de la confiabilidad de las medidas realizadas y minimiza los riesgos para el consumidor y el productor [12]. Las huellas dactilares químicas obtenidas mediante técnicas cromatográficas y electroforéticas, particularmente cromatografías de alta resolución, se recomiendan encarecidamente para el control de calidad de las medicinas a base de hierbas, ya que pueden representar con precisión las "integridades químicas" de las medicinas a base de hierbas y, por tanto, usarse para la autenticación e identificación de las hierbas medicinales en productos comerciales [13].

Los componentes activos extraídos de la semilla de *S. marianum* se conocen como silimarina, que es una mezcla compleja de al menos cuatro flavonolignanos y diastereoisómeros principales (silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B) y un flavonoide, la taxifolina [7]. El principal componente activo estructural y aislado de la silimarina es la silibina, que comprende aproximadamente el 33% del peso total del extracto. El método analítico universal para la identificación de componentes de silimarina es la cromatografía líquida de alta resolución con detección espectrofotométrica (HPLC-UV). La fase estacionaria más comúnmente utilizada es C18 y se pueden usar varias fases móviles (típicamente una combinación de acetonitrilo y/o metanol con agua en condiciones ácidas) ya sea en modo isocrático o en modo gradiente. Todos estos métodos generalmente produjeron una buena separación de taxifolina, silicristina A, silibinas A y B e isosilicristinas A y B en un rango de tiempo de 7 a 100 minutos [14]. Sin embargo, se propone la detección espectrofotométrica con detector de diodos (DAD) para identificar un amplio espectro de flavonolignanos aprovechando sus propiedades espectrales características, mientras que el uso de la detección fluorométrica asegura una alta sensibilidad de las determinaciones aunque existen un pocos estudios con este detector. Otro aspecto importate a considerar es la amplia disponibilidad de productos de cardo mariano debido al comercio digital en México (Amazon, Walmart y Mercado libre) ha permitido la comercialización de productos herbarios no elaborados en nuestro pais y por ello es importante desarrollar métodos cromatográficos para determinar la naturaleza del material vegetal que se utilizó para poner a disposición los productos en el mercado en línea. Por tanto, es interesante disponer

Tabla 1. Suplementos dietéticos que afirman contener cardo mariano, los cuales fueron probados en este estudio.

Muestra	Categoría	Dosis diaria y forma farmacológica
USA-1	Suplemento herbal	175 mg de extracto pulverizado de semilla estandarizada con *Silybum marianum* en una capsula
USA-2	Suplemento herbal	1000 mg de extracto pulverizado de semilla de 250 mg de un extracto 4:1 en una capsula
MEX-1	Suplemento herbal	150 mg de extracto pulverizado de semilla
MEX-2	Suplemento herbal	500 mg de extracto pulverizado de semilla
MEX-3	Suplemento herbal	500 mg de extracto pulverizado de semilla

USA declara que la muestra es producida y comercializada por una empresa en los Estados Unidos de América; MEX representa que la muestra es producida y comercializada por una empresa en México.

de métodos fluorométricos para el análisis de perfiles de silimarina. Por esta razón, se desarrolló y valido un nuevo método UHPLC-FLD simple y sensible para la determinación del perfil de silimarina en productos comerciales disponibles en México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los productos químicos y reactivos empleados fueron de grado HPLC y analítico, adquiridos de Sigma-Aldrich Chemical Co.

Muestras

Las muestras de suplementos dietéticos a base de cardo mariano se compraron en el mercado mexicano entre 2017 y 2023 (Tabla 1). Los preparados se componían principalmente de cápsulas con extractos de cardo mariano secos o a base de aceite (es decir, un extracto de frutos de *S. marianum*). Para algunas marcas, se recogieron diferentes lotes de muestras para evaluar la posible variabilidad interindividual de la composición química dentro de las mismas preparaciones.

Condiciones cromatográficas de silimarina

Antes del procedimiento de extracción, se extrajeron los contenidos internos de las cápsulas (n = 10), se pesaron por separado y luego se mezclaron adecuadamente en un tubo de Falcon de politetrafluoretileno de 50 mL para obtener material de muestra homogénea. Para el análisis de silimarina se utilizó un método optimizado desarrollado y validado en nuestro laboratorio. En resumen, se pesó una cantidad de 1 (±0.01) g del material homogéneo del interior de las cápsulas en un tubo de politetrafluoretileno de 50 mL y se extrajo con agitación con 30 mL de etanol-agua (1:1) durante 10 min y fue sonicado por 60 min. Después de la centrifugación (10,000 rpm, 15 min), el extracto se filtró (PTFE de 0.2 µm, All-tech, EE. UU.), se diluyó 10, 100 y 1000 veces a partir del extracto original y se transfirió a un vial de muestreo automático de 2 mL para un análisis por ultracromatografía líquida de alta resolución (U-HPLC-FLD). Estos se realizaron utilizando un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Sunnyvale, CA, EE. UU.), con una columna Agilent Zorbax C18 de fase reversa (tamaño de partícula de 150 mm x 4,6 mm, 3,5 µm) a una temperatura de 30 °C, se cargaron 5 µL de cada muestra con un auto-muestreador a 10 °C en un jeringa de 100 µL. La fase móvil estuvo compuesta por la solución A filtrada y desgasificada (agua con ácido tricloroacético al 0.1%), solución B (acetonitrilo), solución C (metanol) y solución D (metanol al 30%). El gradiente de elución se programó como se muestra a continuación: minuto 0-5 (B) 45%, (C) 7% y (D) 10%; minuto 5-10 (B) 45%, (C) 7% y (D) 15%; minuto 10-15 (B) 45%, (C) 7% y (D) 20%; minuto 15-20 (B) 45%, (C) 7% y (D) 25%; minuto 20-40 (B) 35%, (C) 7% y (D) 30%. El tiempo total de ejecución fue de 40 min a un flujo de 0.3 mL/min, el detector de fluorescencia (FLD) se utilizó a 45 °C, con una longitud de onda de excitación de 280

nm y una emisión de 360 nm. La identificación de los compuestos se realizó comparando los tiempos de retención de los picos de las muestras con los del estándar farmacéutico de referencia de Silimarina y las muestras se disolvieron en la fase móvil arrojando concentraciones de 25µg/mL. Antes de su uso, la fase móvil se desgasificó mediante un baño ultrasónico y se filtró mediante un filtro de alto vacío de 0.45 µm. La adquisición de datos, la integración de picos y las calibraciones se realizaron con el software Chromeleon 7.2 (ThermoFisher Sci). Los resultados se expresan como medias ± desviaciones estándar de análisis independientes por triplicado.

Preparación de solución estándar

La silimarina se adquirió de Sigma-Aldrich (EE. UU.), y se utilizó para la preparación de la solución estándar. A partir de esta solución concentrada se prepararon diferentes concentraciones para dar concentraciones finales entre 5-120 µg/mL para la curva de calibración estándar y se almacenaron bajo refrigeración. Las curvas de calibración se construyeron trazando el área del pico en el eje contra la concentración respectiva del estándar en el eje X y la relación lineal se evaluó utilizando el método de mínimos cuadrados dentro de Sigmaplot 12.

Estudio de validación

Para el proceso de definición del desempeño del sistema cromatográfico utilizado se evaluaron los siguientes parámetros; robustez, linealidad, rango de variación, precisión, exactitud, sensibilidad, límites de detección (LOD) y de cuantificación (LOQ) [15-16]. Los parámetros se calcularon como;

La respuesta de linealidad de la silimarina se evaluó en los rangos de concentración de 2 a 50 µg/mL para UHPLC-FLD. La ecuación lineal para las gráficas de calibración fue Y = (número)X- (número), siendo el coeficiente de correlación (r) 0,999. El rango se estableció con cinco lecturas repetidas de cada concentración.

La solidez del método desarrollado se evaluó variando dos parámetros, que incluyen la variación del flujo y el cambio en la composición de la fase móvil utilizando 50 µg/mL de extracto de silibina. El análisis de robustez se realizó para demostrar que el método no se vio afectado después de cambios leves pero deliberados en las condiciones analíticas. Algunos factores elegidos para este estudio fueron el flujo, la composición de la fase móvil y los cambios de temperatura del horno de columna.

La sensibilidad del método propuesto se estimó en términos de LOD y LOQ. LOD = 3,3 x ASD/S y LOQ = 10 x ASD/S, donde ASD es la desviación estándar promedio de la concentración estándar más baja y S es la pendiente de la línea.

La precisión del método se determinó en términos de variación intra-día e inter-día (% RSD). La precisión intra-día (% RSD) se evaluó analizando soluciones estándar de silimarina dentro del rango de calibración, tres veces en el mismo día.

RESULTADOS

Validación del método

Los preparados a base de hierbas de *Silybum marianum* se utilizan desde el siglo IV a. C. en el tratamiento de enfermedades hepáticas y contra muchas otras patologías. El consumo de fármacos y complementos alimenticios que contienen silimarina sigue aumentando en el mercado mundial. La determinación precisa, rápida, fiable y compleja de todos los componentes de los productos de silimarina es fundamental para evaluar su calidad farmacológica.

El rango de concentración de calibración y linealidad de la silimarina, el límite instrumental de detección (LOD) y cuantificación (LOQ), la repetibilidad instrumental y del método expresada en términos de porcentaje de desviación estándar relativa (%RSD) y los valores de recuperación se informan en la tabla 2. Los extractos se inyectaron y separaron mediante UHPLC-FLD. En condiciones óptimas, las curvas de calibración se obtuvieron inyectando soluciones estándar en diez concentraciones diferentes. Cada punto en el gráfico de calibración correspondía al valor medio obtenido de tres mediciones independientes del área del pico.

Tabla 2. Resumen de la validación del método UHPLC-FLD para silimarina.

Parámetros	UHPLC-FLD
Longitud de onda (nm)	280/360
Linealidad	5-65 µg/mL
Ecuación de regresión	y = 1445x -1885
Coeficiente de determinación (r^2)	0.9994
Desviación estándar de la pendiente	12.89
Desviación estándar del intercepto	13.52
Número de puntos	6
LOD (µg/mL)	0.051
LOQ (µg/mL)	0.156
Precisión (% RSD)	0.9
Tiempo de análisis total	65 min
Robustez	alta

Se empleó RP-UHPLC con detección FLD para la identificación y cuantificación de los principales flavonolignanos presentes en los extractos metanólicos. Las cuantificaciones de compuestos (mg/g de materia seca) se lograron comparando tiempos de retención y áreas de pico entre el estándar y las 5 diferentes muestras. Las curvas de los compuestos estándar se realizaron utilizando diluciones en serie de estándares disueltos en metanol grado HPLC. En la Figura 1 se presenta un cromatograma representativo de una mezcla estándar en condiciones óptimas, lo que demuestra que los picos del estándar de referencia de silimarina se separaron con eficiencia y resolución satisfactorias en 70 minutos de tiempo de análisis. Se observó un alto grado de linealidad en todos los flavonolignanos; el cuadrado del coeficiente de correlación de la curva de calibración estima la reproducibilidad del método. Todos los extractos metanólicos de cardo mariano de las diferentes muestras se inyectaron en estas condiciones. Los resultados de las muestras muestran que sus separaciones cromatográficas fueron similares; sin embargo, los tamaños de los picos fueron diferentes, lo que determina la cantidad y proporción de cada compuesto.

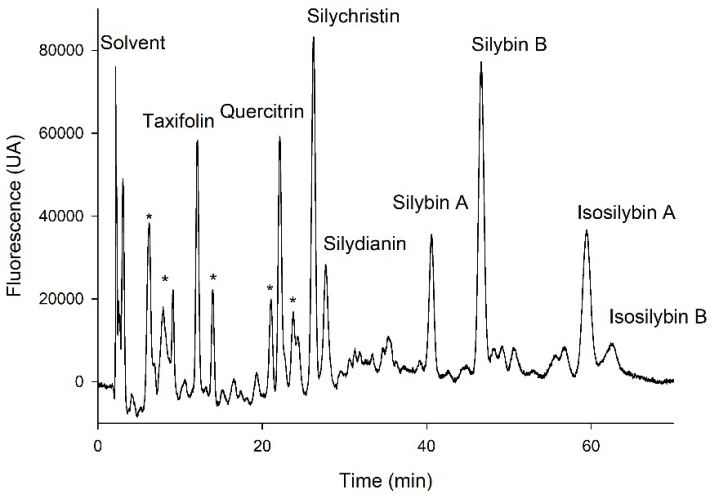


Figura 1. Cromatograma RP-UHPLC-FLD del estándar de Silimarina. Las condiciones cromatográficas se describen en el texto. Los asteriscos indican la posible presencia de otros componentes que podrían ser productos de degradación de la hidrólisis de la muestra o flavonoides. Sin embargo, estos compuestos aún no han sido identificados.

Variabilidad en la composición individual de flavonolignanos entre las preparaciones de cardo mariano probadas.

Se encontraron marcadas diferencias en el contenido de flavonolignanos individuales entre las diferentes preparaciones de cardo mariano, incluso dentro de diferentes lotes del mismo fabricante. Se llevaron a cabo cinco determinaciones repetidas que dieron resultados satisfactorios, que concordaban con las afirmaciones de la etiqueta (Tabla 3). Los excelentes porcentajes de recuperación y % de RSD sugirieron que no hay interferencia de los excipientes de las capsulas. Esto se puede demostrar con la silibina A y la silibina B, los flavonolignanos más abundantes en las preparaciones de cardo mariano. Como se puede ver en la Tabla 3, la suma de silibina A y B varió del 54% al 79% entre muestras (donde la suma de todos los flavonolignanos se consideró 100%). La mayor variabilidad dentro de diferentes lotes por parte de un mismo productor fue para el productor MEX No. 3 (datos no mostrados), los valores mínimo y máximo fueron 62% y 79.5%, respectivamente. Las concentraciones de silibina A encontradas estuvieron en el rango de 103 a 146 mg/g. Además los contenidos de silibina A disminuyeron de la siguiente manera: USA-2, USA-1, MEX-2, MEX-1 y MEX-3 (Tabla 3). Sin embargo, se encontró que la silibina B era el componente principal (26,4% –54,19%) del total de flavonolignanos en el

Tabla 3. Determinación del contenido de siete compuestos de silimarina en diversos suplementos herbales.

Compuesto	Tiempo de retención (min)	Contenido (mg/g)				
		USA-1	USA-2	MEX-1	MEX-2	MEX-3
Taxifolina	12.06	27 ± 2.19	42 ± 0.4	1.8± 0.1	2.5 ± 0.2	3.1 ± 0.1
Quercitrina	22.0	3.3 ± 1.3	4.1 ± 0.1	7.2± 0.4	6.5 ± 0.5	8.1 ± 0.7
Silicristina	26.13	15.5 ± 0.81	13.8 ± 0.5	30.6± 0.2	22.4 ± 1.2	23.7 ± 1.9
Silidianina	27.61	79.1 ± 1.2	65 ± 1.1	1.6± 0.1	0.5 ± 0.1	2.3 ± 0.5
Silibina A	40.51	140 ± 2.5	146± 1.8	110 ± 3.4	115 ± 2.6	103 ± 0.7
Silibina B	46.58	170 ± 7.4	138 ± 2.2	207 ± 2.14	197 ± 1.83	221 ± 7.8
Isosilibina A	59.4	110.4 ± 7.2	94 ± 0.9	48.1 ± 0.95	49 ± 2.16	44 ± 4.53
Isosilibina B	62.36	20.5 ± 0.6	19 ±0.8	3.5 ±0.3	1.9 ± 0.1	2.6 ± 0.6

extracto de casi todas las muestras. Las concentraciones observadas estuvieron en el rango de 138 a 221 mg/g. Los niveles de otros flavonolignanos, incluidos isosilibina A, isosilibina B y quercitrina, variaron del 0.58% al 19.5%, y la silicristina nunca se detectó por encima del 7.46% del total de flavonolignanos en todas las muestras estudiadas. USA-2 tenía dos veces más taxifolina que USA-1, y aproximadamente 17 veces más que en todas las muestras de MEX (Tabla 3).

Por otro lado, la concentración de taxifolina muestra valores que oscilan entre 1.8 y 42 mg/g (Tabla 3). Estos resultados concuerdan con el contenido medio de taxifolina de 4.96 mg/g reportados en 30 poblaciones de cardo mariano silvestre que se encuentran naturalmente en Grecia [17]. Finalmente, se detectó quercitrina en todos los productos a base de hierbas y su concentración osciló entre 4.1 y 8.1 mg/g (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Las medicinas a base de hierbas son un tipo de suplemento dietético y se venden en forma de tabletas, cápsulas, polvos, tés, extractos y plantas frescas o secas. La gente usa medicinas a base de hierbas para tratar de mantener o mejorar su salud. Por tanto, la medicina china y otros remedios populares se están volviendo cada vez más populares en todo el mundo en un intento de curar las principales enfermedades (diabetes, obesidad, cáncer y otras). El uso de plantas medicinales como tratamiento es el enfoque popular más antiguo para tratar enfermedades, pero todavía faltan buenas técnicas estandarizadas para evaluar la calidad, cantidad y eficiencia de estas plantas [18]. Las técnicas cromatográficas, según las directrices de la OMS, son las más efectivas para estandarizar y cuantificar componentes bioactivos con valor agregado de composiciones herbáceas/poliherbales [19]. México, al igual que China, tiene un sistema médico tradicional que data de casi 5,000 años y combina las técnicas medicinales de civilizaciones precolombinas como la maya, inca y azteca [20]. México posee una de las regiones de diversidad botánica más extensa del planeta, con más de 4,000 plantas utilizadas con fines medicinales. Varias plantas se han utilizado tradicionalmente para tratar enfermedades hepáticas en México [21]. Además, se estima que alrededor del 60% de la población utiliza algún medicamento procedente de plantas para tratar sus enfermedades. Sin embargo, México carece actualmente de un registro sistemático de plantas medicinales o remedios herbarios de uso histórico. Por ello, el INPI, el IMSS y el Instituto Nacional de Antropología e Historia (INAH) han realizado varias investigaciones y colectas de plantas medicinales (OPS) [22]. Además, algunos estados cuentan con jardines de plantas botánicas y medicinales. En el caso del cardo mariano, tiene una amplia distribución en México y parece que aún se encuentra en proceso de naturalización [23]. Por lo cual su uso para tratar patologías hepáticas es muy poco reportado por la sociedad mexicana.

Es importante mencionar que solo se han evaluado 13 plantas mexicanas con actividad hepatoprotectora: *Amole tuber*, *Cochlospermum vitifolium*, *Heterotheca inuloides*, *Hibiscus sabdariffa*, *Leucophyllum frutescens*, *Prostechea michuacana*, *Psidium guajava*, *Rosmarinus offic-inalis*, *Verbena Carolin*, *Centaurea americana*, *Juglans mollis*, *Krameria ramossisima* y *Turnera diffusa* [2, 21]. Estas plantas medicinales tradicionales, incluido el cardo mariano (*S. marianum*), están disponibles en tiendas naturistas y en línea, lo cual provoca algunos problemas de control de calidad y un control mínimo sobre la producción/recolección de estos productos. Como resultado, muchos herbolarios carecen de la formación adecuada en la preparación de tratamientos a base de hierbas, así como de instalaciones adecuadas para su preparación y control de calidad. Además, deben depender de productos herbarios prefabricados, que rara vez están sujetos a control de calidad; la baja preparación y control de calidad de los productos botánicos puede dar lugar a productos de baja calidad, lo que reduce la eficacia de los medicamentos recetados.

Recientemente, se informó que la silimarina, una combinación de complejos de flavonoides, es el componente activo que protege las células del hígado y los riñones de los efectos dañinos de medicamentos como la quimioterapia. Si bien no se ha demostrado que el cardo mariano afecte significativamente el curso de la enfermedad hepática crónica, se ha demostrado que reduce los niveles de enzimas hepáticas y tiene propiedades antiinflamatorias y moduladoras de las células T. Además, la investigación preclínica sugiere que la silimarina tiene propiedades hepatoprotectoras y anticancerígenas, incluida la prevención del desarrollo de células cancerosas en la próstata, la piel, la mama y las células cervicales humanas. Cuando se toma dentro del rango de dosis prescrito, el cardo mariano se considera seguro y bien tolerado, siendo los únicos eventos adversos documentados malestar gastrointestinal, un impacto laxante moderado y una reacción alérgica poco común [24-25].

Los productos a base de hierbas son cada vez más populares, especialmente entre personas que padecen enfermedades crónicas. Durante cientos de años, los herbolarios y los médicos han utilizado el cardo mariano para tratar un amplio espectro de enfermedades hepáticas, incluida la enfermedad del hígado graso, la hepatitis y la cirrosis, y para proteger el hígado de las toxinas ambientales. Actualmente, millones de personas consumen cardo mariano para mantener una buena función hepática. Los investigadores han concentrado sus esfuerzos en la silimarina, una combinación de flavonolignanos aislados del cardo mariano, y la silibina, el componente más activo del extracto [26]. Se han asignado varias cualidades a los componentes primarios de los flavolignanos, que se han identificado como silibina, isosilibina, silicristina, isosilcristina y silidianina. Investigaciones anteriores encontraron propiedades antioxidantes y protectoras, que probablemente estén relacionadas con la activación del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), un regulador maestro de la respuesta citoprotectora. Nrf2 es un factor de transcripción nuclear sensible a redox que puede activar genes relacionados rio abajo. La alteración de la señalización de Nrf2 se ha relacionado con una variedad de enfermedades clínicas. Se ha demostrado que algunos fitoquímicos descubiertos en cardo mariano participan en la vía de señalización de Nrf2; concretamente, se han propuesto como activadores que alteran las interacciones en el sistema Keap1-Nrf2, pero también como antioxidantes o con otros efectos reguladores de Nrf2 [27]. Debido a que los compuestos de silimarina tienen una importante actividad antioxidante, pueden disminuir la formación de radicales libres y la peroxidación lipídica en presencia de daño hepático. Se descubrió que la silimarina puede proteger las membranas lipídicas de los hepatocitos al prevenir la lisis celular [28], así como quelar los iones de hierro y cobre y afectar la biosíntesis de moléculas que protegen el cuerpo humano de estímulos estresantes [29]. Es importante destacar que el componente activo de la silimarina, la silibina, es un flavonolignano con una variedad de acciones que incluyen cualidades depuradoras, antioxidantes, antiinflamatorias y recientemente descubiertas, sensibilizadoras a la insulina que se han estudiado en individuos con resistencia a la insulina [30].

Por otro lado, es posible que las formulaciones comerciales no siempre contengan las cantidades adecuadas de silimarina, lo que da como resultado el efecto terapéutico esperado. Si bien las bajas cantidades de silimarina pueden explicarse por la mala calidad de la materia prima, se sospecha que su eliminación deliberada constituye una adulteración. También se encontraron contaminantes tóxicos y sustancias extrañas en las formulaciones de cardo mariano, lo que generó importantes problemas de salud. La cromatografía en capa fina (TLC), la cromatografía en capa fina de alto rendimiento (HPTLC) y la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con varios detectores son métodos estándar para determinar los componentes de silimarina, pero la resonancia magnética nuclear (RMN) y la ultracromatografía líquida de alta resolución (UHPLC) acoplado a masas se confideran las técnicas de oro para obtener el perfil fitoquímico [31].

En el presente estudio, los octavos compuestos bioactivos principales (taxifolina, quercitrina, silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B) de S. marianum estuvieron presentes en cantidades significativas en todas las muestras comerciales de cardo mariano. El análisis de compuestos bioactivos en el presente estudio se realizó utilizando el método UHPLC-FLD; este método proporciona resultados comparables y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de todos los extractos. En consecuencia, el método UHPLC-FLD podría utilizarse para la estimación cualitativa y cuantitativa de estos compuestos bioactivos en extractos de cardo mariano. Estudios anteriores informaron la presencia de una cantidad sustancial de flavonolignanos en muestras de plantas de *Silybum marianum*. Algunos autores cuantificaron entre 1.40 y 52.86% en materias primas y productos terminados secos y oscilaron entre 36.16 y 1570.7 µg/mL en tinturas líquidas [32]. Otro estudio reportó 12.07% de silicristina, 16.18% de silidianina, 27.22% de silibina y 11.33% de isosilibina en muestras de silimarina. Por el contrario, una cápsula de legalon produjo 23% de silicristina, 28.3% de silidianina, 48.9% de silibina y 22.3% de isosilibina. Además, una tableta de yiganling contenía 6.2% de silicristina, 2.0% de silidianina, 14.4% de silibina y 4.0% de isosilibina [33].

Es interesante mencionar que la cantidad más baja de compuestos de flavonolignanos se ha cuantificado en otras infusiones de hierbas (3.4-7.1 mg/g de mezcla) y complementos alimenticios (7.9-111.8 mg/g) [34]. Por el contrario, casi todas nuestras muestras contenían niveles significativos de los componentes que estaban indicados en la etiqueta del producto, a excepción de la muestra MEX-1 que declaró en su etiqueta 150 mg de *Silybum marianum* y nuestro estudio reportó 392.3 mg/g, por lo que este producto puede suponer una sobredosis para el cliente. Estos resultados demuestran la importancia de contar con métodos validados para la cuantificación e identificación de los constituyentes de los suplementos herbales de *S. marianum*.

Finalmente, es importante señalar que los compuestos desconocidos podrían ser flavonoides o polifenoles, que también podrían participar en los efectos terapéuticos del cardo mariano. Por ejemplo, dos muestras (USA-1 y USA-2) presentan mayor concentración de taxifolina (27 y 42 mg/g, respectivamente. Mientras que los productos herbarios mexicanos solo contenían menor cantidad de taxifolina (1.8-3.1 mg/g). Se informó que la taxifolina ha mostrado una actividad inhibidora prometedora contra la inflamación, las neoplasias malignas, la infección microbiana, el estrés oxidativo, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades hepáticas [35]. Además, la quercitrina es un bioflavonoide comestible que se encuentra en las plantas y que, cuando se hidroliza, crea quercetina y ramnosa. La quercetina es el miembro más destacado del subgrupo de flavonoides, ha demostrado una actividad farmacológica en el tratamiento de enfermedades hepáticas como la esteatosis, la hepatitis grasa, la fibrosis hepática y el cáncer de hígado [36], protege contra la cirrosis hepática mediante la regulación de la trans-diferenciación de las células estrelladas hepáticas (HSC), inhibiendo factores de crecimiento como TGF-β y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF), infecciones virales como hepatitis-B, C y virus D (VHB, VHC y VHD), inducidos por alcohol y trastornos metabólicos, causados por apoptosis que regulan las vías MAPK [37]. Como resultado, estos flavonoides de *S. marianum* pueden investigarse como una opción terapéutica para enfermedades hepáticas en el futuro.

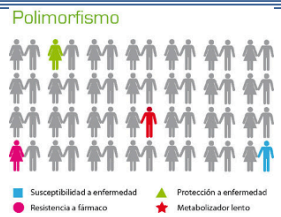
CONCLUSIÓN

El estudio actual tuvo como objetivo determinar el contenido de silimarina en las cápsulas de *Silybum marianum* de cinco diferentes productos herbales. El método UHPLC-FLD demostró ser una herramienta invaluable para el análisis de silimarina en extractos hidroalcohólicos. El método desarrollado ofrece una cuantificación rápida de siete componentes principales de la silimarina y, por tanto, puede utilizarse como referencia para realizar estudios de estandarización. Por tanto, estos compuestos biomarcadores son auténticos y pueden usarse eficientemente para la estandarización de suplementos herbales en el mercado mexicano. El hallazgo de seis componentes desconocidas podría abrir una nueva oportunidad en el campo del descubrimiento de fármacos. Su aislamiento y caracterización será el tema de nuestro trabajo futuro.

REFERENCIAS

- Thelen, K., & Dressman, J. B.. Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2009, 61(5), 541-558.
- Delgado-Montemayor, C., Cordero-Pérez, P., Torres-González, L., Salazar-Cavazos, M. D. L. L., Saucedo, A. L., Paniagua-Vega, D., & Waksman-Minsky, N. H. Development of a Hepatoprotective Herbal Drug from Turnera diffusa. Evid. based Complement. Altern. Med, 2022.
- WHO, WHO-Cirrosis, World Health Organization, Geneva, Switzerland, http://www.who.int/en (Accessed on 2023).
- INEGI, *Características de las Defunciones Registradas en México durante 2018*, Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Aguascalientes City, Aguascalientes. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2019/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2019.pdf (Accessed on 2 August 2020).
- Mayer KE, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J Viral Hepat*. 2005, 12: 559-67.
- EI-Kamary SS, Shardell MD et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. Phytomedicine 2009, 16: 391-400.
- Mastron JK, Siveen KS, Sethi G, Bishayee A. Silymarin and hepatocellular carcinoma: a systematic, comprehensive, and critical review. Anticancer Drugs. 2015, 26: 475-86.
- Neha, Jaggi A.S., Singh N. Silymarin and Its Role in Chronic Diseases. In Drug Discovery from Mother Nature. Advances in Experimental Medicine and Biology. Gupta S., Prasad S., Aggarwal B. Springer, Cham. New York, United States. 2016, vol 929.
- Morazzoni P, Bombardelli E. Silybum marianum (Cardusarianum). Fitoterapia. 1995; 66: 3-42.
- Cordero-Pérez P et al. Hepatoprotective effect of commercial herbal extracts on carbon tetrachloride-induced liver damage in Wistar rats. Pharmacognosy Res. 2013; 5: 150-156.
- Vani M, Rahaman SA, Rani AP. Detection and quantification of major phytochemical markers for standardization of *Talinum portulacifolium*, *Gomphrena serrata*, *Alternanthera sessilis* and *Euphorbia heterophylla* by HPLC. *Pharmacogn J*. 2018; 10: 439-446.
- Hubert P, Nguyen-Huu JJ et al. Harmonization of strategies for the validation of quantities analytical procedures. A SFSTP proposal—Part I. *J Pharm Biomed Anal*. 2004; 36: 579-86.
- Liang YZ, Xie P, Chan K. Quality control of herbal medicines. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. Accessed on 5 Dec 2004, 812(1-2):53-70. PMID: 15556488.
- Korany MA, Haggag RS, Ragab MAA, Elmallah OA. A validated stability-indicating HPLC method for simultaneous determination of silymarin and curcumin in various dosage forms. *Arabian J Chem*. 2017; 10: S1711-S1725.
- European Medicine Agency. ICH, Q2 (R2). Validation of Analytical Procedures—Scientific Guideline (Accessed on 31 March 2022).
- European Medicine Agency. ICH Q2B. Validation of Analytical Procedure; Methodology. In International Conferences on Harmonization, Geneva, Switzerland, Nov 1997.
- Bansal, A., Chhabra, V., Rawal, R. K., & Sharma, S. Chemometrics: A new scenario in herbal drug standardization. *J Pharm Anal*, 2014, *4*(4), 223-233.

- Arampatzis, D. A., Karkanis, A. C., & Tsiropoulos, N. G. Silymarin content and antioxidant activity of seeds of wild Silybum marianum populations growing in Greece. *Annals of Applied Biology*, (2019), 174(1), 61-73.
- World Health Organization. (2007). *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*. World Health Organization.
- Cabada-Aguirre, P., López López, A.M., Mendoza, K.C.O. *et al*. Mexican traditional medicines for women's reproductive health. *Sci Rep*, 2023, **13**, 2807.
- Torres-González, L., Waksman de Torres, N., Pérez-Meseguer, J., Muñoz-Espinosa, L. E., Salazar-Aranda, R., & Cordero-Pérez, P. Review of plants with hepatoprotective activity evaluated in Mexico. *Medicina universitaria*, (2014), 16(63), 78-86.
- Pan American Health Organization (PAHO) Traditional Health Systems in Latin America and the Caribbean: Base Information. Technical Project Report 1999.
- Vibrans-Heike: Malezas de México. **http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/asteraceae/silybum-marianum/fichas/ficha.htm** (Accessed on 16 August 2022).
- Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). *Integr Cancer Ther*. 2007 Jun;6(2):104-9.
- Singh M, Kadhim MM, Turki Jalil A, Oudah SK, Aminov Z, Alsaikhan F, Jawhar ZH, Ramírez-Coronel AA, Farhood B. A systematic review of the protective effects of silymarin/silibinin against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Cell Int*. 2023 May 10;23(1):88.
- Achufusi TGO, Patel RK. Milk Thistle.. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls (Accessed on 12 Sep 2022). PMID: 31082119.
- Vargas-Mendoza N, Morales-González Á, Morales-Martínez M, Soriano-Ursúa MA, Delgado-Olivares L, Sandoval-Gallegos EM, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Madrigal-Santillán E, Morales-Gonzalez JA. Flavolignans from Silymarin as Nrf2 Bioactivators and Their Therapeutic Applications. *Biomedicines*. 2020 May 14;8(5):122.
- Abenavoli, L., Izzo, A. A., Milić, N., Cicala, C., Santini, A., & Capasso, R. (2018). Milk thistle (Silybum marianum): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phytotherapy Research*, *32*(11), 2202-2213.
- Bhattacharya, S. Milk thistle seeds in health. In *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention* 2nd ed. Preedy, V., Watson, R.; Academic Press: Massachusetts, United States of America, 2020, Volume 1, pp. 429-438.
- MacDonald-Ramos, K., Michán, L., Martínez-Ibarra, A., & Cerbón, M. (2021). Silymarin is an ally against insulin resistance: A review. *Annals of hepatology*, *23*, 100255.
- Raclariu-Manolică AC, Socaciu C. Detecting and Profiling of Milk Thistle Metabolites in Food Supplements: A Safety-Oriented Approach by Advanced Analytics. Metabolites. (Accessed on 17 Mar) 2023;13(3):440.
- Mudge E, Paley L, Schieber A, Brown PN. Optimization and single-laboratory validation of a method for the determination of flavonolignans in milk thistle seeds by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Anal Bioanal Chem*. 2015 Oct;407(25):7657-66.
- Ding, T. M., Tian, S. J., Zhang, Z. X., Gu, D. Z., Chen, Y. F., Shi, Y. H., & Sun, Z. P. Determination of active component in silymarin by RP-LC and LC/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal*, (2001), *26*(1), 155-161.
- Fibigr, J., Šatínský, D., & Solich, P. A new approach to the rapid separation of isomeric compounds in a Silybum marianum extract using UHPLC core-shell column with F5 stationary phase. *J. Pharm. Biomed. Anal*, 2017, *134*, 203-213.
- Das A, Baidya R, Chakraborty T, Samanta AK, Roy S. Pharmacological basis and new insights of taxifolin: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. Accessed on 10 Aug 2021, 142:112004. PMID: 34388527.
- Zhao, X., Wang, J., Deng, Y., Liao, L., Zhou, M., Peng, C., & Li, Y.. Quercetin as a protective agent for liver diseases: A comprehensive descriptive review of the molecular mechanism. *Phytother Res*, 2021, 35(9), 4727-4747.
- Sahu R., Goswami S., Sastry G. N., & Rawal R. K. The Preventive and Therapeutic Potential of the Flavonoids in Liver Cirrhosis: Current and Future Perspectives. *Chem Biodivers*, 2023, 20(2), e202201029.

Cuerpo académico UJED-CA-137 Patologías de origen ambiental LGAC: Alteraciones bioquímicas y moleculares asociadas a enfermedades de origen ambiental		
Nombre proyecto	**Investigador responsable**	
Identificación de biomarcadores pronóstico en pacientes diagnosticados con COVID-19, su asociación con el estado general de salud y su calidad de vida postinfección en población de la Comarca Lagunera de Durango	Dra. Rebeca Pérez Morales	
Estudios de los efectos adversos causados por la exposición a nitratos en mujeres embarazadas		
Contaminantes asociados al síndrome de ovario poliquístico	Dra. Esperanza Yasmín Calleros Rincón	
Alteraciones de la glándula tiroides y determinación de oncogenes por consumo de agua contaminada por nitratos		
Toxicología, farmacología y ambiente asociado a la salud infantil	Dr. Edgar Héctor Olivas Calderón	

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PERFIL DE INGRESO

Conocimientos generales de: Química, Física, Matemáticas y Biología

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

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

PERFIL DE EGRESO

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

CIENCIAS BIOMÉDICAS

(Salud, Epidemiología, Nutrición)

"La oscuridad nos envuelve a todos, pero mientras el sabio tropieza con una pared, el ignorante está tranquilo en el centro de la estancia"
Anatole France (1844-1924); novelista francés, premio Nobel de literatura.

Detección de variantes de SARS-CoV-2 circulantes en el Estado de Durango mediante secuenciación completa del genoma.

[1]Valenzuela-Garcia Luz I., [2,3]Ramos-Rosales Daniel F., [2,3]Salas-Leal Alma C., [1]Barraza-Salas Marcelo, [1]Urtiz-Estrada Norma, [3]Santacruz-Hernández Israel, [1]*Ayala-García Víctor M.

[1*]Facultad de Ciencias Químicas Durango. Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, Durango, México.

[2]Instituto de Investigación Científica. Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, Durango, México.

[3]Cruz Roja Mexicana Delegación Durango. Durango, Durango, México.

*Email: victor.ayala@ujed.mx

RESUMEN

La vigilancia genómica para el monitoreo de variantes del agente causal de la COVID-19, el virus SARS-CoV-2, es una importante tarea que continua vigente en la determinación del historial de mutaciones que han dado lugar a decenas de linajes. Dicha vigilancia tiene implicaciones importantes en la estimación de la efectividad de las vacunas y los tratamientos antivirales actuales, aun y cuando se ha declarado un cese de la pandemia por la OMS considerando la enfermedad de COVID-19 como un problema de salud pública persistente. El número de variantes genéticas circulantes reportadas en el Estado de Durango ha sido limitado durante el transcurso de la emergencia sanitaria, disminuyendo la oportunidad de hacer un análisis oportuno sobre las variantes que han estado presentes entre la población. Para abonar de forma retrospectiva a esta situación, en este trabajo reportamos la secuenciación por NGS en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Químicas Durango de 72 muestras positivas para SARS-CoV-2, contribuyendo con ello al aumento del historial de secuencias que han circulado en el Estado de Durango registrado en la base de datos global para el monitoreo del comportamiento genómico de SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Variantes, Secuenciación NGS.

ABSTRACT

Genomic surveillance for monitoring variants of the causative agent of COVID-19, the SARS-CoV-2 virus, is an important ongoing task in determining the history of mutations that have given rise to dozens of lineages and has important implications for estimating the effectiveness of current vaccines and antiviral treatments, even though a cessation of the pandemic has been declared by WHO considering the disease of COVID-19 as a persistent public health problem. The number of circulating genetic variants reported in the State of Durango has been limited during the health emergency, decreasing the opportunity for timely analysis of variants that have been present in the population. To retrospectively contribute to this situation, in this work we report the sequencing by NGS at the Durango Faculty of Chemical Sciences facilities of 72 samples positive for SARS-CoV-2, thus contributing to the increase in the history of sequences that have circulated in the State of Durango registered in the global database for monitoring the genomic behavior of SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, Variants, NGS Sequencing.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 cuya primera aparición se identificó en Wuhan, China a finales de 2019 y diseminada rápidamente por todo el mundo ocasionando una emergencia sanitaria global declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2021). En México, desde el inicio de la contingencia y hasta mayo de 2023 se han contabilizado más de 7,600,000 casos con 334,000 decesos registrados aproximadamente; así mismo, las cifras de afectación para el Estado de Durango han estimado un total de 82,000 casos positivos con 3700 muertes (https://datos.COVID-19.conacyt.mx) siendo la capital del Estado el municipio que concentra más de la mitad de los datos (Gobierno de México. Dirección general de Epidemiología, 2023).

El cuadro sintomático típico ocasionado durante la infección por SARS-CoV-2 suele ser variado incluyendo fiebre, tos, dolor de cabeza, dolor de garganta, diarrea, anosmia y ageusia agudas (Huang et al., 2020). Afortunadamente, la letalidad de la COVID-19 ha disminuido enormemente dada la campaña de vacunación que en México inició a finales de 2020 y a principios de 2021 en el Estado de Durango (Fisher et al., 2023).

La estructura molecular del virus SARS-CoV-2 consta de un genoma de ARN de cadena positiva de alrededor de 29.9 kb. Dicho material genético es susceptible a mutaciones durante la transmisión de huésped a huésped y dadas las múltiples rondas de replicación del ARN para crear nuevos virus, ya que la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN con la cuenta este virus está sujeta a errores, dando lugar a cambios evolutivos que generan variantes (Shereen et al., 2020).

Esfuerzos mundiales se llevan a cabo desde la aparición del virus SARS-CoV-2 para mantener una vigilancia genómica activa que permite detectar nuevas variantes y relacionarlas a sus efectos sobre la infección (Mousavizadeh & Ghasemi, 2021).

Hasta mayo de 2023, se han depositado más de 15,570,000 secuencias completas de SARS-CoV-2 en la Iniciativa Global para Compartir Datos de Virus Gripales (GISAID, por sus siglas en inglés) (Shu & McCauley, 2017). Dada la gran cantidad de variantes y linajes que han aparecido, la OMS estableció un sistema de asignación de letras griegas de acuerdo con las mutaciones presentadas en los diversos genomas secuenciados a fin de agrupar a los virus de SARS-CoV-2 por sus características genéticas y hacer una clasificación más sencilla para el entendimiento de toda la población. Esta clasificación incluye a las variantes Alfa, Beta, Gamma, Delta, Épsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa y Ómicron, las cuales han ido circulando a nivel mundial a lo largo de la duración de la pandemia (WHO, 2021).

En México, la vigilancia genómica para la detección de variantes de SARS-CoV-2 no se ha quedado atrás. Tanto instituciones de salud gubernamentales y privadas, así como centros de investigación y universidades de todo el país han reportado a la base de datos de GISAID por lo menos 87,000 genomas, no obstante, este número es bajo si se considera la cantidad de secuencias virales con las que países como Estados Unidos y Reino Unido han contribuido a esta iniciativa global, rescatando 4,788,000 y 3,070,000 secuencias respectivamente (Mas, 2021; Shu & McCauley, 2017).

Referente al Estado de Durango, unas 500 secuencias virales han sido anotadas, sin embargo y a pesar de los esfuerzos, este número resulta aún bajo para poder establecer una referencia sobre las variantes y linajes que han circulado en el Estado y una vigilancia genómica adecuada para este virus (Shu & McCauley, 2017).

Un método que permite la identificación de decenas de genomas virales completos en una sola corrida para la identificación de variantes, así como para la detección de mutaciones en todo el genoma de SARS-CoV-2 es la secuenciación de nueva generación (NGS) (Chen et al., 2021). Existen diversas plataformas NGS ofrecidas por distintos fabricantes que se basan en la identificación por síntesis de ADN de fragmentos pequeños analizados paralelamente. Las secuencias detectadas para cada fragmento particular son después ensambladas a fin de reconstruir el genoma completo y comparadas con un genoma de referencia, todo esto mediante el empleo de plataformas bioinformáticas.

En este trabajo, mediante el empleo de tecnología NGS disponible en la Facultad de Ciencias Químicas Durango, reportamos la obtención, análisis y anotación de 72 secuencias virales completas de SARS-CoV-2 en la base de datos global GISAID, identificando por lo menos 29 linajes y 4 variantes distintas que han circulado en el Estado de Durango entre 2020 y 2022, contribuyendo así a la vigilancia genómica del agente causal de la COVID-19 en la entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Participantes en el estudio y obtención de muestras de ARN viral de SARS-CoV-2.

Se utilizaron 100 muestras de ARN viral de SARS-CoV-2 provenientes de exudados nasofaríngeos de pacientes que acudieron a realizarse una prueba diagnóstica por PCR y que resultaron positivas para COVID-19 en el Laboratorio de Biología Molecular de Cruz Roja Mexicana Delegación Durango. El protocolo para la autorización, obtención y manejo de las muestras empleadas fue aprobado por el comité de investigación (folio 006) y el comité de ética en investigación (folio CEI-FAMEN-13), ambos pertenecientes a la Facultad de Medicina y Nutrición de la Universidad Juárez del Estado de Durango.

El ARN viral se obtuvo bajo condiciones de asepsia utilizando una campana de bioseguridad tipo II y equipo de protección personal mediante el uso del kit Quick-RNA Viral Kit (Zymo Research) a partir de 400 µL de cada raspado nasofaríngeo y se eluyó en 15 µL de agua libre de nucleasas acorde a las recomendaciones del fabricante.

Elaboración de bibliotecas genómicas para la secuenciación NGS.

Para la preparación de bibliotecas genómicas de SARS-CoV-2 se utilizó el kit NEBNext® ARTIC SARS-CoV-2 Library Prep Kit para plataformas Illumina® (New England Biolabs). Brevemente, para la síntesis de los ADNc se utilizaron 8 µL del ARN viral de cada muestra y se incubaron con 2 µL de LunaScript RT SuperMix, incubando a las temperaturas recomendadas por el fabricante. 4.5 µL de cada ADNc fueron utilizados para generar amplificaciones específicas de todas las regiones del genoma viral utilizando los conjuntos de oligonucleótidos ARTIC SARS-Cov-2 Primer Mix 1 y ARTIC SARS-Cov-2 Primer Mix 2 junto con el reactivo Q5 Hot Start High-Fidelity 2X Master Mix en una reacción final de 12.5 µL. La reacción se incubó en un termociclador estableciendo el programa de temperaturas sugerido por la casa comercial. Después de la amplificación, cada juego de amplicones de ADNc fueron purificados utilizando esferas magnéticas incluidas en el kit. La generación de extremos compatibles y la ligación de adaptadores específicos se realizó utilizando los componentes NEBNext Ultra II End Prep Enzyme Mix, NEBNext Adaptor for Illumina y NEBNext Ultra II Ligation Master Mix en un volumen total de 46.25 µL. Un nuevo paso de purificación fue realizado utilizando esferas magnéticas resuspendiendo el ADN purificado en un volumen de 10 µL. Cada muestra fue nuevamente amplificada para incluir una combinación única de índices i5 e i7 y el NEBNext Library PCR Master Mix. Un último paso de limpieza para retirar impurezas fue realizado con las esferas magnéticas provistas en el kit.

Análisis de la calidad de las bibliotecas genómicas para secuenciar.

La concentración de cada biblioteca genómica fue evaluada mediante fluorometría utilizando un analizador Qubit (ThermoFisher Scientific) y normalizadas a una concentración final de 4nM. La distribución de tamaños de fragmentos para cada biblioteca fue analizada utilizando un equipo QSep 1 Lite (BiOptic Inc.) configurado con un cartucho LQ2. Solo aquellas bibliotecas que alcanzaron una concentración adecuada para poder ser normalizadas y un tamaño promedio de 520 pb fueron consideradas para la corrida de secuenciación. 75 bibliotecas de las 100 iniciales fueron encontradas para tener los parámetros de calidad mencionados, siendo consideradas para la secuenciación.

Corrida de secuenciación.

Las 75 bibliotecas seleccionadas para la secuenciación fueron constituidas en un único grupo (pool) diluyendo nuevamente a una concentración de 4 nM y suplementando el control positivo de secuenciación PhiX a una concentración final de 2%. Previo a la corrida de secuenciación la muestra final conteniendo todas las bibliotecas genómicas y el control de secuenciación se desnaturalizaron con NaOH a una concentración final de 0.2 N. La corrida de secuenciación se realizó en un secuenciador de tipo NGS modelo MiSeq (Illumina) para lo cual se configuraron los parámetros utilizando la herramienta Local Run Manager ajustada para Library Prep Kit,TruSeq DNA-RNA CD 96 Indexes y 2x251 ciclos de amplificación. La corrida fue monitoreada durante toda su duración mediante la plataforma Base Space de Illumina.

Análisis bioinformático de las secuencias generadas.

Para la remoción de las secuencias de los adaptadores genéticos y las secuencias control PhiX así como para el ensamble de los genomas virales completos de SARS-CoV-2 se utilizó la herramienta bioinformática Genome

Detective (Cleemput et al., 2020) disponible en https://www.genomedetective.com. Solo aquellos genomas que presentaron una profundidad equivalente o superior a 1000X (el número de veces que se secuenció) y alcanzaron al menos una cobertura total del genoma mínima del 95% fueron considerados. Un total de 72 genomas virales completos de SARS-CoV-2 fueron anotados en la base de datos global GISAID con los números de acceso EPI_ISL_17675881 al EPI_ISL_17675915 y EPI_ISL_17676038 al EPI_ISL_17676074 disponibles para su consulta en https://gisaid.org/ (Shu & McCauley, 2017).

Análisis de variantes de SARS-CoV-2

Para la detección de los linajes virales de SARS-CoV-2 de las muestras en estudio se utilizó la herramienta PANGOLIN (Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINeages) COVID-19 Lineage Assigner (https://pangolin.cog-uk.io) tomando como referencia la secuencia del genoma hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 (WIV04) con clave de identificación en GISAID EPI_ISL_402124 (Okada et al., 2020). Los dendogramas representando el árbol filogenético de las muestras reportadas en este estudio fueron construidos usando la plataforma Pathogen watch disponible en https://pathogen.watch/.

RESULTADOS

Anotación de genomas virales de SARS-CoV-2 circulantes en el Estado de Durango

72 de las 75 muestras sujetas a secuenciación mediante tecnología NGS fueron encontradas para rendir lecturas de genomas completos, siendo así ensamblados completamente para elucidar las variantes genéticas circulantes en la entidad al tiempo en que cada una de las muestras de exudado nasofaríngeo fue tomada para la realización del diagnóstico.

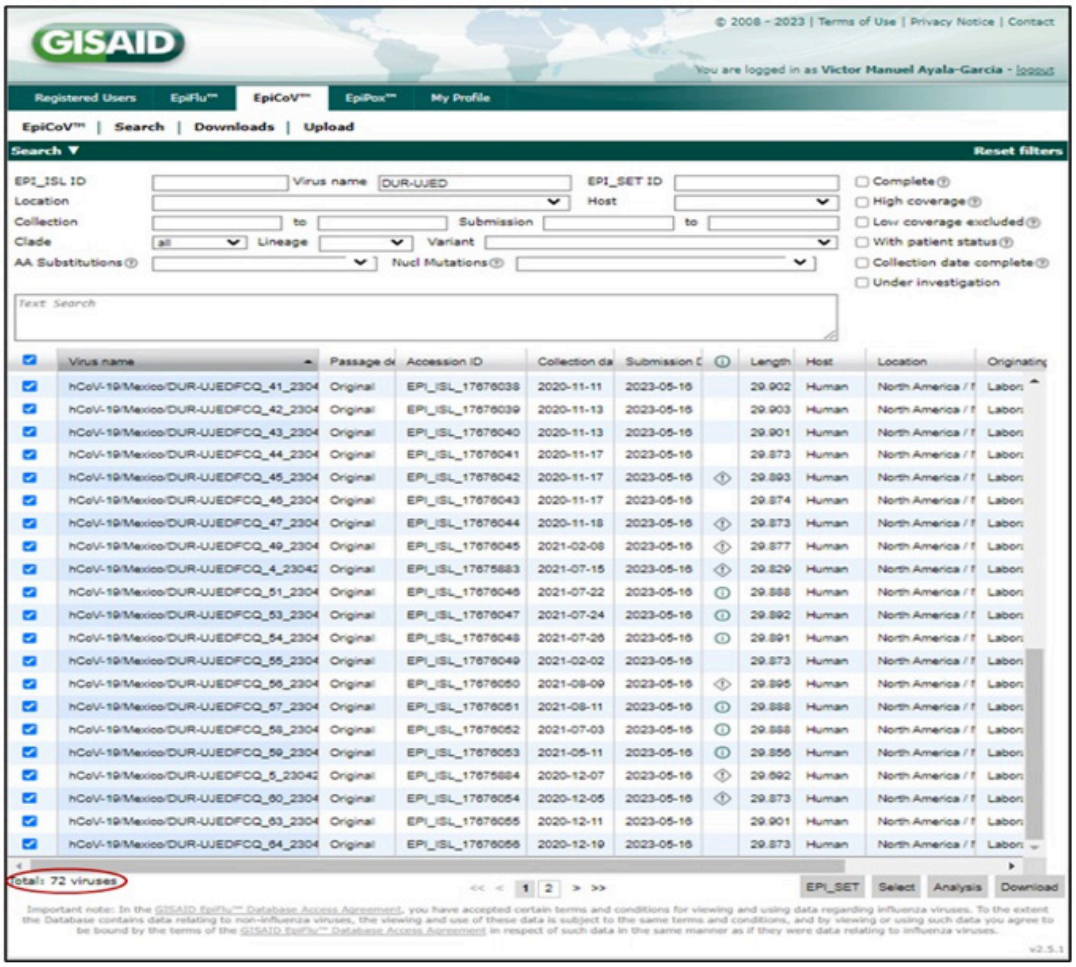


Fig. 1.- Anotación de genomas completos de virus SARS-CoV-2 circulantes en Durango. Representación esquemática de las secuencias virales obtenidas depositadas en el banco de datos de la plataforma global GISAID. La imagen es demostrativa al solo mostrar una sección de los 72 registros anotados.

Cada una de las 72 secuencias fueron anotadas en la base de datos GISAID (Fig. 1) quedando disponibles en la dirección electrónica https://gisaid.org/ con los números de acceso detallados en la tabla 1.

Tabla 1. Linajes de las muestras de SARS-CoV-2 secuenciadas en este estudio. Se detallan el nombre de la secuencia y el número de acceso a la secuencia genómica en la base de datos GISAID, el linaje encontrado, la fecha de la toma de muestra, edad, género y las características principales asociadas del donador registradas el día de la toma de la muestra para efectuar el diagnóstico.

No.	Nombre de la secuencia genómica en GISAID	número de acceso	Linaje	Fecha de muestra (año-mes-dia)	Edad	Género	Estatus
1	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_2_230429/2021	EPI_ISL_17675881	AY.26	2021-07-29	40	Mujer	Hospitalizado
2	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_3_230429/2021	EPI_ISL_17675882	AY.26	2021-07-07	53	Hombre	Hospitalizado
3	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_4_230429/2021	EPI_ISL_17675883	AY.26	2021-07-15	33	Hombre	Hospitalizado
4	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_5_230429/2020	EPI_ISL_17675884	B.1.582	2020-12-07	55	Hombre	Hospitalizado
5	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_6_230429/2020	EPI_ISL_17675885	B.1.1	2020-12-29	51	Mujer	Hospitalizado
6	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_7_230429/2021	EPI_ISL_17675886	BA.1.1	2021-07-07	42	Mujer	Hospitalizado
7	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_8_230429/2021	EPI_ISL_17675887	AY.64	2021-07-20	31	Hombre	Ambulatorio
8	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_9_230429/2021	EPI_ISL_17675888	AY.26	2021-07-24	33	Hombre	Ambulatorio
9	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_10_230429/2021	EPI_ISL_17675889	AY.20	2021-07-24	31	Hombre	Ambulatorio
10	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_11_230429/2021	EPI_ISL_17675890	AY.26	2021-07-26	50	Hombre	Ambulatorio
11	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_12_230429/2021	EPI_ISL_17675891	AY.26	2021-08-18	40	Mujer	Ambulatorio
12	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_13_230429/2021	EPI_ISL_17675892	AY.20	2021-08-28	43	Mujer	Ambulatorio
13	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_14_230429/2021	EPI_ISL_17675893	P.1	2021-06-08	46	Hombre	Ambulatorio
14	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_16_230429/2021	EPI_ISL_17675894	B.1.1.529	2021-08-03	50	Hombre	Ambulatorio
15	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_17_230429/2021	EPI_ISL_17675895	AY.26	2021-08-10	47	Mujer	Ambulatorio
16	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_18_230429/2021	EPI_ISL_17675896	A.2.5	2021-05-10	52	Mujer	Ambulatorio
17	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_19_230429/2020	EPI_ISL_17675897	B.1	2020-12-03	48	Hombre	Ambulatorio
18	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_20_230429/2020	EPI_ISL_17675898	B.1.551	2020-12-04	63	Hombre	Ambulatorio
19	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_23_230429/2020	EPI_ISL_17675899	B.1.1.432	2020-12-11	28	Hombre	Ambulatorio
20	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_24_230429/2020	EPI_ISL_17675900	B.1.346	2020-12-16	48	Hombre	Ambulatorio
21	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_25_230429/2021	EPI_ISL_17675901	B.1.1.222	2021-03-03	43	Hombre	Ambulatorio
22	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_26_230429/2021	EPI_ISL_17675902	B.1.1.519	2021-04-03	57	Mujer	Ambulatorio
23	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_27_230429/2021	EPI_ISL_17675903	B.1.429	2021-04-03	53	Mujer	Ambulatorio
24	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_28_230429/2021	EPI_ISL_17675904	B.1.1.519	2021-04-05	67	Mujer	Ambulatorio

25	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_29_230429/2020	EPI_ISL_17675905	B.1.1.517	2020-12-26	35	Mujer	Ambulatorio
26	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_30_230429/2020	EPI_ISL_17675906	B.1	2020-11-04	53	Hombre	Ambulatorio
27	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_31_230429/2020	EPI_ISL_17675907	B.1.1.1	2020-11-04	61	Mujer	Ambulatorio
28	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_32_230429/2020	EPI_ISL_17675908	B	2020-11-07	49	Mujer	Ambulatorio
29	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_33_230429/2020	EPI_ISL_17675909	B.1.1.322	2020-11-07	43	Mujer	Ambulatorio
30	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_34_230429/2020	EPI_ISL_17675910	B.1.1.316	2020-11-09	57	Mujer	Ambulatorio
31	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_35_230429/2020	EPI_ISL_17675911	B.1	2020-11-20	55	Mujer	Ambulatorio
32	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_36_230429/2020	EPI_ISL_17675912	B.1	2020-11-20	54	Hombre	Ambulatorio
33	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_37_230429/2020	EPI_ISL_17675913	B.1.1.222	2020-11-21	46	Mujer	Ambulatorio
34	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_38_230429/2020	EPI_ISL_17675914	B.1.609	2020-11-24	34	Mujer	Ambulatorio
35	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_40_230429/2022	EPI_ISL_17675915	BA.1.17	2022-01-06	28	Mujer	Ambulatorio
36	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_41_230429/2020	EPI_ISL_17676038	B.1.558	2020-11-11	32	Mujer	Ambulatorio
37	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_42_230429/2020	EPI_ISL_17676039	B.1.609	2020-11-13	70	Mujer	Ambulatorio
38	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_43_230429/2020	EPI_ISL_17676040	B.1.609	2020-11-13	57	Mujer	Ambulatorio
39	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_44_230429/2020	EPI_ISL_17676041	B.1	2020-11-17	51	Hombre	Ambulatorio
40	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_45_230429/2020	EPI_ISL_17676042	B.1.558	2020-11-17	42	Hombre	Ambulatorio
41	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_46_230429/2020	EPI_ISL_17676043	B.1.1.222	2020-11-17	66	Mujer	Ambulatorio
42	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_47_230429/2020	EPI_ISL_17676044	B.1.609	2020-11-18	66	Mujer	Ambulatorio
43	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_49_230429/2021	EPI_ISL_17676045	B.1	2021-02-08	43	Hombre	Ambulatorio
44	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_51_230429/2021	EPI_ISL_17676046	AY.26	2021-07-22	62	Mujer	Ambulatorio
45	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_53_230429/2021	EPI_ISL_17676047	AY.20	2021-07-24	33	Mujer	Ambulatorio
46	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_54_230429/2021	EPI_ISL_17676048	AY.26	2021-07-26	36	Hombre	Ambulatorio
47	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_55_230429/2021	EPI_ISL_17676049	B.1.427	2021-02-02	51	Hombre	Ambulatorio
48	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_56_230429/2021	EPI_ISL_17676050	AY.3	2021-08-09	29	Mujer	Ambulatorio
49	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_57_230429/2021	EPI_ISL_17676051	AY.20	2021-08-11	38	Hombre	Ambulatorio
50	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_58_230429/2021	EPI_ISL_17676052	AY.20	2021-07-03	22	Hombre	Ambulatorio
51	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_59_230429/2021	EPI_ISL_17676053	P.1	2021-05-11	33	Mujer	Ambulatorio
52	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_60_230429/2020	EPI_ISL_17676054	B	2020-12-05	48	Hombre	Ambulatorio
53	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_63_230429/2020	EPI_ISL_17676055	B.1.609	2020-12-11	29	Mujer	Ambulatorio

54	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_64_230429/2020	EPI_ISL_17676056	B.1.609	2020-12-19	31	Hombre	Ambulatorio
55	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_66_230429/2022	EPI_ISL_17676057	B.1.1.529	2022-01-05	56	Hombre	Ambulatorio
56	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_67_230429/2020	EPI_ISL_17676058	B.1.1.519	2020-12-28	47	Hombre	Ambulatorio
57	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_68_230429/2020	EPI_ISL_17676059	B.1.429	2020-12-30	24	Mujer	Ambulatorio
58	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_69_230429/2020	EPI_ISL_17676060	B.1.609	2020-11-02	30	Mujer	Ambulatorio
59	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_70_230429/2020	EPI_ISL_17676061	B.1.1.222	2020-11-10	23	Hombre	Ambulatorio
60	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_71_230429/2022	EPI_ISL_17676062	B.1.1.529	2022-01-12	28	Mujer	Ambulatorio
61	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_73_230429/2020	EPI_ISL_17676063	B.1	2020-11-25	30	Mujer	Ambulatorio
62	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_74_230429/2022	EPI_ISL_17676064	B.1.1.529	2022-01-06	24	Hombre	Ambulatorio
63	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_75_230429/2020	EPI_ISL_17676065	B.1.2	2020-11-12	56	Hombre	Ambulatorio
64	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_76_230429/2020	EPI_ISL_17676066	B.1.609	2020-11-12	30	Mujer	Ambulatorio
65	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_77_230429/2020	EPI_ISL_17676067	B	2020-11-13	52	Hombre	Ambulatorio
66	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_78_230429/2020	EPI_ISL_17676068	B.1.2	2020-11-13	32	Hombre	Ambulatorio
67	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_79_230429/2020	EPI_ISL_17676069	B.1	2020-11-14	52	Mujer	Ambulatorio
68	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_80_230429/2020	EPI_ISL_17676070	B.1	2020-11-14	51	Mujer	Ambulatorio
69	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_82_230429/2020	EPI_ISL_17676071	B.1.1.222	2020-11-17	39	Hombre	Ambulatorio
70	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_83_230429/2022	EPI_ISL_17676072	BA.1	2022-01-12	40	Mujer	Ambulatorio
71	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_84_230429/2020	EPI_ISL_17676073	B.1.2	2020-11-19	50	Hombre	Ambulatorio
72	hCoV-19/Mexico/DUR-UJEDFCQ_85_230429/2020	EPI_ISL_17676074	B.1.1.432	2020-11-19	65	Mujer	Ambulatorio

Tabla 1. Linajes de las muestras de SARS-CoV-2 secuenciadas en este estudio. Se detallan el nombre de la secuencia y el número de acceso a la secuencia genómica en la base de datos GISAID, el linaje encontrado, la fecha de la toma de muestra, edad, género y las características principales asociadas del donador registradas el día de la toma de la muestra para efectuar el diagnóstico.

Diversidad de SARS-CoV-2 en el Estado de Durango.

Un total de 28 linajes distintos fueron encontrados al analizar el genoma. La tabla 1 muestra el linaje detectado al secuenciar el genoma completo, así como las características principales asociadas al paciente donador de la muestra como edad, sexo, estatus del paciente y fecha de colecta de la muestra.

Análisis filogenético

Para agrupar los linajes detectados y ayudar a una mejor comprensión de sus diferencias, se realizó un árbol filogenético usando la plataforma Pathogen watch a fin de mostrar las distancias evolutivas entre las variaciones encontradas. El cladograma construido muestra las agrupaciones destacando mayoritariamente sublinajes derivados del linaje B.1 y de la variante de preocupación Delta AY.20 y AY.26 así como la presencia de las variantes Gamma (P.1) y Ómicron (B.1.1.529; BA.1; BA.1.17).

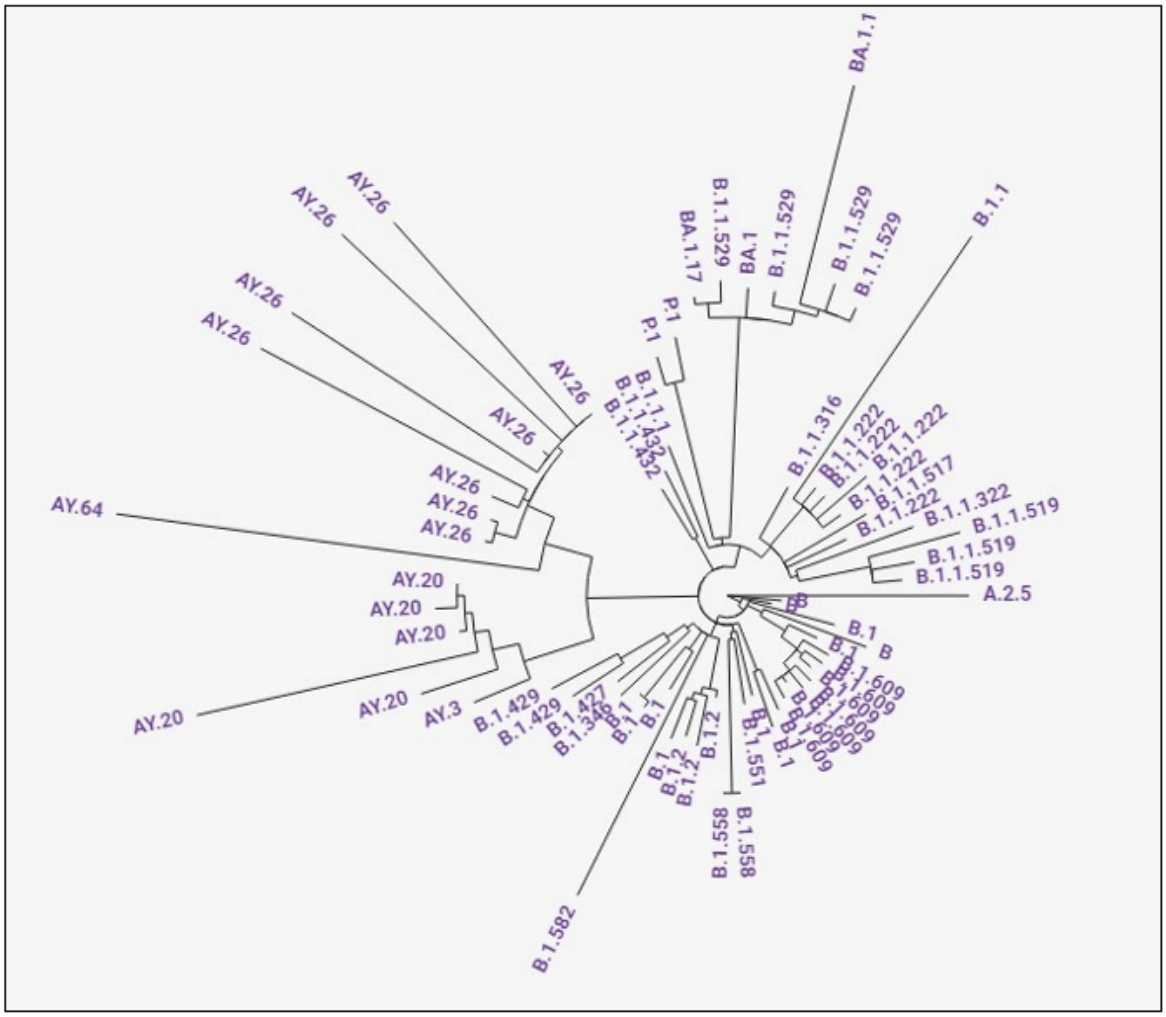


Figura 2. Análisis filogenético de secuencias del virus SARS-CoV-2 encontradas en este estudio. Los clados muestran las agrupaciones de los linajes encontrados. Árbol realizado utilizando la herramienta Pathogen watch (disponible en https://pathogen.watch/).

DISCUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 ha representado una emergencia sanitaria mundial con escenarios verdaderamente catastróficos para la mayoría de los países. Desde la detección de este virus a finales de 2019 (Shereen et al., 2020), la movilidad humana ha representado un importante factor para la aparición de mutaciones en el genoma viral ocasionando el surgimiento de variantes con características infectivas distintas a las del virus original y a su vez permitiendo una diseminación acelerada de la enfermedad (Huang et al., 2020).

Sin lugar a duda, la vacunación ha significado un importante alivio para la población al contribuir a la disminución de los síntomas durante el curso de la infección, bajando por lo tanto los niveles de mortalidad provocados por el virus SARS-CoV-2 (Fisher et al., 2023).

A pesar de que la COVID-19 ya no representa aparentemente un problema de salud pública global, el monitoreo constante para la detección de mutaciones y el origen de variantes en el genoma viral representan una tarea que aún es considerada vigente a fin de tener un historial de variantes conocidas a nivel mundial y garantizar la inmunización por los programas de vacunación extendido por todos los países, tal como lo establece el plan estratégico de preparación y respuesta: abril de 2023 a abril de 2025 de la OMS (WHO-WHE-SPP-2023, 2023).

Millones de secuencias genómicas de SARS-CoV-2 son conocidas actualmente gracias a los esfuerzos de grupos de investigación pertenecientes a instituciones públicas y de la iniciativa privada alrededor del mundo. Las contribuciones de México representan en este sentido apenas el 0.56% del total de los genomas conocidos (Shu & McCauley, 2017).

En el Estado de Durango y acorde con los datos reportados en la base de datos de GISAID (Shu & McCauley, 2017), tan solo 566 secuencias provenientes de población duranguense habían sido reportadas hasta antes de este estudio, sin embargo, todas esas secuencias fueron obtenidas por prestadores de servicios externos ajenos a la entidad. Utilizando la capacidad instalada en la Facultad de Ciencias Químicas Durango de la Universidad Juárez del Estado de Durango, se contribuye con este trabajo al conocimiento de las variantes genéticas que han afectado a la población de Durango al secuenciar mediante tecnología NGS 72 muestras de SARS-CoV-2 recolectadas desde finales de 2020 y hasta principios de 2022, habiendo para ello establecido una colaboración cercana con la Cruz Roja Mexicana Delegación Durango, siendo este el primer trabajo que reporta la anotación de genomas secuenciados al interior del Estado.

Los resultados sobre los linajes encontrados en este estudio son consistentes con los tiempos en los que se han ido reportando la aparición y diseminación de variantes en el mundo (Shu & McCauley, 2017). Un ejemplo claro lo representa la VOC Delta que tuvo su apogeo a partir de mayo de 2021 y cuyo origen se estima se dio en India, encontrando aquí que para julio de ese mismo año dicha variante ya se encontraba en territorio duranguense, siendo estos hallazgos consistentes con lo reportado a nivel nacional según el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex) (Loza et al., 2023). Otro ejemplo similar resulta de observar que en este estudio se encontró la presencia de la variante Omicrón en enero de 2022, lo cual es consistente con los datos globales y nacionales de circulación de este genotipo viral (Loza et al., 2023). Importantemente, dos muestras de este análisis fueron encontradas para pertenecer a la variante Gamma (P.1) al tiempo en la que esta tuvo su mayor distribución en el mundo (Gupta et al., 2023). Los linajes derivados de B.1 se encontraron para estar en buena medida representados por las muestras que fueron recolectadas en 2020, año en el cual la OMS aún no establecía el sistema de letras griegas utilizado actualmente (WHO, 2021).

Es importante señalar que los datos de fechas, variantes y linajes reportados aquí son consistentes a los de otras muestras provenientes de Durango que fueron recolectadas en instituciones del sector salud y que se anotaron en la base de datos de GISAID después de ser secuenciadas en instituciones como CINVESTAV, InDRE, CIAD, y UNAM en plataformas similares NGS. Estos datos están además en concordancia con reportes del Programa de Vigilancia Genómica del SARS-CoV-2 realizado por el CoViGen-Mex, dando una mayor certeza a lo reportado aquí.

CONCLUSIÓN

29 linajes distintos de SARS-CoV-2 fueron encontrados como circulantes en el Estado de Durango entre 2020 y 2022 en muestras sujetas a secuenciación NGS realizada al interior de la Facultad de Ciencias Químicas Durango, contribuyendo con ello a la vigilancia genómica de este virus en la entidad y aportando datos de las variantes genéticas encontradas a la base de datos global GISAID que concentra la mayor parte de los datos genéticos reportados en el mundo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos enormemente el apoyo económico y logístico del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Durango (COCYTED) brindado para la realización de este proyecto al financiar el proyecto 501-Epidemiología genómica de SARS-CoV-2 en casos de infección en el Estado de Durango, convocatoria 2020-01. Agradecemos también la importante participación y responsabilidad social del Laboratorio de Biología Molecular de Cruz Roja Mexicana Delegación Durango por las facilidades otorgadas para realizar este proyecto.

REFERENCIAS

- Chen, X., Kang, Y., Luo, J., Pang, K., Xu, X., Wu, J., Li, X., & Jin, S. (2021). Next-Generation Sequencing Reveals the Progression of COVID-19. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.632490
- Cleemput, S., Dumon, W., Fonseca, V., Karim, W. A., Giovanetti, M., Alcantara, L. C., Deforche, K., & Oliveira, T. De. (2020). Genome detective coronavirus typing tool for rapid identification and characterization of novel coronavirus genomes. *Bioinformatics*, *36*(11). https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa145
- Fisher, A., Xu, H., He, D., & Wang, X. (2023). Effects of vaccination on mitigating COVID-19 outbreaks: a conceptual modeling approach. *Mathematical Biosciences and Engineering*, *20*(3). https://doi.org/10.3934/mbe.2023223

- Gobierno de México. Dirección general de Epidemiología. (2023). *Covid-19 México*. Https://Datos.Covid-19.Conacyt.Mx/.
- Gupta, P., Gupta, V., Singh, C. M., & Singhal, L. (2023). Emergence of COVID-19 Variants: An Update. *Cureus*, *15*(7), e41295. https://doi.org/10.7759/cureus.41295
- Huang, X., Wei, F., Hu, L., Wen, L., & Chen, K. (2020). Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. In *Archives of Iranian Medicine* (Vol. 23, Issue 4). https://doi.org/10.34172/aim.2020.09
- Loza, A., Wong-Chew, R. M., Jiménez-Corona, M. E., Zárate, S., López, S., Ciria, R., Palomares, D., García-López, R., Iša, P., Taboada, B., Rosales, M., Boukadida, C., Herrera-Estrella, A., Mojica, N. S., Rivera-Gutierrez, X., Muñoz-Medina, J. E., Salas-Lais, A. G., Sanchez-Flores, A., Vazquez-Perez, J. A., … Gutiérrez-Ríos, R. M. (2023). Two-year follow-up of the COVID-19 pandemic in Mexico. *Frontiers in Public Health*, *10*. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1050673
- Mas, J. F. (2021). Spatio-temporal dataset of COVID-19 outbreak in Mexico. *Data in Brief*, *35*. https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.106843
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. In *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (Vol. 54, Issue 2). https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022
- Okada, P., Buathong, R., Phuygun, S., Thanadachakul, T., Parnmen, S., Wongboot, W., Waicharoen, S., Wacharapluesadee, S., Uttayamakul, S., Vachiraphan, A., Chittaganpitch, M., Mekha, N., Janejai, N., Iamsirithaworn, S., Lee, R. T. C., & Maurer-Stroh, S. (2020). Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. In *Eurosurveillance* (Vol. 25, Issue 8). https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000097
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. In *Journal of Advanced Research* (Vol. 24). https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005
- Shu, Y., & McCauley, J. (2017). GISAID: Global initiative on sharing all influenza data – from vision to reality. In *Eurosurveillance* (Vol. 22, Issue 13). https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494
- WHO. (2021). *WHO COVID-19 Dashboard*. World Health Organization.
- WHO-WHE-SPP-2023. (2023). *Strategic preparedness and response plan: April 2023–April 2025*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023.1

Factores de riesgo de las enfermedades neurodegenerativas para pacientes del Centro de Alzheimer de La Laguna A.C., México

[1]*Martínez-Romero Aurora, [2]Cervantes-Flores Maribel, [1]Alba-Romero José de Jesús, [1]Domínguez-Moreira Eduardo, [1]Ramírez-Moreira Carlos Alberto.

[1]Facultad de Ciencias Químicas Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango.

[2]Facultad de Ciencias Químicas Unidad Durango. Universidad Juárez del Estado de Durango.

*Email: aurora.martinez@ujed.mx

RESUMEN

Introducción: El incremento de las enfermedades neurodegenerativas se debe a diversos factores, envejecimiento, estilo de vida poco saludable y la exposición a ciertas sustancias tóxicas. El tratamiento de las mismas requiere de un enfoque multidimensional y farmacológico. La enfermedad de Alzheimer (EA) es neurodegenerativa progresiva asociada con mayor frecuencia con déficits de memoria y cognitivos.

Objetivo: Conocer y evaluar los factores de riesgo asociados con las enfermedades neurodegenerativas, para los pacientes del Centro de Alzheimer de La Laguna A.C., con el fin de identificar estrategias preventivas y de intervención adecuadas.

Metodología: Se realizó una recopilación de datos del Centro de Alzheimer de la Laguna A.C. en Torreón, Coahuila a partir de la historia clínica de cada paciente.

Resultados: En una población de 21 personas, tres hombres y 18 mujeres, de 66 a 89 años de edad, se observa que en la mujer se presentan las enfermedades neurodegenerativas a una edad más temprana. En primer lugar, está la EA, en seguida la Demencia Vascular y la Demencia Mixta. Se analizaron y evaluaron los factores de riesgo asociados con las enfermedades neurodegenerativas y se identificaron estrategias preventivas y de intervención adecuada como realizar un análisis más profundo de los mecanismos subyacentes y los factores de riesgo asociados con estas enfermedades en cada caso, lo cual tiene implicaciones significativas para prevención y tratamiento oportuno.

Conclusión: Una vez establecido el diagnóstico de demencia, es importante tener conocimiento de antecedentes familiares y cómo prevenir los factores de riesgo, enfermedades crónico-degenerativas como hipertensión arterial, diabetes y enfermedad cardíaca, es posible que su conocimiento conlleve a reducir el llegar a padecer alguna enfermedad neurodegenerativa, además de iniciar el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos y/o memantina según corresponda.

Palabras clave: Vascular dementia, Parkinson's, mixed dementia, high blood pressure, family history.

ABSTRACT

Introduction: The increase in neurodegenerative diseases is due to various factors, aging, unhealthy lifestyle and exposure to certain toxic substances. Their treatment requires a multidimensional and pharmacological approach. Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease most frequently associated with memory and cognitive deficits.

Objective: Know and evaluate the risk factors associated with neurodegenerative diseases, for the patients of the Alzheimer's Center of La Laguna A.C., in order to identify adequate preventive and intervention strategies.

Methodology: A data collection was carried out at the Alzheimer's Center of La Laguna A.C. in Torreon, Coahuila based on the clinical history of each patient.

Results: In a population of 21 people, three men and 18 women, from 66 to 89 years of age, it is observed that neurodegenerative diseases appear at an earlier age in women. In the first place, there is AD, followed by Vascular Dementia and Mixed Dementia. Risk factors associated with neurodegenerative diseases were analyzed, and evaluated, and appropriate preventive and intervention strategies were identified, such as performing a deeper analysis of the underlying mechanisms and risk factors associated with these diseases in each case, which has significant implications for prevention and timely treatment.

Conclusion: Once the diagnosis of dementia is established, it is important to have knowledge of family history, and how to prevent risk factors. Chronic-degenerative diseases such as high blood pressure, diabetes and heart disease, it is possible that knowledge of this will lead to reducing the risk of suffering from some disease neurodegenerative, in addition to starting treatment with anticholinesterase drugs and/or memantine as appropriate.

Key words: Vascular dementia, Parkinson's, mixed dementia, high blood pressure, family history.

INTRODUCCION

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por un proceso progresivo de degeneración y muerte neuronal, habitualmente empeoran con el tiempo y no tienen cura. Conforme aumenta la esperanza de vida en la población, las enfermedades relacionadas con el envejecimiento van ganando importancia (López-Locanto 2015, p.61). Los factores de riesgo pueden ser genéticos o causados por un tumor o un derrame cerebral. Pueden afectar el movimiento, lenguaje, memoria, razonamiento, y muchas otras capacidades, derivando en una progresiva pérdida de autonomía. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la demencia recomendada con un buen nivel de efectividad son los anticolinesterásicos o inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina). Estos fármacos, al inhibir la acetilcolinesterasa, aumentan la disponibilidad de acetilcolina en el cerebro. Galantamina además, tiene una acción agonista nicotínico presináptico y rivastigmina inhibe a la butirilcolinesterasa (López-Locanto 2015, p.63).

La demencia es una enfermedad progresiva del cerebro que afecta la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad de realizar actividades cotidianas. La demencia se caracteriza en términos generales por una disfunción cognitiva y psicológica que afecta significativamente el funcionamiento diario. La demencia tiene muchas causas, incluida la Enfermedad del Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy y degeneración lobar frontotemporal. La detección y el diagnóstico diferencial en las primeras etapas de la demencia siguen siendo un desafío (Lau *et al*., 2021, p.2). Es una afección común en personas mayores, pero también puede afectar a personas más jóvenes. Existen varios tipos de demencia, siendo la demencia vascular y la demencia tipo Alzheimer las más comunes (Alam *et al*., 2020, p. e1488). Por otro lado, la demencia vascular es causada por un flujo sanguíneo reducido o bloqueado en el cerebro, lo que daña las células cerebrales y causa problemas de memoria y cognición.

Según la Asociación Alzheimer, la demencia vascular representa entre el 10% y el 20% de todos los casos de demencia (Bertram & Tanzi 2020, p. 565). Además, existe un tipo de demencia conocida como demencia mixta, que es una combinación de la demencia vascular y la demencia tipo Alzheimer. Este tipo de demencia puede ser especialmente difícil de diagnosticar y tratar debido a la complejidad de sus síntomas. La demencia tipo Alzheimer es una enfermedad degenerativa del cerebro que causa problemas de memoria, lenguaje y pensamiento. La memantina, antagonista del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) no competitivo, está aprobada para la EA de grado moderado a severa (Lopez-Locanto 2015, p. 64). Las enfermedades neurodegenerativas han significado un gran desafío para el desarrollo de nuevos tratamientos debido a la gran dificultad de atravesar la barrera hematoencefálica. A raíz de esto, con el paso de los años se han buscado nuevas tecnologías que puedan resolver este problema y el uso de nanotecnología parece ser una opción, con la aplicación de nanopartículas poliméricas (NPPs) en dos de las enfermedades neurodegenerativas con mayor prevalencia en el mundo: EA y Párkinson (Debernardo-Hurado *et al*., 2022, p. 46).

La EA es la forma más común de demencia, representando entre el 60% y el 80% de todos los casos de demencia, según la Asociación Alzheimer (Cai *et al*., 2020, p. 555). La EA es neurodegenerativa progresiva asociada con mayor frecuencia con déficits de memoria y cognitivos. Las características patológicas cardinales de la enfermedad se conocen desde hace más de cien años, y hoy en día la presencia de estas placas amiloides y se requieren ovillos neurofibrilares para un diagnóstico patológico (DeTure & Dickson 2021, p. 2). Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son moléculas que se generan a partir del metabolismo celular fisiológico; sin embargo, cuando existe un desequilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes se genera estrés oxidante. El estrés oxidante se ha asociado con el desarrollo y progresión de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y Huntington (Hernández-Espinosa *et al*., 2019, p. 8). La enfermedad de Huntington se define como un trastorno neurodegenerativo progresivo de

transmisión autosómica dominante (Parkin *et al*., 2023, p. 1). Clínicamente, se caracteriza por graves trastornos motores, cognitivos y síntomas psiquiátricos.

Los pacientes de todas las edades pueden presentar una disfunción del sistema nervioso, que conduce a la pérdida significativa del control del movimiento y discapacidad en el habla, deglución, comunicación, etc. (Palaiogeorgou *et al*., 2023, p. 1). Conforme aumenta la esperanza de vida en la población, las enfermedades relacionadas con el envejecimiento van ganando importancia. Las causas de la demencia vascular son diversas y pueden ser el resultado de factores de riesgo modificables y no modificables. Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad avanzada, la genética y la predisposición a la hipertensión arterial. Los factores de riesgo modificables incluyen la hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad renal y la enfermedad cardíaca. Otros factores de riesgo incluyen el tabaquismo, el colesterol alto y la obesidad (Ismail *et al*., 2021, p. 2).

Chornenkyy y colaboradores (2019) analizan que la EA y la DM2 son enfermedades relacionadas con el envejecimiento, asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas. En la actualidad, la EA y la DM2 son dos trastornos altamente prevalentes en todo el mundo, especialmente entre las personas de edad avanzada (p.4). La DM2 parece estar asociada con disfunción cognitiva, con un mayor riesgo de desarrollar trastornos neurocognitivos, incluida la EA (Rojas *et al*., 2021, p. 745). Los problemas de salud mental pueden aumentar el riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tuberculosis, enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes; además de su impacto en la salud, los problemas de salud mental pueden llevar al desempleo, la pobreza, la falta de vivienda y el encarcelamiento, con importantes consecuencias sociales y económicas para la familia y la sociedad (OPS-OMS 2023).

Actualmente, se genera "Una nueva agenda para la salud mental en las Américas" (NASMA) como un llamado a la acción a fin de que los países de la Región aprovechen la oportunidad presentada por la pandemia de COVID-19 para priorizar y reformar la atención de la salud mental (OPS-OMS 2023). La DM2 se asocia con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, con un mayor riesgo de infartos y demencia vascular. El incremento de las enfermedades neurodegenerativas se debe a diversos factores, entre los que se encuentran el envejecimiento de la población, el estilo de vida poco saludable y la exposición a ciertas sustancias tóxicas. A medida que la población envejece, el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, como la EA y la enfermedad de Parkinson, aumenta significativamente. Además, el estilo de vida poco saludable, como la falta de actividad física, el consumo excesivo de alcohol y tabaco, y una dieta poco saludable, puede contribuir al desarrollo de estas enfermedades. La exposición a ciertas sustancias tóxicas, como pesticidas, metales pesados y químicos industriales, también puede jugar un papel importante en el aumento de las enfermedades neurodegenerativas. Estas sustancias pueden dañar las células nerviosas y afectar su función, lo que puede llevar a la aparición de enfermedades del sistema nervioso. El incremento de las enfermedades neurodegenerativas es un problema complejo y multifactorial, que requiere medidas preventivas y tratamientos efectivos para hacer frente a este creciente problema de salud pública. Por consiguiente, el objetivo de la presente investigación fue analizar y evaluar los factores de riesgo asociados con las enfermedades neurodegenerativas en pacientes del Centro de Alzheimer de la Laguna A.C., con el fin de identificar estrategias preventivas y de intervención adecuadas.

MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo. Se realizó una recopilación de datos del Centro de Alzheimer de La Laguna A.C. en Torreón, Coahuila (**Figura 1**) a partir de la historia clínica de cada paciente. La investigación en pacientes con enfermedad neurodegenerativas da lugar a cuestiones éticas y legales difíciles, a causa, entre otros factores, del deterioro cognoscitivo que presentan estos enfermos. Las principales fuentes de conflicto ético en esta enfermedad pueden ubicarse en la investigación y los ensayos clínicos, el diagnóstico, la relación médico-paciente y la asesoría legal. El conocimiento por los médicos e investigadores de los principios éticos de autonomía, la no maleficiencia, beneficiencia, la veracidad, la justicia y la confidencialidad, son herramientas útiles en la práctica diaria. El consentimiento informado es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía. Debe reunir por lo menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión, que depende lógicamente de la competencia de quien la recibe. La voluntariedad implica que los pacientes pueden decidir si quieren participar en un estudio, sin

que haya persuasión, manipulación ni coerción. Esto es, un médico que se encarga de la atención de un paciente demente, puede ejercer presión para que éste participe en un protocolo de investigación conducido por él, o en el cual tiene intereses precisos. La información debe ser comprensible y debe incluir los objetivos del estudio y su procedimiento, los beneficios y riesgos potenciales y la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento. Por lo que, la presencia de demencia o EA no inhabilita al paciente o familiar del paciente que ingresa al Centro de Alzheimer para dar el consentimiento informado, respetando los derechos humanos y por tanto la autonomía de los pacientes. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que asisten actualmente al Centro de Alzheimer, contando con una muestra de 21 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión fueron, pacientes con conductas de perdida de memora en general, tener alguna enfermedad neurodegenerativa tipo demencia diagnosticada y pacientes con sintomatología presuntiva a demencia. Se dispuso de la historia clínica de cada paciente que incluye información sobre: Nombre del Paciente, Sexo, Escolaridad, Edad, Fecha de Nacimiento, Estado civil, Ocupación, Diagnostico, Patologías del paciente, Deterioro cognitivo, Medicamentos recetados y administrados, Estudios realizados en el paciente como la Prueba corta de Funciones Cognitivas para la evaluación de memoria y atención, la evaluación neuropsicológica, lugar de nacimiento, antecedentes familiares, atención de sus cuidadores y si reciben atención y tratamiento en el Centro de Alzheimer.

Figura 1. Centro de Alzheimer de la Laguna A.C. en Torreón, Coahuila.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cada paciente que ingresa al Centro de Alzheimer tiene su historia clínica, se aplica un Cuestionario de Valoración Psicológica, llenado del Formato de Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI) (**Figuras 2 y 3**), llenado del Formato de la Escala de Blessed Modificada (**Figura 4**) y llenado del Formato de la Escala de Zarit (**Figura 5**).

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA BREVE EN ESPAÑOL
NEUROPSI

Figura 2. Formato de Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI).

Los resultados nos muestran una población de 21 personas (**Tabla 1**), siendo tres hombres y 18 mujeres; de intervalos de edad tenemos que van desde los 66 hasta los 89 años (**Tabla 2**), siendo de 77-86 años para los hombres (**Tabla 3**) y de 66-89 para las mujeres (**Tabla 4**), con lo que se observa que en la mujer se presentan las enfermedades neurodegenerativas a una edad más temprana y que el índice de aparición en mujeres es del 86% mientras que en hombres es solo del 14%.

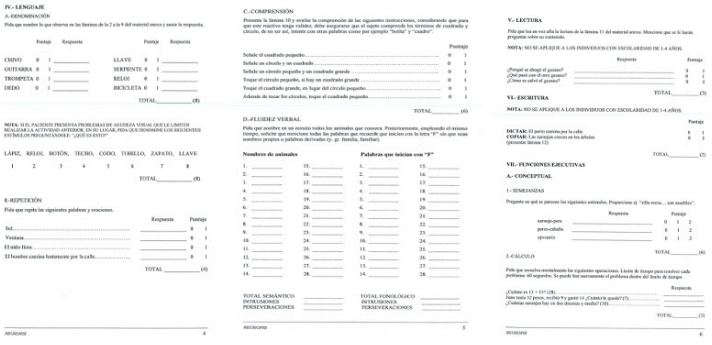


Figura 3. Formato de Evaluación Neuropsicológica Breve en Español (NEUROPSI).

En cuanto al tipo de demencia que presentan, se pueden dividir en tres grandes grupos, el primero de ellos es la EA, el cual es presentado por nueve pacientes en los cuales, todos los pacientes son del género femenino, el

Escala de Blessed (1968)

A. Cambios en la ejecución de las actividades diarias *(máximo 8)*

Item	Actividad	Total	Parcial	Ninguna
1	Incapacidad para realizar tareas domésticas	1	0,5	0
2	Incapacidad para el uso de pequeñas cantidades de dinero	1	0,5	0
3	Incapacidad para recordar listas cortas de elementos	1	0,5	0
4	Incapacidad para orientarse en casa	1	0,5	0
5	Incapacidad para orientarse en calles familiares	1	0,5	0
6	Incapacidad para valorar el entorno	1	0,5	0
7	Incapacidad para recordar hechos recientes	1	0,5	0
8	Tendencia a rememorar el pasado	1	0,5	0
	TOTAL			

B. Cambios en los hábitos *(máximo 9)*

Item	Cumplimentación	Puntos
9	**Cambios en el comer** *(Puntuar entre 0-3)*	
	Limpiamente, con los cubiertos adecuados	0
	Desaliñadamente, sólo con la cuchara	1
	Sólidos simples (galletas, etc.)	2
	Ha de ser alimentado	3
10	**Cambios en el vestir** *(Puntuar entre 0-3)*	
	Se viste sin ayuda	0
	Fallos ocasionales (p.ej. en el abotonamiento)	1
	Errores y olvidos frecuentes en la secuencia de vestido	2
	Incapaz de vestirse	3
11	**Control de esfínteres** *(Puntuar entre 0-3)*	
	Normal	0
	Incontinencia urinaria ocasional	1
	Incontinencia urinaria frecuente	2
	Doble incontinencia (fecal y urinaria)	3
	TOTAL	

C. Cambios de personalidad y conducta *(máximo 11)*

Item	Característica	Presente	Ausente
12	Retraimiento creciente	1	0
13	Egocentrismo aumentado	1	0
14	Pérdida de interés por los sentimientos de otros	1	0
15	Afectividad embotada	1	0
16	Aumento de susceptibilidad o irritabilidad	1	0
17	Hilaridad inapropiada	1	0
18	Respuesta emocional disminuida	1	0
19	Indiscrecciones sexuales (de aparición reciente)	1	0
20	Falta de interés en las aficiones habituales	1	0
21	Disminución de la iniciativa o apatía progresiva	1	0
22	Hiperactividad no justificada	1	0
	TOTAL		

Figura 4. Formato de la Escala de Blessed Modificada.

segundo grupo padece Demencia Vascular, la cual es presentada por cuatro pacientes los cuales todos son mujeres, el tercer grupo seria la Demencia Mixta, la cual es presentada por tres pacientes del centro divida entre un hombre y dos mujeres, además de estos grupos, existen lo que son cuatro pacientes sin un diagnostico pero que presentan grandes rasgos de deterioro neurológico en el cual se encuentra un hombre y tres mujeres y un paciente con apnea del sueño del género femenino (**Tabla 5**).

Los pacientes que se encuentra a día de hoy del presente año, presentaron una decadencia en su salud mental a partir de la pasada pandemia, se teoriza que se debió al aislamiento social al que se vieron sometidos y al cese repentino de su rutina de estimulación tanto física como mental.

El dato más relevante que salió a relucir durante la investigación fue el siguiente: Del 100% de los pacientes, el 76% de ellos, presentan alguna patología como hipertensión o DM2 (**Tabla 6**) por lo que se puede inferir que el hecho de que existieran dichas patologías como factor de riesgo en el paciente, pudo haber acentuado un cuadro de demencia, exceptuando un grupo de tres pacientes, los cuales son madre e hijas, quienes actualmente reciben atención por EA dentro del centro, se encontró que su madre contaba con esta misma afección y se determinó que tiene antecedentes familiares, por lo que su afección es hereditaria, sin descartar las patologías adyacentes que presentaban.

Tabla 1. Relación Numérica de pacientes del Centro de Alzheimer.

Total	Hombres	Mujeres
21	**3**	**18**

Tabla 2. Relación de edad de los pacientes.

Edad (años)	Número De Individuos
66 – 70	1
71 – 77	9
78 – 83	6
84 – 90	5
Total	**21**

Los hallazgos presentados enfocados en los factores de riesgo en enfermedades neurodegenerativas revelan la complejidad de estas afecciones y la importancia de considerar tanto los factores genéticos como los modificables. Recientemente, se ha determinado que el factor de riesgo genético más fuerte para la EA es el alelo ε4 de la apolipoproteína E (*APOE*) y reciente los metanálisis de asociación de todo el genoma han confirmado *loci* genéticos asociados adicionales con efectos más pequeños (Stocker *et al*., 2021, p. 5813).

Test sobre la carga del cuidador (Zarit y Zarit)

A continuación se presenta una lista de afirmaciones, en las cuales se refleja cómo se sienten, a veces, las personas que cuidan a otra persona. Después de leer cada afirmación, debe indicar con qué frecuencia se siente usted así: nunca, raramente, algunas veces, bastante a menudo y casi siempre. A la hora de responder piense que no existen respuestas acertadas o equivocadas, sino tan sólo su experiencia.

Puntuación:
0-Nunca **1**-Rara vez **2**-Algunas veces **3**-Bastantes veces **4**-Casi siempre

	Preguntas	Respuestas				
		0	1	2	3	4
1	¿Piensa que su familiar le pide más ayuda de la que realmente necesita?					
2	¿Piensa que debido al tiempo que dedica a su familiar no tiene suficiente tiempo para ud.?					
3	¿Se siente agobiado por intentar compatibilizar el cuidado de su familiar con otras responsabilidades (trabajo, familia)?					
4	¿Siente vergüenza por la conducta de su familiar?					
5	¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?					
6	¿Piensa que el cuidar de su familiar afecta negativamente la relación que usted tiene con otros miembros de su familia?					
7	¿Tiene miedo por el futuro de su familiar?					
8	¿Piensa que su familiar depende de Vd.?					
9	¿Se siente tenso cuando está cerca de su familiar?					
10	¿Piensa que su salud ha empeorado debido a tener que cuidar de su familiar?					
11	¿Piensa que no tiene tanta intimidad como le gustaría debido al cuidado de su familiar?					
12	¿Piensa que su vida social se ha visto afectada de manera negativa por tener que cuidar a su familiar?					
13	¿Se siente incómodo por distanciarse de sus amistades debido al cuidado de su familiar?					
14	¿Piensa que su familiar le considera a usted la única persona que le puede cuidar?					
15	¿Piensa que no tiene suficientes ingresos económicos para los gastos de cuidar a su familiar, además de sus otros gastos?					
16	¿Piensa que no será capaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?					
17	¿Siente que ha perdido el control de su vida desde que comenzó la enfermedad de su familiar?					
18	¿Desearía poder dejar el cuidado de un familiar a otra persona?					
19	¿Se siente indeciso sobre qué hacer con su familiar?					
20	¿Piensa que debería hacer más por su familiar?					
21	¿Piensa que podría cuidar mejor a su familiar?					
22	Globalmente, ¿qué grado de "carga" experimenta por el hecho de cuidar a tu familiar?					

Total:

Interpretación

- Menor de 47 puntos: No hay sobrecarga.
- Entre 47-55: Sobrecarga leve
- Mayores de 55: Sobrecarga intensa.

- Si tiene puntuaciones superiores a 47, necesita por tanto modificar de forma urgente su manera de cuidar a la persona mayor y requiere ayuda cuanto antes.
- En el caso de puntuaciones superiores a 55, existe un alto riesgo de enfermedad, sobre todo depresión y ansiedad.

Figura 5. Formato de la Escala de Zarit.

Tabla 3. Edad de pacientes hombres del Centro Alzheimer.

Edad (años)	Hombres
77	1
79	1
86	1
Total	**3**

Tabla 4. Edad de pacientes mujeres del Centro Alzheimer.

Edad (años)	Mujeres
65-70	1
71-75	4
76-80	6
81-85	3
86-90	4
Total	**18**

Asimismo, Haussmann y colaboradores (2018) determinaron que las personas con antecedentes familiares de primer grado de la EA tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia (p.459). De la misma manera, DeTure y colaboradores (2019) la EA es la causa más común de demencia a nivel mundial, aun no existen opciones de tratamiento efectivas para la gran mayoría de los pacientes, y las causas principales son desconocidas excepto en un pequeño número de casos familiares provocados por mutaciones genéticas (p.9).

Por un lado, los factores genéticos desempeñan un papel crucial en la predisposición y la susceptibilidad a las enfermedades neurodegenerativas. Las variantes genéticas identificadas en genes específicos, como la proteína amiloidea precursora en el caso del Alzheimer, brindan información valiosa sobre los mecanismos moleculares involucrados en la patogénesis de esta enfermedad. Incluso, Parkin y colaboradores (2023) investigaron que la proteína salival Huntingtina se

asocia únicamente con las características clínicas de la enfermedad de Huntington (p.2). Este conocimiento puede ser útil para la identificación temprana de individuos en riesgo y para el desarrollo de terapias dirigidas al aspecto genético sobre los padecimientos neurodegenerativos.

Tabla 5. Tipo de enfermedad neurodegenerativa en hombres y mujeres.

Enfermedad neurodegenerativa	Pacientes	Hombres	Mujeres
Alzheimer	9	0	9
Demencia Vascular	4	1	3
Demencia Mixta	3	0	3
Sin Diagnóstico	4	1	2
Apnea del sueño	1	0	1
Total	**21**	**3**	**18**

Una vez establecido el diagnóstico de demencia, es adecuado iniciar el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos y/o memantina según corresponda. En cada historia clínica el paciente manifiesta reacciones secundarias al suministro de cada medicamento, como vómito, nausea, somnolencia, insomnio, etc. Al respecto, López-Locanto (2015), analiza que si bien en la mayoría de los casos estas drogas son bien toleradas es necesario la titulación de la dosis de las drogas anticolinesterásicas, para detectar la aparición de efectos adversos (p.65). Estos efectos son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito, pérdida de peso, insomnio, síncope y bradicardia. Es necesario entonces realizar, antes y durante la titulación, una valoración cardíaca (básicamente clínica y electrocardiográfica) en busca de síndrome del nodo sinusal o de trastornos de la conducción. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o que tengan factores de riesgo para estas enfermedades.

Tabla 6. Posibles factores de riesgo modificables y no modificables en pacientes.

Factores de riesgo	Pacientes	Hombres	Mujeres
Diabetes mellitus tipo 2	8	1	7
Hipertensión	6	2	4
Alcoholismo	3	0	3
Tabaquismo	2	0	2
Aspectos genéticos	2	0	2
Total	**21**	**3**	**18**

Por otro lado, se observa que los factores de riesgo modificables, como el estilo de vida y el entorno, también desempeñan un papel significativo en el desarrollo y la progresión de las enfermedades neurodegenerativas, predominando la DM2 y la hipertensión, así como el consumo de alcohol. Asimismo, Sando y colaboradores (2021) concluyen que es importante tener en cuenta que algunos factores de riesgo de la demencia son modificables, como la inactividad física, el consumo de alcohol y tabaco y el control de enfermedades crónicas (p.1504). Por lo tanto, es importante llevar un estilo de vida saludable y controlar cualquier condición médica que pueda aumentar el riesgo de desarrollar demencia. Nuestro estudio ha demostrado que adoptar un estilo de vida saludable, que incluye una alimentación equilibrada, actividad física regular y evitar el tabaco, puede reducir el riesgo de desarrollar estas enfermedades. Además, se identifica la exposición a sustancias tóxicas y la falta de estimulación cognitiva como factores de riesgo importantes.

La discusión de estos hallazgos subraya la importancia de abordar las enfermedades neurodegenerativas de manera integral, considerando tanto los factores genéticos como los modificables. Se requiere un enfoque multidisciplinario que combine la investigación genética, epidemiología, neurología y la promoción de la salud para comprender mejor la etiología y los mecanismos de estas enfermedades. Al respecto, Moll y colaboradores (2021) consideran que el mantenimiento de una dieta saludable, el control de la presión arterial y el mantenimiento de un peso saludable son formas de reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad (p.563). Se observa la necesidad de implementar estrategias de prevención que se centren en la promoción de un estilo de vida saludable y en la reducción de la exposición a factores ambientales nocivos. Esto implica educar a la población sobre los factores de riesgo y fomentar cambios en el estilo de vida desde una edad temprana.

CONCLUSIÓN

Se analizaron y evaluaron los factores de riesgo asociados con las enfermedades neurodegenerativas en pacientes del Centro de Alzheimer de la Laguna A.C., y se identificaron las estrategias preventivas y de intervención adecuadas como realizar un análisis más profundo de los mecanismos subyacentes y los factores de riesgo asociados con estas enfermedades en cada caso, lo cual tiene implicaciones significativas para la prevención y el tratamiento oportuno de las enfermedades neurodegenerativas. Una vez establecido el diagnóstico de demencia, es adecuado iniciar el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos y/o memantina según corresponda. Las enfermedades

neurodegenerativas se presentan con mayor frecuencia dentro del género femenino, predominando la EA. El tener conocimiento de antecedentes familiares y de cómo prevenir los factores de riesgo que se puedan presentar como las enfermedades crónico-degenerativas como la hipertensión arterial, diabetes y la enfermedad cardíaca, es posible que su conocimiento conlleve a reducir el llegar a padecer alguna enfermedad neurodegenerativa. En cada caso es imprescindible analizar y vincular lo que se está haciendo en el ámbito social, familiar, clínico y de investigación para encontrar áreas de oportunidad en beneficio del paciente.

REFERENCIAS

- Alam R, Barrick TR, Makin SD, Pendlebury ST, Doubal FN, & Wardlaw JM. Blood-brain barrier function in cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2020; 95(11), e1487-e1499.
- Bertram L, & Tanzi RE. Alzheimer disease risk genes: 2020 update and implications for genetic testing. Nature Reviews Neurology. 2020; 16(9), 565-580. DOI: 10.1038/s41582-019-0158-4.
- Cai Z, Xu B, Jiang L, & Wang J. A systematic review and meta-analysis of the effects of physical exercise on the cognitive function and brain volume of patients with dementia. Journal of Sport and Health Science. 2020; 9(6), 555-568.
- Chornenkyy Y, Wang WX, Wei A, & Nelson PT. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline. Brain Pathol. 2019; 29(1), 3-17. DOI: 10.1111/bpa.12655.
- Debernardo-Hurtado C, Kuribreña-Morales P, Ibarra-Zamora A, Cervantes-DíazBarriga I, & Talavera-Paulin M. Alternativas terapéuticas actuales con nanopartículas poliméricas para el tratamiento de Alzheimer y Parkinson. BioTecnología. 2022; 26(1), 45-63. https://smbb.mx/wp-content/uploads/2022/05/Debernardo-Hurtado-et-al-2022.pdf
- DeTure MA, & Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Molecular Neurodegeneration. 2021; 16(1), 1-18. https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5
- Haussmann R, Ganske S, Gruschwitz A, Werner A, Osterrath A, Lange J. . . & Donix M. Family History of Alzheimer's Disease and Subjective Memory Performance. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2018; 33(7), 458-462. DOI: 10.1177/1533317518775033.
- Hernández Espinosa DR, Barrera Morín V, Briz Tena O, & González Herrera EA, Laguna Maldonado KD, Jardínez Díaz AS., ... Matuz Mares D. El papel de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas. Revista de la Facultad de Medicina (México). 2019; 62(3), 6-19. http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.3.03
- Ismail Z, McCallum S, Naslund JA, & Geda YE. Management of behavioral and psychological symptoms in dementia. Current Psychiatry Reports. 2021; 23(1), 1-11.
- Lau A, Beheshti I, Modirrousta M, Kolesar TA, Goertzen AL, & Ko JH. Alzheimer's Disease-Related Metabolic Pattern in Diverse Forms of Neurodegenerative Diseases. Diagnostics. 2021; 11, 2023. https://doi.org/10.3390/diagnostics11112023
- Lopez-Locanto O. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Arch Med Interna. 2015; 37(1), 61-67. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200003
- Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, & van Gool WA. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 85 years and older: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Directors Association. 2021; 22(3), 555-563.
- OPS-OMS. Una nueva agenda para la salud mental en las Américas. Informe de la Comisión de Alto Nivel sobre Salud Mental y COVID-19 de la Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C., 2023. (9 junio 2023) https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57504/9789275327265_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Palaiogeorgou AM, Papakonstantinou E, Golfinopoulou R, Sigala M, Mitsis T, Papageorgiou L, . . .& Vlachakis D. Recent approaches on Huntington's disease (Review). Biomed Rep. 2023; 18(1), 5. DOI: 10.3892/br.2022.1587

- Parkin GM, Corey-Bloom J, Snell C, Smith H, Laurenza A, Daldin M, Bresciani A, & Thomas EA. Salivary Huntingtin protein is uniquely associated with clinical features of Huntington's disease. Sci Rep. 2023; 13(1): 1034. https://doi.org/10.1038/s41598-023-28019-y
- Rojas M, Chávez-Castillo M, Bautista J, Ortega Á, Nava M, Salazar J.…& Bermúdez V. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. World J Diabetes, 2021; 12(6): 745-766. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.745.
- Sando SB, Melquist S, Cannon-Albright LA, & Cairns NJ. Family history of Alzheimer's disease and dementia-related endophenotypes. Molecular Psychiatry. 2021; 26(4), 1494-1504.
- Stocker H, Perna L, Weigl K, Möllers T, Schöttker B, Thomsen H ... & Brenner H. Prediction of clinical diagnosis of Alzheimer's disease, vascular, mixed, and all-cause dementia by a polygenic risk score and APOE status in a community-based cohort prospectively followed over 17 years. Molecular psychiatry. 2021; 26(10), 5812-5822. DOI: 10.1038/s41380-020-0764-y

Ingesta usual de nutrientes mediante registros dietéticos en alumnos de la Facultad de Ciencias de la Salud. Un estudio Transversal

Usual nutrient intake through dietary records in Faculty of Health Sciences students. A cross-sectional study

[1]Muñoz-Yañez, Claudia., [1]Guangorena-Gómez, [1*]Janeth Oliva

[1]Facultad de Ciencias de Salud, Universidad Juárez del Estado de Durango. Sixto Ugalde y Palmas I, Col. Revolución, Gómez Palacio, Durango, C.P. 35050

Email: janethguangorenagomez@gmail.com

RESUMEN

Los datos de las encuestas de consumo de alimentos se utilizan para estimar la proporción de una población que cumplen las recomendaciones nutricionales o bien que supera los niveles máximos de ingesta apropiada, el objetivo del estudio fue comprobar la ingesta usual de nutrientes en la cohorte FACSA, para lo cual se tomaron dos registros dietéticos, uno entre semana y otro de fin de semana, previo se pidió la firma de la carta de consentimiento informado, se pesó y midió a los participantes, y se les aplicó el cuestionario de actividad física IPAQ, los datos se ingresaron al programa Evalfinut 2.0 para valorar la ingesta declarada de nutrientes, se encontró ingesta no adecuada de Vitamina A, Vitamina D y Folato en las mujeres y Vitamina B5 tanto en hombres como en mujeres, una ingesta inadecuada de Hierro en las mujeres y de Potasio en ambos. El total de las mujeres declaran tener una ingesta inadecuada de Vitamina D. Se encontró una dieta desequilibrada en los alumnos de la cohorte FACSA, por lo que se iniciarán talleres de planes alimenticios para los alumnos.

Palabras clave: Registros dietéticos, Vitamina A, Vitamina D, Folato, Hierro.

ABSTRACT

The data from the food consumption surveys are used to estimate the proportion of a population or groups of individuals that meet the nutritional recommendations or exceed the maximum levels of appropriate intake. The study's objective was to verify the habitual intake of nutrients in the FACSA cohort. Dietary records were taken on two days, one during the week and the other at the weekend; before signing the informed consent letter, the participants were weighed and measured, and the IPAQ physical activity questionnaire was applied to them. The data were entered into the Evalfinut 2.0 program to evaluate the declared intake of nutrients. An inadequate intake of Vitamin A, Vitamin D and Folate was found in women and Vitamin B5 in both men and women, a inadequate intake of Iron in women and Potassium in both. All the women declare that they have an inadequate intake of Vitamin D. An unbalanced diet was found in the students of the FACSA cohort, for which reason food plan workshops will be started for the students.

Keywords: Dietary records, Vitamin A, Vitamin D, Folate, Iron.

INTRODUCCIÓN

Las deficiencias en el consumo de micronutrientes contribuyen al desarrollo de diferentes enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, obesidad, e hipertensión incluso depresión (Leech et al., 2015) ya que son necesarios para el correcto funcionamiento de diferentes vías de señalización en todo el organismo, en población de adultos jóvenes es poco estudiada la deficiencia de estos micronutrientes principalmente porque se considera sana, por lo que el objetivo de estimar el perfil de la dieta en sujetos sanos es detectar y remediar fallas alimentarias y de esta manera advertir sobre la aparición de enfermedades (Ortega et al., 2015).

Cabe recalcar que para que una dieta sea correcta y equilibrada desde el punto de vista nutricional deben estar presentes en ella la energía y todos los nutrientes necesarios en las cantidades adecuadas y suficientes para cubrir las necesidades nutricionales de cada persona y de esta manera evitar deficiencias y enfermedades (Church et al., 2021). Además, el analizar los esquemas dietéticos y las permutas en la ingesta de los alimentos de una población es crucial para el área de la salud pública y poder inferir en las asociaciones dieta-salud, valorar la adaptación de la ingesta declarada de alimentos y localizar grupos de riesgo (kris-Etherton et al., 2001). Cuando ya se conoce el gasto de alimentos se convierte en ingesta de nutrientes y energía y comúnmente por medio de las bases de la constitución de alimentos (Conrad & Nöthlings, 2017). Después se confronta con las ingestas dietéticas recomendadas para calificar el ajuste de la dieta, lo que permite tener una imagen completa del estado nutricional del individuo o grupo de estudio (Vyncke et al., 2013).

Los antecedentes de las encuestas de consumo de alimentos se utilizan para estimar la proporción de una población que cumple con las recomendaciones nutricionales o que supera los niveles máximos de ingesta segura (Sumalla Cano et al., 2013). Uno de los más utilizados y precisos es el registro dietético el cual es una herramienta que se emplea para recopilar información detallada sobre los alimentos y bebidas que una persona consume durante un periodo de tiempo específico, generalmente uno o varios días; consiste en anotar todos los alimentos y bebidas consumidos, así como las cantidades, los métodos de preparación y los momentos del día en que se consumieron. Además, puede incluir detalles sobre las marcas de alimentos, recetas específicas y cualquier otro dato relevante (Morán Fagúndez et al., 2015). El registro dietético se utiliza con frecuencia en estudios de nutrición ya que proporciona una imagen detallada de los patrones de alimentación y permite evaluar la calidad de la dieta y la ingesta de nutrientes (Koole et al., 2020). También puede ayudar a identificar hábitos alimentarios, preferencias, y facilitar el diseño de planes de alimentación personalizados o intervenciones nutricionales.

Los recordatorios de 24 hora o los registros dietéticos proporcionan muchos detalles sobre los tipos y las cantidades de alimentos consumidos, pero la ingesta usual de nutrientes y alimentos no es directamente observable (Willett & Baranowski, 2013). La ingesta medida de un solo día es un mal indicador de la ingesta usual a largo plazo, ya que los alimentos y nutrientes son consumidos en cantidades variables en cada día tanto a nivel individual como a nivel grupal, a esto se la llama variabilidad intraindividual y lo que se pretende es medir el consumo usual de un nutriente o de cualquier otro componente de la dieta es decir el consumo promedio a largo plazo de una persona (Verly et al., 2016).

Cabe recalcar que el modelado estadístico mitiga algunas estas limitaciones de los recordatorios de 24 horas o registros dietéticos mediante la estimación analítica y la eliminación de los efectos de la variación intrapersonal en la ingesta dietética. Para transformar las mediciones de la ingesta a corto plazo en estimaciones del consumo "habitual" se conocen diferentes métodos basados en modelos estadísticos que remueven el efecto de la variabilidad intraindividual de los consumos diarios para poder estimar la distribución de la ingesta habitual cuando se tiene un pequeño número de registros o recordatorios de 24 horas por persona, de esta manera poder medir el consumo y determinar la frecuencia de consumos deficientes en el grupo (Conrad & Nöthlings, 2017).

Para prescindir de la incertidumbre intraindividual de los antecedentes y lograr una estimación de la distribución de la ingesta habitual de la población, en este artículo se utilizó la técnica realizada por Iowa State University (ISU), es un software PC-SIDE o programa que realiza la estimación de las distribuciones frecuentes, percentiles y momentos de la ingesta de alimentos y nutrientes este método comparte un marco común con otros métodos que es: 1) Describir la relación entre las

mediciones individuales de 24 horas y la ingesta usual individual, el supuesto es que la ingesta durante 24 horas es un estimador insesgado de la ingesta usual, cabe recalcar que la ausencia de sesgo no implica la ausencia de error; un registro dietético de 24 horas puede subestimar o sobreestimar la ingesta usual real de un individuo, sin embargo en las aplicaciones repetidas al mismo individuo los errores de estimación de cancelan; 2) Dividir la variación total de las mediciones de 24 horas en componentes intra e interpersonales, la estimación de la varianza interpersonal requiere la repetición de las mediciones, por lo que los individuos al menos deben proporcionar dos registros dietéticos; 3) Estimar la distribución de la ingesta usual teniendo en cuenta la variación intrapersonal, la distribución práctica de los valores intermedios tiene una media igual a la media general del registro dietético (Harttig et al., 2011; Haubrock et al., 2011; Laureano et al., 2016). El porcentaje del grupo con ingestas inferiores a algún estándar dietético se estima mediante el porcentaje de los valores intermedios que son inferiores al valor umbral, cabe recalcar que en esta ocasión se estratificó por sexos, pero también se puede hacer por grupos de edad y cohortes. Por lo anterior el objetivo de estudio fue comprobar la ingesta usual de nutrientes en la cohorte FACSA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos utilizados en este manuscrito se obtuvieron como parte del estudio "Perfil de la dieta, microbiota intestinal y su relación con la Depresión en alumnos de pregrado", estudio prospectivo, observacional y de corte transversal. Fue realizado en la cohorte abierta de los alumnos de la carrera medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud (FACSA), este estudio fue conducido acorde a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el comité de Investigación y Bioética de la Facultad de Medicina y Nutrición FAMEN número de registro CEI-FAMEN-17. Los criterios de inclusión fueron 18 a 29 años y estar matriculados en el cuarto semestre de 2023A. Se excluyó a las embarazadas. Los criterios de eliminación fueron cuestionarios y registros dietéticos incompletos.

Se incluyeron 51 participantes el muestreo fue no probabilístico por cuota. A los participantes se les explicó en qué consistía el estudio, firmaron la carta de consentimiento informado y asistieron a la toma de antropometría previamente se les dieron indicaciones como el ayuno de 8 horas, el vestir con ropa ligera y cómoda para la toma de las medidas de las antropométricas en una balanza marca OMROM HBF-514C, con la cual se tomaron el peso, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa visceral, porcentaje de músculo y, en un estadímetro marca SECA se les tomo la talla.

Registro dietético de 24 horas

Se llevaron a cabo registros dietéticos autoadministrados por parte de los participantes, estos miden la ingesta actual del participante por medio de la anotación de las bebidas y alimentos que ingieren a lo largo de un periodo de tiempo determinado, se recabó el registro dietético de un día de fin semana y un día de entre semana. Se realizó un registro alimentario por estimación de peso, en este la persona encuestada anota en el formulario cada una de las bebidas y alimentos ingeridos durante todo el día y la hora en que se consumieron, en esta ocasión las cantidades se estimaron por apreciación mediante el empleo de medidas caseras (vasos, cucharas, platos, etc). Posteriormente esta información se registró en el software Evalfinut 2.0 que realiza el cálculo dietético de los gramos de alimentos consumidos en ingesta calórica, macronutrientes y micronutrientes declarados; cabe recalcar que el participante realizó una descripción detallada de la ingesta dietética, esta investigación hizo posible la correcta asignación y codificación de peso para los alimentos. La información que se obtuvo se estructuró en horarios de comidas, lo que ayudó a calcular la distribución de energía y nutrientes en los diferentes momentos del día. También se aplicó mediante el editor de textos en línea Google forms el cuestionario de actividad física IPAQ validado (Carrera, 2017), los parámetros de peso, talla y nivel de actividad física fueron introducidos al software Evalfinut 2.0, esto con el objetivo de evaluar los patrones dietéticos de la cohorte FACSA.

Evaluación de los informes erróneos

En este estudio se utilizó el protocolo de la EFSA (Ambrus et al, 2013) para evaluar la información errónea (Castro-Quezada et al., 2015), que se basa en el método de Goldberg y Black (Black, 2000), este método evalúa la ingesta de energía declarada (EIrep) frente a las necesidades energéticas de cada individuo, el EIrep es un múltiplo de la estimación de la tasa metabólica basal (BMR) que se calcula a partir de las ecuaciones de Schofield y es comparada con el gasto energético del grupo estudiado, la relación EIrep:BMR se conoce como

PAL, la evaluación de la información errónea se realizó a nivel individual de acuerdo a las recomendaciones de la EFSA, los sujetos fueron identificados como plausibles, infra declaradores o sobre declaradores de la ingesta de energía en base a la relación EIrep y el requerimiento de energía estimado, los declaradores no plausibles o subdeclarados son los encontrados por debajo del punto de corte de la IE (ingesta de energía), los que se encontraron entre los puntos de corte fueron considerados declaradores plausibles y los que se encontraron por encimas del punto de corte se consideraron sobre declaradores. Es este estudio no se excluyó de la base de datos los informes erróneos ya que la información de los declaradores erróneos no dio lugar a diferencias en la ingesta de nutrientes ya que solo se encontraron 8 (15.68 %) infra declaradores y 2 (3.92 %) de sobre declaradores en los 51 sujetos estudiados.

Análisis estadístico

Debido a la recopilación de los dos registros dietéticos de 24 horas, la varianza de la ingesta habitual de la cohorte está sobreestimada por la variación diaria individual (Verly et al., 2016). Para eliminar la variabilidad intraindividual de los datos y obtener una estimación de la distribución habitual de la ingesta de la población se aplicó el método desarrollado por la Universidad Estatal de Iowa (ISU). El método ISU se realizó utilizando el software PC-SIDE (versión 1.0). Este programa estima las distribuciones habituales, momentos y percentiles de la ingesta de nutrientes y alimentos. Se consideró para el ajuste los registros dietéticos de 24 horas uno de entre semana y otro de fin de semana estratificando por sexo, para evaluar la adecuación de nutrientes, se comparó la ingesta habitual individual (IHI) con la ingesta actual de acuerdo con las recomendaciones de ingesta adecuada (IA) y rango de ingesta de referencia (RI) definidas por la USDA (Food et al., 2020) y según la ONU-FAO (FAO-OMS, 2020). Los participantes fueron divididos en grupos de edad establecidos por USDA y ONU-FAO para una evaluación completa. Se aplicaron las pruebas de normalidad para verificar la distribución paramétrica o no paramétrica de las variables con la prueba de Shapiro-Wilks. La comparación por sexos se realizó por la prueba de U de Mann-Whitney, la significancia estadística se fijó en un 5 % ($P<0.05$). Los análisis estadísticos se realizaron en los programas estadísticos STATA 17 y Graph Pad 10.0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En cuanto a los hallazgos más importantes se observan diferencias entre la ingesta usual de Vitaminas entre hombres y mujeres ya ajustadas en cuanto a Vitamina A, Vitamina D, Ac. Fólico, Vitamina B5, Riboflavina y Vitamina B12 (Tabla 1).

Cabe recalcar que, en cuanto a las ingestas no adecuadas ajustadas, se observa una mayor ingesta no adecuada en las mujeres de Vitamina A, Vitamina D, Vitamina B5 y Tiamina (Tabla 3).

La mediana de la ingesta usual de las mujeres de Vitamina A fue de 531.76 µg de 700 µg que es la ingesta recomendada por la USDA (Arija et al., 2015), la deficiencia de vitamina A es debida principalmente en México por baja ingesta en la dieta (IMSS, 2014) o se tiene dificultad para absorberla, cabe recalcar que todos los

Tabla 1. Ingesta usual de vitaminas entre hombres y mujeres ajustada de la cohorte FACSA.

VITAMINAS	TOTAL Mediana (Q1-Q3)	HOMBRES n=19	MUJERES n=32	P
Vitamina A, µg/d	712.44 (483.77 – 1257.29)	1432.14 (985.38 – 1751.81)	531.76 (348.84 – 706.84)	<0.0001*
Vitamina D[2], µg/d	3.32 (1.85 – 5.84)	5.85 (3.89 – 16.44)	2.37 (1.46 – 3.49)	<0.0001*
Vitamina E, mg/d	9.60 (7.56 – 11.13)	8.65 (7.58 – 11.13)	9.61 (7.37 – 10.91)	0.9155
Folato, µg/d	278.74 (202.38 – 351.41)	338.39 (264.13 – 419.94)	244.45 (178.96 – 305.32)	0.0022*
Vitamina B5, mg/d	2.24 (1.59 – 3.17)	2.82 (1.61 – 4.05)	1.88 (1.43 – 2.59)	0.0179*
Riboflavina, mg/d	1.96 (1.36 – 2.44)	2.28 (1.99 – 2.79)	1.68 (1.26 – 2.03)	0.0003*
Tiamina, mg/d	1.66 (1.25 – 2.29)	1.56 (1.28 – 1.81)	1.72 (1.06 – 2.71)	0.8965
Vitamina B12, µg/d	4.79 (3.34 – 6.29)	5.88 (4.11 – 7.35)	4.39 (2.83 – 5.75)	0.0320*
Vitamina B6, mg/d	2.65 (2.21 – 3.43)	3.13 (2.30 – 4.18)	2.51 (2.18 – 3.10)	0.1424
Vitamina C, mg/d	88.29 (70.31 – 126.52)	104.55 (55.61 – 173.97)	84.70 (72.14 – 115.20)	0.2913

U de Mann-Whitney; µg/d: microgramos por día; mg/d: miligramos por día; P value <0.05*

estudios que se han realizado son en población infantil (Rosado et al., 1995) pero no en población adulta ni en mujeres de edad reproductiva como es el caso de nuestro estudio. La deficiencia de vitamina A puede provocar ceguera nocturna, disminución de la visión, sequedad ocular, disfunción del sistema inmune, problemas de la piel y las mucosas (Akhtar et al., 2013).

Con respecto a la Vitamina D, es una de las mayores deficiencias nutricionales que encontramos en este estudio tanto en hombres como en mujeres sin embargo las mujeres son las que en un 100 % tiene deficiencia de Vitamina D en cuanto a su ingesta, (Tabla 3) y se observó que la mediana de ingesta de las mujeres fue de 2.37 µg (1.46 µg– 3.49 µg) con respecto a los 15 µg al día que es la ingesta recomendable (Arija et al., 2015), los síntomas de deficiencia de Vitamina D pueden ser variables como debilidad ósea, dolor o sensibilidad en los huesos, mayor riesgo de fracturas, debilidad muscular, fatiga, cambios se humor, un sistema inmunológico deprimido (Rodríguez-Rodríguez et al., 2009). Es importante mencionar que un estudio encontró relación entre los síntomas depresivos y la deficiencia de vitamina D, sin embargo, la naturaleza o los mecanismos exactos no se conocen, sin embargo, niveles bajos de Vitamina D se asocian con mayor probabilidad de desarrollar síntomas depresivos, se sugiere lo anterior ya que la vitamina D tiene una función significativa en la regulación del estado de ánimo y la función cerebral (Brouwer-Brolsma et al., 2016). Se sabe que influye en la síntesis de neurotransmisores (Kaviani et al., 2020), como la serotonina (Kaviani et al., 2022; Patrick & Ames, 2014). Además, los receptores de Vitamina D se encuentran en áreas del cerebro relacionadas con la depresión (Navale et al., 2022), cabe recalcar que esta asociación no es completamente causal ya que existen otros factores que pueden desencadenar la depresión como lo es la deficiencia de otras vitaminas, o minerales de la dieta, tal es el caso de la deficiencia del folato (Freedman et al., 2022) , que también en este estudio lo encontramos tanto en hombres como en mujeres sin embargo la ingesta usual fue menor en las mujeres con una mediana de ingesta declarada de 244.45 µg (178.96 µg – 305.32 µg) vs 338.39 µg (264.13 µg-419.94 µg) los hombres con respecto a los 400 µg de ingesta recomendada cabe recalcar que ninguno de los dos grupos cumplen con la ingesta recomendada (Arija et al., 2015). El folato es esencial para la producción y mantenimiento de las células de organismo y también tiene un papel trascendental en el desarrollo del sistema nervioso durante el embarazo, pero cabe recalcar que existen estudios en los que también el folato puede estar relacionado con la depresión ya que este desempeña un función importante en la síntesis y regulación de los neurotransmisores en el cerebro, como dopamina, serotonina, y noradrenalina (Bottiglieri, 1996), que se asocian con la función cognitiva y el estado de ánimo, la falta de folato puede afectar negativamente la síntesis de estos neurotransmisores, lo que puede contribuir al estado de ánimo incluyendo síntomas depresivos (Haußmann et al., 2019; Mcmahon et al., 2006); el folato también juega un papel importante en la metilación del ADN, la metilación anormal puede afectar el equilibrio de los neurotransmisores y otros componentes clave del sistema nervioso, lo que puede influir en la aparición

Tabla 2. Ingesta usual de minerales entre hombres y mujeres ajustada de la cohorte FACSA

MINERALES	TOTAL, n=51	HOMBRES n=19	MUJERES n=32	P
Calcio, mg/d	1531.5 (985.88 – 1767.53)	1650.84 (1531.5 – 2075.99)	1102.62 (883.89 – 1620.71)	0.0004*
Hierro, mg/d	15.63 (13.76 – 18.63)	18.62 (15.50 – 21.60)	14.46 (13.53 – 17.31)	0.0003*
Potasio, mg/d	2916.71 (2699.35 – 3246.09)	3246.09 (2861.98 – 3973.81)	2844.41 (2667.22 – 3089.73)	0.0019*
Magnesio, mg/d	439.11 ± 75.23	493.20 ± 75.58	407.00 ± 54.35	<0.0001*
Sodio, mg/d	2734.32 (2075.94 – 3414.29)	3485.13 (2734.32 – 4100.58)	2120.27 (1934.41 – 3025.08)	<0.0001*
Fosforo, mg/d	1497.07 ± 315.75	1689.18 ± 305.08	1383.01 ± 265.92	0.0004*
Yoduro, µg/d	61.96 (49.96 – 70.83)	66.38 (54.46 – 91.77)	59.66 (46.23 – 68.91)	0.0960
Selenio, µg/d	81.82 (74.20 – 99.26)	104.34 (92.09 – 131.16)	76.50 (71.62 – 81.97)	<0.0001*
Zinc, mg/d	11.62 (9.84 – 14.06)	11.90 (10.08 – 18.17)	11.54 (9.64 – 13.23)	0.2654

U de Mann-Whitney; ±: Desviación estándar; µg/d: microgramos por día; mg/d: miligramos por día; P value <0.05*

Tabla 3. Distribución de la ingesta no adecuada en hombres y mujeres ajustada de Vitaminas de dos registros dietéticos de 24 horas de la cohorte FACSA

VITAMINAS	TOTAL (n=51) n (%)	HOMBRES (n=19) n (%)	MUJERES (n=32) n (%)	P
Vitamina A	27 (53)	3 (11)	24 (89)	<0.0001*
Vitamina D	46 (90)	14 (30)	32 (70)	0.002*
Vitamina E	48 (94)	17 (35)	31 (65)	0.277
Folato	43 (84)	14 (33)	29 (67)	0.108
Vitamina B5	48 (94)	16 (33)	32 (67)	0.021*
Riboflavina	5 (10)	0 (0)	5 (100)	0.070
Tiamina	11 (22)	1 (9)	10 (91)	0.029*
Vitamina B12	4 (8)	0 (0)	4 (100)	0.108
Vitamina B6	0 (0)	0	0	-
Vitamina C	17 (33)	8 (47)	9 (53)	0.306

de síntomas depresivos (Hiraoka & Kagawa, 2017), también se conoce que cuando se corrige la deficiencia de folato los pacientes depresivos tienen mejor respuesta al tratamiento a los medicamentos antidepresivos (Quan et al., 2023), algunos estudios han encontrado que la suplementación con ácido fólico o la administración de folato en combinación con antidepresivos pueden tener beneficios adicionales en el tratamiento depresión, fundamentalmente en aquellos sujetos con deficiencia de folato (Zhao et al., 2011).

En los minerales se observan menor ingesta usual ya ajustada en mujeres en cuanto a ingesta de Calcio, Hierro, Potasio, Magnesio, Sodio, Fosforo y Selenio (Tabla 1). Sin embargo, cuando se realiza el análisis en cuanto a ingestas no adecuadas ajustadas se corrobora una mayor ingesta no adecuada en las mujeres en Calcio, Hierro y Selenio (Tabla 2).

Con respecto al Calcio se conoce que es básico para el mantenimiento y desarrollo de huesos fuertes (Coombs et al., 2023), ya que proporciona resistencia y estructura. Una ingesta adecuada de calcio durante toda la vida, esencialmente durante la infancia, adolescencia y adultez temprana, ayuda a prevenir el detrimento óseo y merma el peligro de fracturas y osteoporosis en el futuro (Wadolowska et al., 2013). Otra función importante es la transmisión nerviosa ya que desempeña un rol crucial en la transmisión de impulsos nerviosos (Patron et al., 2018) , ayuda en la liberación de neurotransmisores, esto es escencial para la correcta labor del sistema nervioso que incluye la percepción sensorial, el movimiento muscular y no menos importante las funciones cognitivas (Saponaro et al., 2022). Por último, otra deficiencia que se encontró en las mujeres es la ingesta declarada de hierro ya que consumen menos de 18 mg en promedio al día 14.46 mg (13.53 – 17.31). El hierro es un componente básico de la hemoglobina, que está dentro de los en los glóbulos rojos que transportan el oxígeno desde los pulmones hacia todo el cuerpo (Abbaspour et al., 2014). Las mujeres necesitan una ingesta adecuada de hierro para compensar las pérdidas mensuales de sangre durante la menstruación y mantener niveles óptimos de hemoglobina (Kumar et al., 2022); la deficiencia de hierro puede provocar anemia, una condición en la que el cuerpo no produce suficientes glóbulos rojos sanos (Peyrin-Biroulet et al., 2015) , la OMS reconoce que la anemia por deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más común en el mundo con un 30 % de la población que la padece (Kumar et al., 2022), cabe recalcar que la baja ingesta declarada de las mujeres en este estudio es posible corroborarla por pruebas de laboratorio de rutina como biometría hemática (Lomagno et al., 2014), la anemia puede causar fatiga, debilidad, palidez, dificultad para concentrarse y disminución de la capacidad en el trabajo o en el nivel educativo (Patterson et al., 2000), el hierro tiene un papel crucial en la creación de energía celular y en el funcionamiento del sistema nervioso. Una deficiencia de hierro puede provocar, debilidad y como anteriormente lo mencionamos dificultad para concentrarse y disminución del rendimiento cognitivo (Murray-Kolb et al., 2017). Es fundamental que las mujeres mantengan una ingesta de hierro adecuada a través de una alimentación equilibrada que incluya alimentos ricos en hierro, como, pollo, pescado, carnes rojas, legumbres, espinacas y cereales fortificados (Murray-Kolb et al., 2017; Prentice et al., 2017). Es importante mencionar que aunque las

Tabla 4. Distribución de la ingesta no adecuada de minerales entre hombres y mujeres ajustada de dos registros dietéticos de 24 horas en la cohorte FACSA.

MINERALES	TOTAL (n=51) n (%)	HOMBRES (n=19) n (%)	MUJERES (n=32) n (%)	P
Calcio	20 (39)	3 (15)	17 (85)	0.004*
Hierro	22 (43)	0 (0)	22 (100)	<0.0001*
Potasio	47 (92)	17 (36)	30 (64)	0.127
Magnesio	20 (39)	7 (35)	13 (65)	0.620
Sodio	6 (12)	1 (17)	5 (83)	0.228
Fosforo	1 (2)	0 (0)	1 (100)	0.417
Yoduro	50 (98)	19 (38)	31 (62)	0.209
Selenio	7 (14)	0 (0)	7 (100)	0.022*
Zinc	17 (33)	6 (35)	11 (65)	0.685

encuestas dietéticas como el registro dietético tiene sus limitaciones ya que no es un instrumento de laboratorio como realizar una prueba bioquímica para valorar las posibles deficiencias de los micronutrientes antes mencionados es una buena estimación para detectar y corregir errores alimentarios e investigar la adecuación de la ingesta alimentaria y no es costoso, de esta manera detectar grupos de riesgo en los alumnos de la Facultad de Ciencias de la Salud como en esta ocasión fueron las mujeres y poder corregir los malos hábitos alimenticios que tienen, ya que este estudio pudo identificar que no llevan una dieta equilibrada y que a corto, mediano o largo plazo va a repercutir en su salud y labores educativas. Cabe recalcar que este ejercicio se realiza cada semestre con los alumnos de la carrera de medicina para poder detectar estas deficiencias y poder relacionar su tipo de dieta y su estado de salud.

Nota: Tablas con valores de ingesta y distribución no ajustados para vitaminas y minerales en material suplementario.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró un desequilibrio en la dieta de los alumnos de la cohorte FACSA, ya que para que una dieta sea equilibrada desde la perspectiva nutricional deben de estar presentes en ella todos los nutrientes necesarios en las cantidades adecuadas y suficientes para cubrir las necesidades nutricionales del individuo y de esta manera evitar deficiencias y enfermedades, se encontró deficiencia principalmente de Vitamina A, Vitamina D, Folato y Hierro en las mujeres y una ingesta inadecuada de Vitamina B5 y Potasio en ambos grupos, cabe recalcar que el 100 % de las mujeres tienen deficiencia de ingesta de Vitamina D. Por lo cual se realizarán talleres en el mes agosto semestre 2023B, para elaborar planes alimenticios de acuerdo a su edad, sexo, peso y actividad física.

REFERENCIAS

- Abbaspour, N., Hurrell, R., & Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. Journal of Research in Medical Sciences, 19(2), 164–174.
- Akhtar, S., Ahmed, A., Atif-Randhawa, M., Atuk-Orala, S., Arlappa, N., Ismail, T., & Ali, Z. (2013). Prevalence of Vitamin A Deficiency in South Asia: Causes, Outcomes, and Possible Remedies. J Health Popul Nutr, 31(4), 413423.
- Ambrus et al. (2013). EFSA/ EU Menu Guidance Appendix 8.2.1. Example of a protocol for identification of misreporting (under-and over-reporting of energy intake) based on the PILOT-PANEU project 1. 1–17.
- Arija, V., Perez-Rodrigo, C., Martinez-de Victoria, E., Ortega, R. M., Serra-Majem, L., Ribas, L., & Aranceta, J. (2015). Valores de referencia de ingesta dietética y de antropometria en estudios poblacionales. Revista Española de Nutrición comunitaria, 21(Supl. 1), 157–167.
- Black, A. E. (2000). Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake:basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. International Journal of Obesity, 24(9), 1119–1130. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801376

- Bottiglieri, T. (1996). Folate, Vitamin B12, and Neuropsychiatric Disorders. Topic in Clinical Nutrition, 54(12), 382–390.
- Brouwer-Brolsma, E. M., Dhonukshe-Rutten, R. A. M., van Wijngaarden, J. P., van der Zwaluw, N. L., Sohl, E., In't Veld, P. H., van Dijk, S. C., Swart, K. M. A., Enneman, A. W., Ham, A. C., van Schoor, N. M., van der Velde, N., Uitterlinden, A. G., Lips, P., Feskens, E. J. M., & de Groot, L. C. P. G. M. (2016). Low vitamin D status is associated with more depressive symptoms in Dutch older adults. European Journal of Nutrition, 55(4), 1525–1534. https://doi.org/10.1007/s00394-015-0970-6
- Carrera, Y. (2017). Cuestionario Internacional de actividad Física (IPAQ). Revista Enfermería del Trabajo, 7(11), 1–49. https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5920688.pdf
- Castro-Quezada, I., Ruano-Rodríguez, C., Ribas-Barba, L., & Serra-Majem, L. (2015). Infradeclaración en las encuestas alimentarias: implicaciones metodológicas. Rev Esp Nutr Comunitaria, 21(Supl. 1), 118–126. https://doi.org/10.14642/RENC.2015.21.sup1.5059
- Church, H., Nagao-Sato, S., Overcash, F., & Reicks, M. (2021). Associations between seafood intake frequency and diet and health indicators among U.S. adults: NHANES 2011–2016. Journal of Food Composition and Analysis, 102. https://doi.org/10.1016/j.jfca.2021.104054
- Conrad, J., & Nöthlings, U. (2017). Innovative approaches to estimate individual usual dietary intake in large-scale epidemiological studies. Proceedings of the Nutrition Society, 76(3), 213–219. https://doi.org/10.1017/S0029665116003025
- Coombs, C. V., Wardle, S. L., Shroff, R., Eisenhauer, A., Tang, J. C. Y., Fraser, W. D., Greeves, J. P., & O'Leary, T. J. (2023). The effect of calcium supplementation on calcium and bone metabolism during load carriage in women: protocol for a randomised controlled crossover trial. BMC Musculoskeletal Disorders, 24(1), 1–8. https://doi.org/10.1186/s12891-023-06600-w
- FAO-OMS. (2020). Dietas saludables sostenibles-Principios rectores. In Dietas saludables sostenibles. FAO and WHO. https://doi.org/10.4060/ca6640es
- Food, U., Administration, D., for Food Safety, C., & Nutrition, A. (2020). Daily Value and Percent Daily Value: Changes on the New Nutrition and Supplement Facts Labels. www.FDA.gov/NewNutritionFactsLabel
- Freedman, R., Hunter, S. K., Law, A. J., Clark, A. M., Roberts, A., & Hoffman, M. C. (2022). Choline, folic acid, Vitamin D, and fetal brain development in the psychosis spectrum. Schizophrenia Research, 247(4), 16–25. https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.03.008
- Harttig, U., Haubrock, J., Knüppel, S., & Boeing, H. (2011). The MSM program: Web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the multiple source method. European Journal of Clinical Nutrition, 65, S87–S91. https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.92
- Haubrock, J., Nöthlings, U., Volatier, J. L., Dekkers, A., Ocké, M., Harttig, U., Illner, A. K., Knüppel, S., Andersen, L. F., & Boeing, H. (2011). Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam calibration study. Journal of Nutrition, 141(5), 914–920. https://doi.org/10.3945/jn.109.120394
- Haußmann, R., Sauer, C., Neumann, S., Zweiniger, A., Lange, J., & Donix, M. (2019). Folic acid and vitamin B12 determination in the assessment of cognitive disorders: Overview and data analysis from a university outpatient memory clinic. Nervenarzt, 90(11), 1162–1169. https://doi.org/10.1007/s00115-019-0710-x
- Hiraoka, M., & Kagawa, Y. (2017). Genetic polymorphisms and folate status. Congenital Anomalies, 57(5), 142–149. https://doi.org/10.1111/cga.12232
- IMSS. (2014). Guía de Práctica Clínica. GPC Diagnóstico y Tratamiento de la Deficiencia de Vitamina A en Niños. In Guia de Practica clinica (S. 1–12).
- Kaviani, M., Nikooyeh, B., Etesam, F., Behnagh, S. J., Kangarani, H. M., Arefi, M., Yaghmaei, P., & Neyestani, T. R. (2022). Effects of vitamin D supplementation on depression and some selected pro-inflammatory biomarkers: a double-blind randomized clinical trial. BMC Psychiatry, 22(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12888-022-04305-3

- Kaviani, M., Nikooyeh, B., Zand, H., Yaghmaei, P., & Neyestani, T. R. (2020). Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. Journal of Affective Disorders, 269(3), 28–35. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029
- Koole, J. L., Bours, M. J. L., Breedveld-Peters, J. J. L., van Roekel, E. H., van Dongen, M. C. J. M., Eussen, S. J. P. M., van Zutphen, M., van Duijnhoven, F. J. B., Boshuizen, H. C., & Weijenberg, M. P. (2020). Evaluating the Validity of a Food Frequency Questionnaire in Comparison with a 7-Day Dietary Record for Measuring Dietary Intake in a Population of Survivors of Colorectal Cancer. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 120(2), 245–257. https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.09.008
- kris-Etherton, P., Hecker, K., Shaffe-Taylor, D., Guixiang, Z., Coval, S., & Binkoski, A. (2001). Dietary Assesmentt Methodology. In Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease (S. 1–89). https://www.ebsco.com/terms-of-use
- Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., Samaan, M. A., & Brookes, M. J. (2022). Iron deficiency anaemia: Pathophysiology, assessment, practical management. BMJ Open Gastroenterology, 9(1), 1–9. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759
- Laureano, G. H. C., Torman, V. B. L., Crispim, S. P., Dekkers, A. L. M., & Camey, S. A. (2016). Comparison of the ISU, NCI, MSM, and SPADE methods for estimating usual intake: A simulation study of nutrients consumed daily. Nutrients, 8(3), 1–11. https://doi.org/10.3390/nu8030166
- Leech, R. M., Worsley, A., Timperio, A., & McNaughton, S. A. (2015). Understanding meal patterns: Definitions, methodology and impact on nutrient intake and diet quality. Nutrition Research Reviews, 28(1), 1–21. https://doi.org/10.1017/S0954422414000262
- Lomagno, K. A., Hu, F., Riddell, L. J., Booth, A. O., Szymlek-Gay, E. A., Nowson, C. A., & Byrne, L. K. (2014). Increasing iron and zinc in pre-menopausal women and its effects on mood and cognition: A systematic review. Nutrients, 6(11), 5117–5141. https://doi.org/10.3390/nu6115117
- Mcmahon, J. A., Green, T. J., Skeaff, C. M., Knight, R. G., Mann, J. I., & Williams, S. M. (2006). A Controlled Trial of Homocysteine Lowering and Cognitive Performance A bs tr ac t. N Engl J Med, 354(6), 2764–2772. www.nejm.org
- Morán Fagúndez, L. J., Rivera Torres, A., Eugenia González Sánchez, M., Lourdes De Torres Aured, M., López-Pardo Martínez, M., Antonio, J., & Rocamora, I. (2015). Historia dietética. Metodología y aplicaciones. Rev Esp Nutr Comunitaria, 21, 53–57. https://doi.org/10.14642/RENC.2015.21.sup1.5051
- Murray-Kolb, L. E., Wenger, M. J., Scott, S. P., Rhoten, S. E., Lung'aho, M. G., & Haas, J. D. (2017). Consumption of iron-biofortified beans positively affects cognitive performance in 18-to 27-Year-Old Rwandan female college students in an 18-week randomized controlled efficacy trial. Journal of Nutrition, 147(11), 2109–2117. https://doi.org/10.3945/jn.117.255356
- Navale, S. S., Mulugeta, A., Zhou, A., Llewellyn, D. J., & Hyppönen, E. (2022). Vitamin D and brain health: an observational and Mendelian randomization study. American Journal of Clinical Nutrition, 116(2), 531–540. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac107
- Ortega, R. M., Pérez-Rodrigo, C., & López-Sobaler, A. M. (2015). Métodos de evaluación de la ingesta actual: registro o diario diétetico. Rev Esp Nutr Comunitaria, 21(Supl.. 1), 34–41. https://doi.org/10.14642/RENC.2015.21.sup1.5048
- Patrick, R. P., & Ames, B. N. (2014). Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: Relevance for autism. FASEB Journal, 28(6), 2398–2413. https://doi.org/10.1096/fj.13-246546
- Patron, M., Sprenger, H. G., & Langer, T. (2018). M-AAA proteases, mitochondrial calcium homeostasis and neurodegeneration. Cell Research, 28(3), 296–306. https://doi.org/10.1038/cr.2018.17
- Patterson, A. J., Brown, W. J., Powers, J. R., & Roberts, D. C. K. (2000). Iron deficiency, general health and fatigue: Results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. Quality of Life Research, 9(8), 491–497.
- Peyrin-Biroulet, L., Williet, N., & Cacoub, P. (2015). Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: A systematic review. American Journal of Clinical Nutrition, 102(6), 1585–1594. https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103366

- Prentice, A. M., Mendoza, Y. A., Pereira, D., Cerami, C., Wegmuller, R., Constable, A., & Spieldenner, J. (2017). Dietary strategies for improving iron status: Balancing safety and efficacy. Nutrition Reviews, 75(1), 49–60. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw055
- Quan, Z., Li, H., Quan, Z., & Qing, H. (2023). Appropriate Macronutrients or Mineral Elements Are Beneficial to Improve Depression and Reduce the Risk of Depression. International Journal of Molecular Sciences, 24(8), 7098–8010. https://doi.org/10.3390/ijms24087098
- Rodríguez-Rodríguez, E., Navia, B., López-Sobaler, A. M., & Ortega, R. M. (2009). Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. Obesity, 17(4), 778–782. https://doi.org/10.1038/oby.2008.649
- Rosado, J. L., Bourges, H., & Saint-Martin, B. (1995). Deficiencia de Vitaminas y minerales en México. Una Revisión crítica del estado de la información: II. Deficiencia de Vitaminas. Salud Pública, 37(9), 452–461.
- Saponaro, F., Alfi, G., Cetani, F., Matrone, A., Mazoni, L., Apicella, M., Pardi, E., Borsari, S., Laurino, M., Lai, E., Gemignani, A., & Marcocci, C. (2022). Serum calcium levels are associated with cognitive function in hypoparathyroidism: a neuropsychological and biochemical study in an Italian cohort of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. Journal of Endocrinological Investigation, 45(10), 1909–1918. https://doi.org/10.1007/s40618-022-01822-6
- Sumalla Cano, S., Elío, I., Domínguez, I., Calderón, R., García, Á., Fernández, F., Gracia, S., Dzul, L., Battino, M., & Antonio Solano, H. (2013). Valoración del perfil e ingesta de nutrientes de un grupo de estudiantes iberoamericanos de postgrados en nutrición. Nutricion Hospitalaria, 28(2), 532–540. https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6242
- Verly, E., Oliveira, D. C. R. S., Fisberg, R. M., & Marchioni, D. M. L. (2016). Performance of statistical methods to correct food intake distribution: Comparison between observed and estimated usual intake. British Journal of Nutrition, 116(5), 897–903. https://doi.org/10.1017/S0007114516002725
- Vyncke, K., Cruz Fernandez, E., Fajó-Pascual, M., Cuenca-García, M., De Keyzer, W., Gonzalez-Gross, M., Moreno, L. A., Beghin, L., Breidenassel, C., Kersting, M., Albers, U., Diethelm, K., Mouratidou, T., Grammatikaki, E., De Vriendt, T., Marcos, A., Bammann, K., Börnhorst, C., Leclercq, C., … Huybrechts, I. (2013). Validation of the Diet Quality Index for Adolescents by comparison with biomarkers, nutrient and food intakes: The HELENA study. British Journal of Nutrition, 109(11), 2067–2078. https://doi.org/10.1017/S000711451200414X
- Wadolowska, L., Sobas, K., Szczepanska, J. W., Slowinska, M. A., Czlapka-Matyasik, M., & Niedzwiedzka, E. (2013). Dairy products, dietary calcium and bone health: Possibility of prevention of osteoporosis in women: The polish experience. Nutrients, 5(7), 2684–2707. https://doi.org/10.3390/nu5072684
- Willett, W., & Baranowski, T. (2013). Nutritional Epidemiology. In Nutritional Epidemiology. Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199754038.001.0001
- Zhao, G., Ford, E. S., Li, C., Greenlund, K. J., Croft, J. B., & Balluz, L. S. (2011). Use of folic acid and vitamin supplementation among adults with depression and anxiety: A cross-sectional, population-based survey. Nutrition Journal, 10(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-102

Ingesta usual de nutrientes mediante registros dietéticos en alumnos de la Facultad de Ciencias de la Salud. Un estudio Transversal

Usual nutrient intake through dietary records in Faculty of Health Sciences students. A cross-sectional study

[1]Muñoz-Yañez, Claudia., [1]Guangorena-Gómez, [1*]Janeth Oliva

[1]Facultad de Ciencias de Salud, Universidad Juárez del Estado de Durango. Sixto Ugalde y Palmas I, Col. Revolución, Gómez Palacio, Durango, C.P. 35050

Email: janethguangorenagomez@gmail.com

MATERIAL SUPLEMENTARIO (DATOS NO AJUSTADOS)

Figura 1. Resumen gráfico del estudio: Ingesta usual de nutrientes mediante registros dietéticos en alumnos de la Facultad de Ciencias de la Salud. Un estudio de transversal

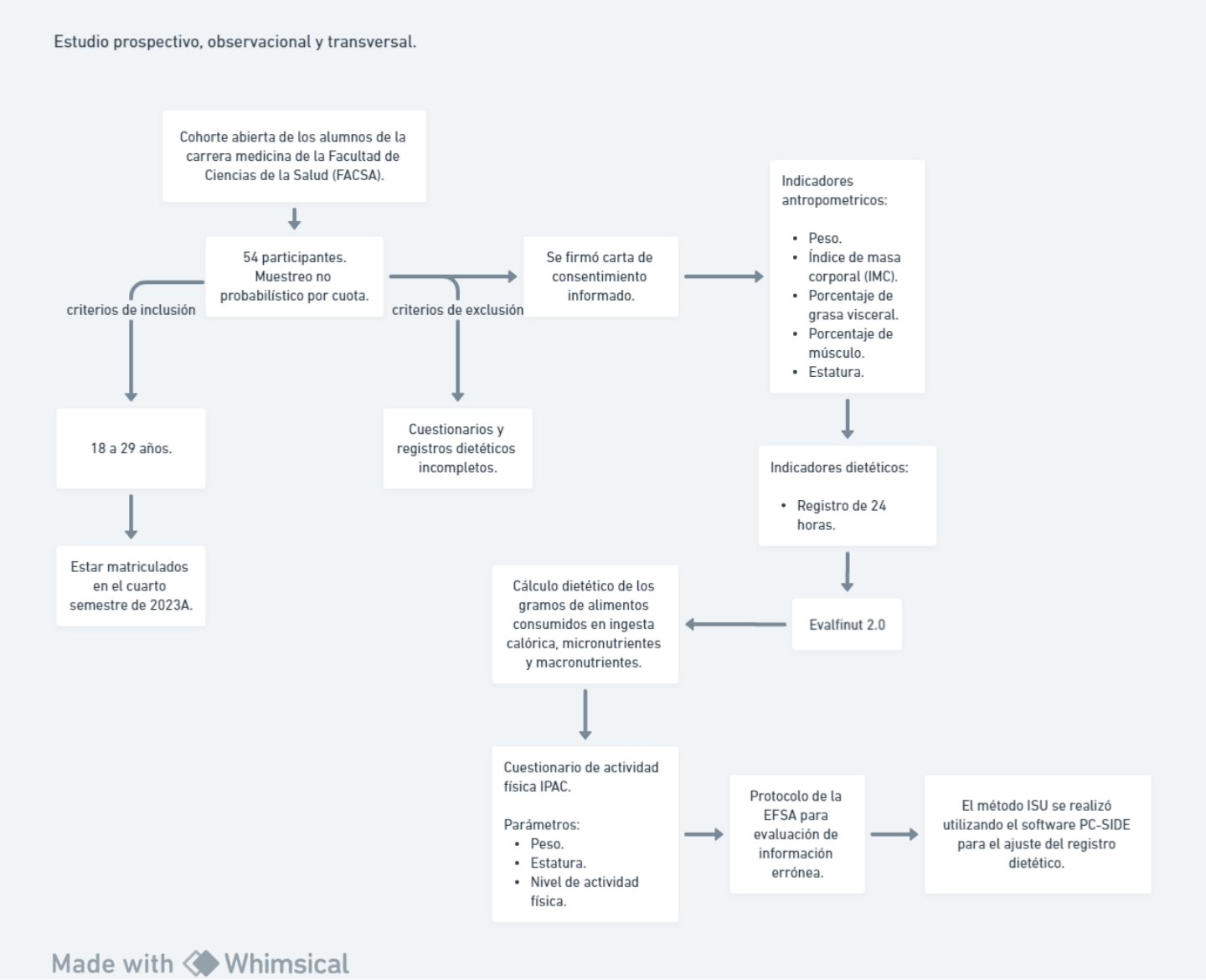


Tabla S1. Ingesta usual de Vitaminas entre hombres y mujeres de la cohorte FACSA no ajustada.

VITAMINAS	TOTAL Mediana (Q1-Q3)	HOMBRES n= 19	MUJERES n= 32	P
Vitamina A, µg/d	519. 73 (319.55 – 808.35)	585.90 (339.54 – 1043.17)	430.78 (272.94 – 667.88)	0.1754
Vitamina D, µg/d	1.75 (1.13 – 3.57)	2.13 (1.41 – 4.36)	1.37 (0.76 – 3.37)	0.1519
Vitamina E, mg/d	9.69 (7.39 – 11.33)	9.33 (7.77 – 10.96)	9.69 (6.36 – 12.12)	0.9771
Folato, µg/d	266.98 (181.74 – 363.18)	331.26 (262.13 – 398.78)	235.71 (148.99 – 339.92)	0.0153*
Vitamina B5, mg/d	2.24 (1.59 – 3.17)	2.80 (2.02 – 3.80)	1.88 (1.41 – 2.51)	0.0129*
Riboflavina, mg/d	1.9 (1.21 – 2.54)	2.20 (1.94 – 2.77)	1.64 (1.14 – 2.03)	0.0011*
Tiamina, mg/d	1.43 (0.96 – 1.86)	1.55 (1.27 – 1.79)	1.32 (0.84 – 1.89)	0.1477
Vitamina B12, µg/d	5.02 (3.11 – 6.6)	5.56 (3.43 – 7.83)	4.44 (2.53 – 5.91)	0.1754
Vitamina B6, mg/d	2.15 (1.62 – 3.42)	2.92 (2.22 – 4.06)	1.87 (1.49 – 2.50)	0.0818
Vitamina C, mg/d	75.64 (42.16 – 117.65)	107.85 (65.24 – 165.15)	54.56 (37.44 – 94.34)	0.0162*

U de Mann-Whitney; µg/d: microgramos por día; mg/d: miligramos por día; P value <0.05*.

Tabla S2. Ingesta usual de minerales entre hombres y mujeres no ajustada de la Cohorte FACSA

MINERALES	TOTAL, n=51	HOMBRES n= 19	MUJERES n= 32	P
Calcio, mg/d	1235.14 (759.93 – 1586.13)	1316.97 (1169.46 – 1695.51)	922.46 (681.48 – 1542.54)	0.0651
Hierro, mg/d	15.36 (11.29 – 20.17)	18.55 (15.20 – 21.55)	11.84 (10.68 – 19.15)	0.0014*
Potasio, mg/d	2861.56 (2020.45 – 3246.09)	3220.66 (2861.77 – 3957.33)	2359.83 (1872.72 – 3095.81)	0.0002*
Magnesio, mg/d	364.66 (297.44 – 453.79)	421.53 (380.09 – 520.65)	320.4 (255.96 – 393.89)	0.0007*
Sodio, mg/d	2623.89 (2007.22 – 3607.52)	3219.14 (2538.58 – 3831.46)	2207.64 (1943.94 – 3557.8)	0.0544*
Fosforo, mg/d	1444.67 ± 455.33	1666.53 ± 313.74	1301.53 ± 478.76	0.0041*
Yoduro, µg/d	57.94 (42.08 – 72.44)	58.76 (42.34 – 81.46)	56.47 (33.68 – 72.44)	0.3940
Selenio, µg/d	101.82 ± 41.03	121.52 ± 41.76	89.12 ± 35.72	0.0047*
Zinc, mg/d	10.89 (8.27 – 18.71)	12.01 (10.55 – 21.32)	9.44 (7.24 – 12.63)	0.0040*

U de Mann-Whitney; ±: Desviación estándar; µg/d: microgramos por día; mg/d: miligramos por día; P value <0.05*

Tabla S3. Distribución de la ingesta no adecuada entre hombres y mujeres no ajustada de Vitaminas de dos registros dietéticos de 24 horas de la cohorte FACSA

VITAMINAS	TOTAL (n=51) n (%)	HOMBRES (n=19) n (%)	MUJERES (n=32) n (%)	P
Vitamina A	39 (76)	15 (38)	24 (62)	0.842
Vitamina D	49 (96)	19 (39)	30 (61)	0.750
Vitamina E	45 (88)	18 (40)	27 (60)	0.753
Folato	43 (84)	15 (35)	28 (65)	0.142
Vitamina B5	48 (94)	17 (35)	31 (65)	0.026*
Riboflavina	8 (16)	1 (12)	7 (88)	0.092
Tiamina	15 (29)	2 (13)	13 (87)	0.015*
Vitamina B12	7 (14)	2 (29)	5 (71)	0.535
Vitamina B6	6 (12)	0 (0)	6 (100)	0.036*
Vitamina C	26 (51)	7 (27)	19 (73)	0.067

Tabla S4. Distribución de la ingesta no adecuada entre hombres y mujeres no ajustada de minerales de dos registros dietéticos de 24 horas en la cohorte FACSA.

MINERALES	TOTAL (n=51) n (%)	HOMBRES (n=19) n (%)	MUJERES (n=32) n (%)	P
Calcio	11 (22)	1 (9)	10 (91)	0.029*
Hierro	25 (49)	0 (0)	25 (100)	<0.0001*
Potasio	48 (94)	16 (33)	32 (67)	0.021*
Magnesio	2 (4)	1 (50)	1 (50)	0.704
Sodio	3 (6)	0 (0)	3 (100)	0.169
Fosforo	0 (0)	0	0	-
Yoduro	51 (100)	19 (37)	32 (63)	-
Selenio	0 (0)	0	0	-
Zinc	9 (18)	5 (56)	4 (44)	0.211

Comunidades bacterianas intracelulares y su asociación con la presencia de biopelícula en agar Rojo Congo, como pronóstico de infecciones crónicas de tracto urinario

Intracellular bacterial communities and their association with the presence of biofilm on Congo Red agar, as a prognosis of chronic urinary tract infections

[1,2] Alba-Romero J.J., [1]Calleros-Ricón E.Y., [1]García Lujan C., [1]Sánchez-Arellano J.I., [1]Castro-Felix A.R., [1]Martínez-Romero A.

[1]División de Estudios de Postgrado e Investigación. Facultad de Ciencias Químicas.

Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED).

[2]Laboratorio de biología molecular del Sanatorio San José de Gómez Palacio Durango SA de CV

[3]Laboratorio de Investigación Clínica y Ambiental, Departamento de Microbiología,
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

*Email: Josedejesus.alba@ujed.mx

RESUMEN

Las infecciones de tracto urinaro son causa frecuente de consulta medica en los servicios de salud de primer nivel de atención lo cual, tiene impacto económico que implica un deterioro sustancial a este nivel de atención, sobre todo la evolución de la enfermedad que implica atención pecializada. Los morfotipos bacterianos presentes en la orina de pacientes con diagnostico de infecciones del tracto urinario donde destaca *Escherichia coli*, por su capacidad de formar biopelicula la cual, está relacionada con el estado crónico de la enfermedad. El objetivo es establecer la presencia de morfotipos bacterianos y la relación con la formación de biopelícula como pronostico de evolutivo a la cronicidad de la infección. Se recibieron 175 muestras de orina de pacientes con diagnotico de ITU, se realizó tinción de Gram al sedimento urinario para la determinación de mortipos bacterianos y busqueda de citolisis bacteriana (comunidades bacterianas intradecelulares), las muestras se sembraron en medios de cultivo espécificos principalmente en agar rojo congo. En resultados se pudo determinar que un número significativo de muestras presentaron morfotipos bacterianos diferentes y citolisis bacteriana; además se estableció la relación entre la formación de biopelícula y el crecimiento de colonias negras en agar Rojo Congo. *Escherichia coli* fue la especie bacteriana predominante la cual, fue identificada por el sistema automatizado VITEK 2. Concluyendo que la observación de citolisis bacteriana y el crecimiento de colonias negras en agar Rojo Congo son marcadores epidemiológicos de ITU con es un marcador pronostico de enfermedad crónica.

Parabras Clave: Comunidades bacterianas intracelulares, Biopelícula, *Escherichia coli*.

ABSTRACT

Urinary tract infections are a frequent cause of medical consultation in primary care health services, which has an economic impact that implies a substantial deterioration at this level of care, especially the evolution of the disease that involves specialized care. The bacterial morphotypes present in the urine of patients with a diagnosis of urinary tract infections where Escherichia coli stands out, due to its outstanding epidemiological relationship in urinary tract infections due to the formation of biofilm which is related to the chronic state of the disease. The objective is to establish the presence of bacterial morphotypes and the relationship with the formation of biofilm as a prognosis of evolution to the chronicity of the infection. 175 urine samples were received from patients with a diagnosis of UTI, Gram staining was performed on the urinary sediment to determine bacterial mortypes and search for bacterial cytolysis (intradecellular bacterial communities), the samples were seeded in specific culture media, mainly on agar. congo red. In results it was possible to determine that a significant number of samples presented different bacterial morphotypes and bacterial cytolysis; In addition, the relationship between the formation of biofilm and the growth of black colonies on Congo Red agar was established. Escherichia coli was the predominant bacterial species, which was identified by the VITEK 2 automated system. Concluding that the observation of bacterial cytolysis and the growth of black colonies on Congo Red agar are epidemiological markers

of UTI with a prognostic marker of chronicity.

Key Words: Intracellular bacterial communities, Biofilm, *Escherichia coli*.

INTRODUCCIÓN

La presencia de biopelícula (BP) representa un riesgo sustancial para la salud y contribuyen de manera clave a muchas infecciones crónicas y recurrentes. Este vínculo entre las bacterias asociadas a la biopelícula y las infecciones crónicas probablemente se deba a una mayor tolerancia a los tratamientos con antibióticos convencionales, así como a la acción del sistema inmunitario (HathroubI S., et al. 2018). La BP son comunidades sésiles de bacterias protegidas del estrés extracelular por una matriz de proteínas, polisacáridos y ADN extracelular de producción propia (Taggart M.G., et al. 2021). La BP es un enfoque importante y novedoso en un sistema de administración que consta de seis elementos que incluyen ADN extracelular, enzimas, proteínas, bacterias, exopolisacáridos y canales de agua. La formación de BP se basa en dos mecanismos: sustancia polimérica extra y detección de quórum. Los microorganismos presentes en la biopelícula evitan la interacción directa entre la superficie celular y materiales extraños, como alérgenos o gases tóxicos, como monóxido de carbono y clorofluorocarbono. (Wakade V. S., & Shende P., *et al*. 2021). La matriz protectora de la BP, típicamente compuesta por exopolisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, combinada con la fisiología heterogénea, conduce a una mejor aptitud y tolerancia a los métodos tradicionales de tratamiento (Rebino MA., 2021). En la BP, las células crecen como comunidades multicelulares unidas por una matriz extracelular autoproducida y vivir dentro de una BP. (Loera-Muro A., *et al*. 2021). La biopelícula representa uno de los factores cruciales para la aparición de infecciones bacterianas multirresistentes y es un indicador que lleva a la cronicidad de la infección. La alta mortalidad, morbilidad e infecciones relacionadas con dispositivos médicos están asociadas a la formación de biopelícula, lo que obliga principalmente a buscar estrategias alternativas de tratamiento (Al-Wrafy FA, *et al*. 2022). La resistencia a los medicamentos resultante de la BP puede invalidar los agentes antibacterianos. Por lo tanto, la erradicación de la BP bacterianas para revertir la resistencia a los antibióticos, el cual es un punto crítico en la investigación farmacéutica (Han F, 2021). Las biopelículas son responsables de la mayoría de las infecciones humanas y son inherentemente (Kasza K, et al. 2021). La biopelícula se consideran un grave problema en el tratamiento de infecciones bacterianas; su desarrollo produce resistencia notable a los antibacterianos. La BP biopelícula es responsable de al menos dos tercios de todas las infecciones y muestran una mayor resistencia a los tratamientos con antibióticos clásicos (Hemmati F., et al. 2021). Las infecciones bacterianas relacionadas con la formación de BP son extremadamente resistentes a los antibióticos, principalmente debido a la impermeabilidad de las matrices intensivas, que permiten que las bacterias sobrevivan al tratamiento antibiótico (Fan Q., *et al*. 2021). Los bacteriófagos son componentes abundantes de la mayoría de los ecosistemas, incluyendo aquellos en los que las bacterias ocupan predominantemente nichos de BP. (Abedon ST., et al. 2021). Además de la formación de BP, los lipopolisacaridos pueden también evitan la penetración de antimicrobianos/antibióticos en los grupos de células sésiles (Lahiri D., et al. 2021). La formación de BP contribuye al desarrollo de infecciones crónicas asociadas a biopelículas suelen implicar la colonización por más de una especie bacteriana (Makabenta JMV., et al 2021). La BP Son comunidades estructuradas formadas por una sola o múltiples especies bacterianas, principalmente enterobacterias, dentro de la BP, las bacterias se incrustan en la matriz extracelular, lo que les permite construir objetos macroscópicos. La estructura de la biopelícula puede responder a cambios ambientales como la presencia de antibióticos o depredadores (Maier B., et al. 2021). La biopelícula son una carga médica importante cuando son polimicrobianas, estas infecciones son más letales y recalcitrantes. Las infecciones por biopelículas entre reinos son poco conocidas y difíciles de tratar (Wang Q., et al. 2021).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 175 muestras de orina de pacientes internos y externos con diagnóstico de ITU, se realizó el examen General de Orina (EGO) de acuerdo con las Guías de estandarización en uroanálisis (GEU). El examen físico, bioquímico y microscópico de las muestras recibidas con un tiempo de micción no mayor de 2 h al momento del análisis en el EGO. Se utilizaron tiras de análisis de orina Multistix 10 SG, las cuales fueron leída en el equipo automático Clinitek Status de la compañía SIEMENS para la búsqueda de esterasa leucocitaria, nitritos y CBI, los resultados del examen general de orina se informaron el formato del laboratorio de las GEU. Se analizó al microscopio el sedimento urinario

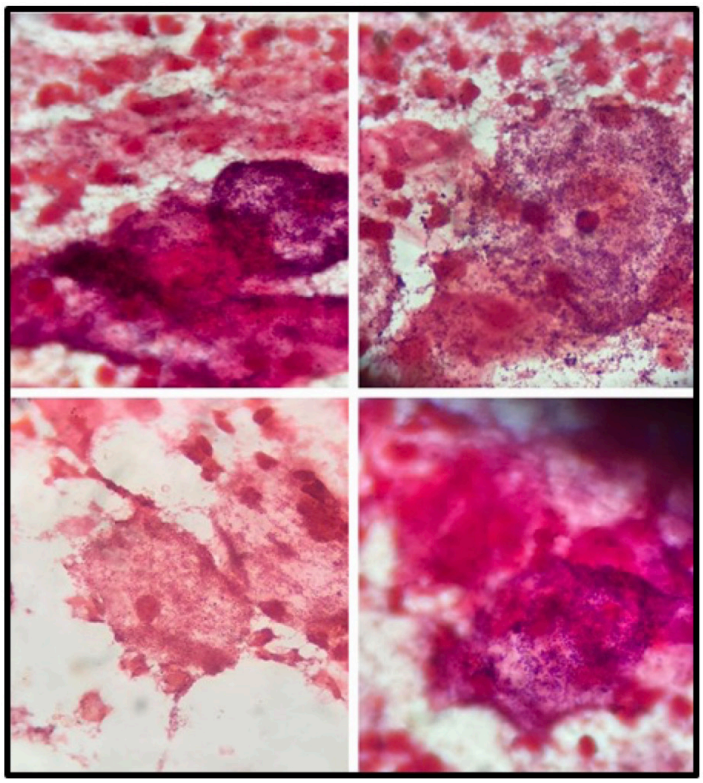


Figura1. Comunidades Bacteriana Intracelulares en infecciones del Tracto Urinario

de las muestras en búsqueda de CBI, las muestras con abundantes leucocitos y bacterias, se les realizó tinción de Gram para determinar la presencia de CBI, **Figura 1**. Se realizó la cuenta Kass y se sembraron las muestras de orina en agar Casman con Sangre, agar Mac Conkey y agar Rojo Congo. El procedimiento de cultivo se realizó en cabina se bioseguridad clase IIA, La determinación de género, especie y sensibilidad a los antibióticos se realizó en sistema automatizado Vitek 2 Compact de bioMerieux.

RESULTADOS

Se analizaron 175 muestras de orina de pacientes con diagnóstico probable de ITUs las cuales 103 fueron pacientes externos y 72 fueron pacientes hospitalizados**.** La presencia de CBI en tinción de Gram las cuales solo 42 muestran presencia y 92 ausencia. En el urocultivo de 175 pacientes con diagnóstico de ITUs, 41 fueron negativos y 134 fueron positivos. Para la determinación de biopelícula en agar rojo congó, solo 79 cultivo dieron positivo el crecimiento para biopelícula y 55 cultivos dieron negativo a biopelícula. **Figura 2**.

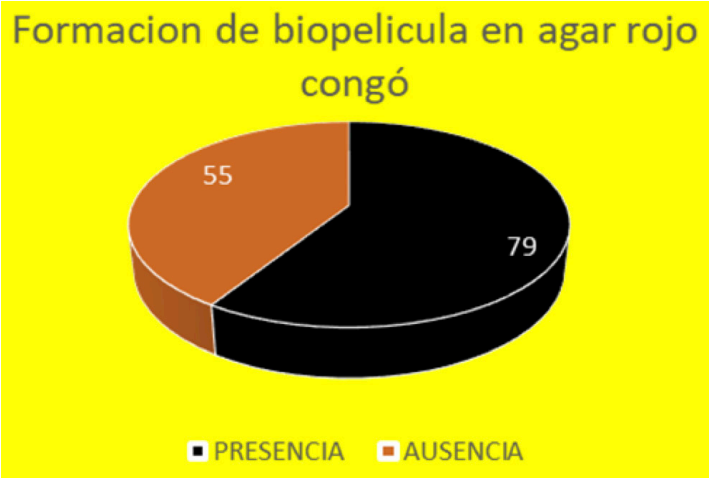


Figura 2. Número de urocultivos en agar Rojo Congo que presentaron colonias negras (79) características de la formación de biopelícula y 55 con resultado negativo.

Al sembrar las muestras de orina en agar Rojo Congo, el crecimiento de las colonias es de color negro debido a que al utiliza el agar Rojo Congo, este está compuesto por agar sangre como base, glucosa (10 g/l) y el colorante Rojo Congo (0,4 g/l). Las cepas para evaluar se siembran en el medio y se incuban durante 24 horas a 37 °C, y posteriormente se incuban por 48 h a temperatura ambiente. Una prueba positiva se evidencia si se observan colonias cristalinas de color negro y aspecto

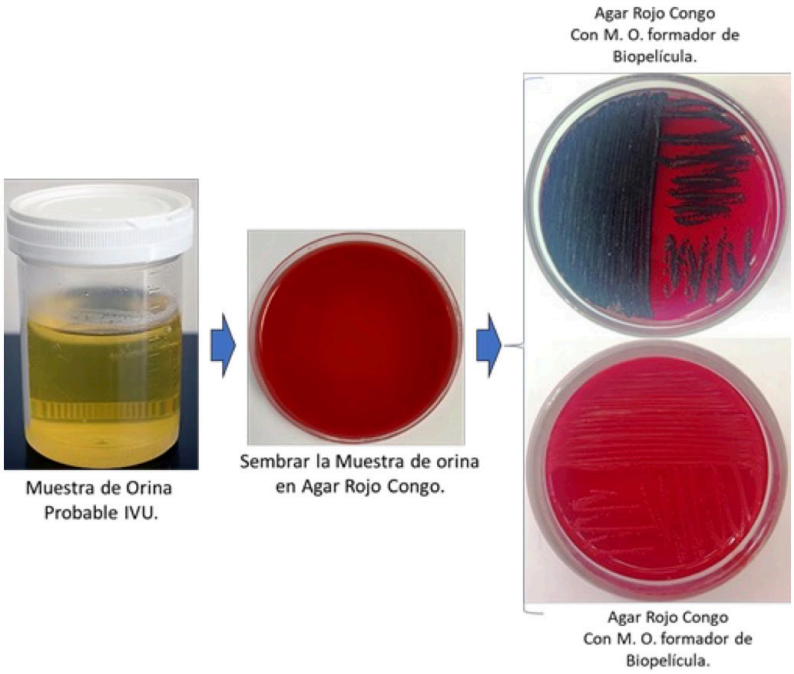


Figura 3. Colonias negras en agar Rojo Congo en la formación de biopelículas (Murray et al., 2021).

seco. Esto debido a que el colorante Rojo Congo se une a la biopelícula formando el color negro en el crecimiento bacteriano, **Figura 3**.

La resistencia a los antibióticos es alta ya que no hubo morfotipos bacterianos totalmente sensibles y la mayor resistencia fue entre 5 y 8 o más antibióticos y sus principales bacterias aisladas en urocultivo. La identificación de los morfotipos bacterianos por el método automatizado de Vitek 2 correspondió a *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Acinetobacter baumanii, Serraria marcescens, Enterococcus feacaslis, Staphylococcus saprophyticus*. **Figura 4**.

DISCUSIÓN

El estudio realizado basado en sus resultados establece la relación entre la presencia de las comunidades bacterianas intracelulares, la presencia de bacteriuria y la formación de biopelícula no solo son marcadores de ITU, sino de marcadores de ITU crónicas tal como lo describe Martínez-Figueroa y col., (2020) al afirmar que el diagnóstico preciso de las UTI es imperativo. El diagnóstico correcto depende de un control de calidad interno que mide la precisión y del control de calidad externo que mide la veracidad de los resultados, al vigilar la trazabilidad de estudio, este caso del EGO y urocultivo; es determinante evitar los falsos positivos por contaminación, este hecho es muy importante verificar desde la toma de muestra y los contenedores

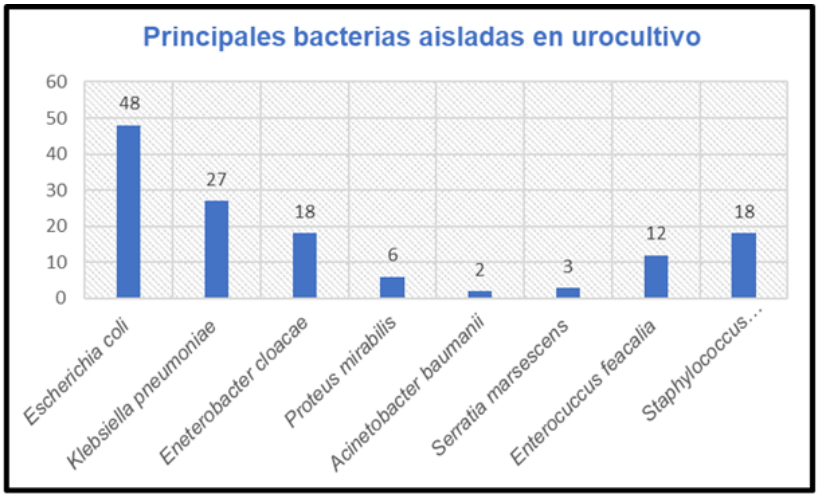


Figura 4. Principales morfotipos bacterianos aisladas en urocultivo

de recolección de la orina para evitar contaminación, este aspecto fue verificado tal como lo recomienda Hayward G. y col. (2022). La bacteriuria sintomática debe tratarse y la determinación de los factores de virulencia contribuyen a una solución más oportuna. La proporción de muestra con cultivo positivo en el estudio fue alta y la alta proporción de resistencia al antibiótico, demuestra la relevancia que tiene determinar la capacidad de formar biopelícula tal como lo describe Garousi M., col. (2020), al investigar los patrones de resistencia a los antibióticos y la correlación entre las formaciones de biopelículas con los factores de virulencia en aislados de *Echerichia coli* uropatógena recuperado de infecciones urinarias por menciona solo alguno. Se encontró en el estudio datos importantes como la incidencia de los principales uropatógenos, hechos que coinciden con lo descrito por Murray BO., y col. (2021) cuando afirma que las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las enfermedades infecciosas más comunes en todo el mundo, pero están muy poco estudiadas. Los observación de las CBI , la determinación de BP en agar Rojo Congo son indicadores cronicidad y resistencia en la ITU donde *E. coli* uropatógena (UPEC) representa una proporción significativa de UTI, pero un gran número de otras especies pueden infectar el tracto urinario,en el estudio realizado encontramos la presencia de ambos marcadores y cada uno de tiene interacciones únicas entre el huésped y el patógeno con el entorno de la vejiga y la formación de BP es determinante para la resistencia a los antibióticos y la expresión de los factores de virulencia dependientes del Quorum sensing tal como lo describe Giannattasio-Ferraz S., y col. (2022). La sintomatología en las ITU depende de la virulencia del morfotipo bacteriano aislado y de la regulación genética y la expresión de sus factores de virulencia dependientes de la comunicación extracelular tal como lo describe Giannattasion cuando menciona en sus estudios la necesidad de más proyectos futuros sobre la microbiota urinaria para determinar si *E. coli* y *P. aeruginosa* son miembros residentes de este nicho y/o posibles fuentes de patógenos emergentes en humanos y si la sintomatología está relacionada con la sintomatología debido a que la sintomatología está relacionada con la virulencia aun en animales Giannattasio-Ferraz S., y col. (2022). Al concluir el proyecto se puede afirmar lo relevante de la calidad en la ejecución de las pruebas para el diagnóstico correcto y evaluando los parámetros que confirman la impresión clínica de las ITUs y el pronóstico del estado crónico, lo cual coincide con los descritos por Zhao F., y col. (2020).

CONCLUSIONES

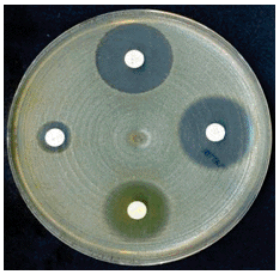
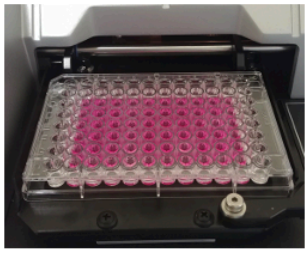
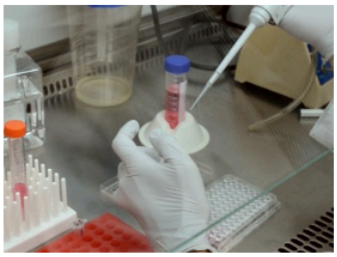
Las infecciones del tracto urinario (ITUs) representan una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en la actualidad e implican un alto costo económico a nivel hospitalario e infecciones en la comunidad. El laboratorio juega un papel importante el diagnóstico y pronóstico de ITUs, pero sobre todo en prevenir que estas infecciones y su evolución a la cronicidad. La correlación entre el Médico y Químico es determinante para contribuir el proceso de enfermedad asociada a las ITUs. La formación de comunidades bacterianas intracelular y la formación de BP están relacionadas con las ITUs por microorganismos resistentes hasta extremadamente resistentes.

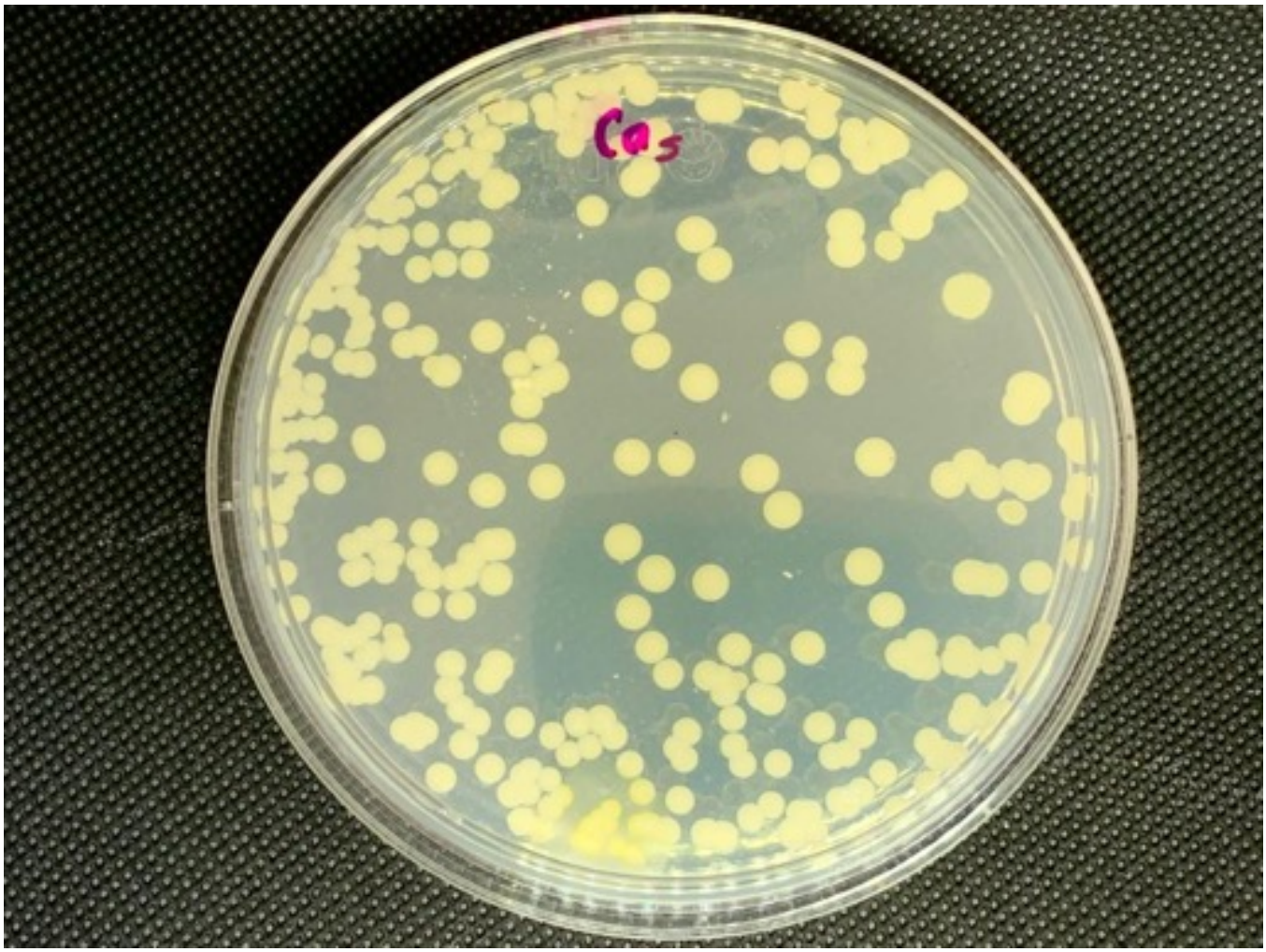
REFERENCIAS

- Abedon, S. T., Danis-Wlodarczyk, K. M., Wozniak, D. J., & Sullivan, M. B. (2021). Improving Phage-Biofilm In Vitro Experimentation. Viruses, 13(6), 1175. MDPI AG. Retrieved from http://dx.doi.org/10.3390/v13061175.
- Al-Wrafy FA, Al-Gheethi AA, Ponnusamy SK, Noman EA, Fattah SA. Nanoparticles approach to eradicate bacterial biofilm-related infections: A critical review. Chemosphere. 2022 feb; 288(Pt 2):132603. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.132603. PMID: 34678351.
- Fan Q, Wang C, Guo R, Jiang X, Li W, Chen X, Li K, Hong W. Step-by-step dual stimuli-responsive nanoparticles for efficient bacterial biofilm eradication. Biomater Sci. 2021 Oct 12;9(20):6889-6902. doi: 10.1039/d1bm01038g. PMID: 34519743.
- Garousi, M., Monazami Tabar, S., Mirazi, H., Asgari, P., Sabeghi, P., Salehi, A., Khaledi, A., Ghenaat Pisheh Sanani, M., & Mirzahosseini, H. K. (2022). A global systematic review and meta-analysis on correlation between biofilm producers and non-biofilm producers with antibiotic resistance in Uropathogenic Escherichiacoli. Microbial Pathogenesis, 164, 105412. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105412.
- Giannattasio-Ferraz, S., Ene, A., Johnson, G., Maskeri, L., Oliveira, A. P., Banerjee, S., Barbosa-Stancioli, E. F., & Putonti, C. (2022). Multidrug-Resistant Klebsiella variicola Isolated in the Urine of Healthy Bovine Heifers, a Potential Risk as an Emerging Human Pathogen. Applied and Environmental Microbiology, 88(9), e0004422. https://doi.org/10.1128/aem.00044-22.

- Han, F., Yuan, Z. T., Liang, X. L., Xiong, Y. K., Yang, M., & Ma, G. Q. (2021). Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica, 46(14), 3560–3565. https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210318.601.
- Hathroubi, S., Servetas, S. L., Windham, I., Merrell, D. S., & Ottemann, K. M. (2018). Helicobacter pylori Biofilm Formation and Its Potential Role in Pathogenesis. Microbiology and Molecular Biology reviews: MMBR, 82(2), e00001-18. https://doi.org/10.1128/MMBR.00001-18.
- Hayward, G., Mort, S., Yu, L. M., Voysey, M., Glogowska, M., Croxson, C., Yang, Y., Allen, J., Cook, J., Tearne, S., Blakey, N., Tonner, S., Sharma, V., Patil, M., Kelly, S., & Butler, C. C. (2022). Urine collection devices to reduce contamination in urine samples for diagnosis of uncomplicated UTI: a single-blind randomised controlled trial in primary care. The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners, 72(716), e225–e233. https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0359.
- Hemmati, F., Rezaee, MA, Ebrahimzadeh, S. et al. Nuevas estrategias para combatir las biopelículas bacterianas. Mol Biotechnol 63, 569–586 (2021). https://doi.org/10.1007/s12033-021-00325-8.
- Kasza K, Gurnani P, Hardie KR, Cámara M, Alexander C. Desafíos y soluciones en la administración de fármacos poliméricos para el tratamiento de biopelículas bacterianas: una cuenta de tejido por tejido. Adv Drug Deliv Rev. 2021 Nov; 178:113973. doi: 10.1016/j.addr.2021.113973. Epub 2021 13 de septiembre. PMID: 34530014.
- Lahiri D, Nag M, Banerjee R, Mukherjee D, Garai S, Sarkar T, Dey A, Sheikh HI, Pathak SK, Edinur HA, Pati S, Ray RR. Amylases: Biofilm Inducer or Biofilm Inhibitor? Front Cell Infect Microbiol. 2021 Apr 27; 11:660048. doi: 10.3389/fcimb.2021.660048. PMID: 33987107; PMCID: PMC8112260.
- Loera-Muro, A., Guerrero-Barrera, A., Tremblay D N, Y., Hathroubi, S., & Angulo, C. (2021). Bacterial biofilm-derived antigens: a new strategy for vaccine development against infectious diseases. Expert Review of Vaccines, 20(4), 385–396.
- Maier B. (2021). How Physical Interactions Shape Bacterial Biofilms. Annual Review of Biophysics, 50, 401–417. https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062920-063646.
- Makabenta JMV, Park J, Li CH, Chattopadhyay AN, Nabawy A, Landis RF, Gupta A, Schmidt-Malan S, Patel R, Rotello VM. Nanopartículas poliméricas activas contra biopelículas bacterianas de doble especie. Moléculas. 2021 16 de agosto; 26 (16): 4958. doi: 10.3390/moléculas26164958. PMID: 34443542; PMCID: PMC8399783.
- Martínez-Figueroa, C., Cortés-Sarabia, K., Del Carmen Alarcón-Romero, L., Catalán-Nájera, H. G., Martínez-Alarcón, M., & Vences-Velázquez, A. (2020). Observation of intracellular bacterial communities in urinary sediment using brightfield microscopy; a case report. BMC Urology, 20(1), 89. https://doi.org/10.1186/s12894-020-00661-y.
- Martínez-Figueroa, C., Jose-Gonzalez, L., Cortés-Sarabia, K., Del Carmen Alarcón-Romero, L., Catalán-Nájera, H. G., Martínez-Alarcón, M., & Vences-Velázquez, A. (2020). Observation of intracellular bacterial communities in urinary sediment using brightfield microscopy; a case report. BMC urology, 20(1), 89. https://doi.org/10.1186/s12894-020-00661-y.
- Murray, B. O., Flores, C., Williams, C., Flusberg, D. A., Marr, E. E., Kwiatkowska, K. M., Charest, J. L., Isenberg, B. C., & Rohn, J. L. (2021). Recurrent Urinary Tract Infection: A Mystery in Search of Better Model Systems. Frontiers in cellular and Infection Microbiology, 11, 691210. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.691210.
- Rebino MA, Shingare RD, MacMillan JB, Yildiz FH. Estrategias y enfoques para el descubrimiento de disruptores de moléculas pequeñas de fisiología de biopelículas. Moléculas. 2021 29 de julio; 26 (15): 4582. doi: 10.3390/moléculas26154582. PMID: 34361735; IDPM: PMC8348372.
- Taggart, M. G., Snelling, W. J., Naughton, P. J., La Ragione, R. M., Dooley, J., & Ternan, N. G. (2021). Biofilm regulation in Clostridioides difficile: Novel systems
- Wakade, V. S., & Shende, P. (2021). Strategic advancements and multimodal applications of biofilm therapy. Expert Opinion on Biological Therapy, 21(3), 395–412.https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1822319.

- Wakade, V. S., & Shende, P. (2021). Strategic advancements and multimodal applications of biofilm therapy. Expert Opinion on Biological Therapy, 21(3), 395–412.https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1822319.
- Wang, Q., Vachon, J., Prasad, B., Pybus, C. A., Lapin, N., Chopra, R., & Greenberg, D. E. (2021). Alternating magnetic fields and antibiotics eradicate biofilm on metal in a synergistic fashion. NPJ Biofilms and Microbiomes, 7(1), 68. https://doi.org/10.1038/s41522-021-00239-y.
- Zhao, F., Yang, H., Bi, D., Khaledi, A., & Qiao, M. (2020). A systematic review and meta-analysis of antibiotic resistance patterns, and the correlation between biofilm formation with virulence factors in uropathogenic E. coli isolated from urinary tract infections. Microbial Pathogenesis, 144, (104) 196. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104196.

Cuerpo Académico UJED-CA-125 Bacteriología médica diagnóstica y salud pública **LGAC: Factores de virulencia y drogosensibilidad de las enfermedades infecciosas y salud pública**		
Nombre del proyecto	Investigador responsable	
Brucelosis Tuberculosis Leucemia	Dra. Aurora Martínez Romero	
Determinación de metales pesados en cápsulas de gelatina dura y blanda para uso farmacéutico	Dra. Sandra Hernández Hernández	
Aislamiento e identificación de microorganismos nosocomiales más frecuentes y análisis de sus factores de virulencia Análisis de los factores de crecimiento obtenido de plasma rico en plaquetas y fibrina rica en plaquetas con leucocitos y su efecto inhibidor en microorganismos de importancia clínica	Dr. José de Jesús Alba Romero	 



"La experiencia no tiene valor ético alguno, es simplemente el nombre que damos a nuestros errores"
Óscar Wilde (1854-1900); escritor irlandés.

Actividad antifúngica de los extractos vegetales de *Prosopis* spp. ante especies de *Candida* spp

[1]Esquivel-Morales Daniela, [1]Favela-Hernández Juan Manuel de Jesús, [1]Alba- Romero José de Jesús, [1]Avalos-Soto Joaquín, [1]Téllez-López Miguel Ángel, [1]González- Yáñez María Guadalupe Ernestina, *[1]García-Luján Concepción

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

*Email: concepcion.garcia@ujed.mx

RESUMEN

Las especies de *Candida* se encuentran entre las causas más comunes de enfermedad micótica invasiva, y *C. albican*s aparece como la principal causa. Las especies de *Candida* son patógenos fúngicos oportunistas y miembros comunes del microbioma humano, han surgido a nivel internacional como una causa importante de infecciones en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Actualmente las micosis constituyen la cuarta causa de procesos infecciosos en las UCI, y representan aproximadamente de 10-30 % de todas las infecciones. Un número considerable de afectados por esta entidad no son diagnosticados, lo cual empeora de forma drástica su pronóstico, y eleva los índices de mortalidad por sepsis grave. La candidemia es un problema global con un gran impacto en los pacientes críticos hospitalizados en servicios o en las UCI, la tasa de mortalidad en terapia intensiva puede llegar a más del 50%. En este trabajo de investigación se utilizó el método de difusión en placa con sensidiscos para la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los extractos etanólicos, acéticos y hexánicos de las hojas secas de *Prosopis* spp. ante cepas del género Candida: *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. auris* a partir de aislamientos fúngicos obtenidos de una Clínica de la ciudad de Torreón, Coah. Para este propósito se elaboraron extractos etanólicos, acéticos y hexánicos de las hojas secas de *Prosopis* spp y se realizaron los ensayos *in vitro*. Los resultados mostraron que la actividad antifúngica se presentó solamente en las cepas de *C. auris* a una concentración de 1000 y 62.5 µg/mL en los extractos hexánico y etanólico. Se puede concluir que es muy evidente el hecho de que al ser *C. auris* una cepa de reciente descubrimiento, no ha estado sujeta a presión de selección con antifúngicos, lo cual la hace más susceptible a los productos que se aplicaron.

Palabras clave: Concentración mínima inhibitoria, mezquite, *Candida auris, Candida glabrata, Candida albicans.*

ABSTRACT

Candida species are among the most common causes of invasive fungal disease, with *C. albicans* appearing as the leading cause. *Candida* species are opportunistic fungal pathogens and common members of the human microbiome, and have emerged internationally as a major cause of infections in patients admitted to intensive care units (ICUs). Currently mycoses are the fourth cause of infectious processes in ICUs, and represent approximately 10-30% of all infections. A considerable number of those affected by this entity are not diagnosed, which drastically worsens their prognosis, and increases the mortality rates due to severe sepsis. Candidemia is a global problem with a great impact on critical patients hospitalized in services or ICUs, the mortality rate in intensive care can reach more than 50%. In this research work, the plate diffusion method with sensidisks was used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of the ethanolic, acetic and hexanic extracts of the dry leaves of *Prosopis* spp. against strains of the genus *Candida*: *C. albicans, C. glabrata* and *C. auris* from fungal isolates obtained from a Clinic in the city of Torreón, Coah. For this purpose, ethanolic, acetic and hexanic extracts from the dry leaves of *Prosopis* spp were prepared and in vitro tests were carried out. The results showed that the antifungal activity was present only in the *C. auris* strains at a concentration of 1000 and 62.5 µg/mL in the hexanic and ethanolic extracts, appearing more extensive in the highest concentration. It can be concluded that the fact that *C. auris* is a recently discovered strain is very evident, it has not been subject to selection pressure with antifungals, which makes it more susceptible to the products that were applied.

Key words: Minimum inhibitory concentration, mezquite, *Candida auris*, *Candida glabrata, Candida albicans*.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos son un factor importante que contribuye a las muertes relacionadas con enfermedades infecciosas en todo el mundo. Las especies de *Candida* se encuentran entre las causas más comunes de enfermedad micótica invasiva, y *Candida albican*s aparece como la principal causa de candidiasis invasiva (Lee, 2021).

Candida albicans es un hongo comensal y oportunista muy común que coloniza la cavidad orofaríngea, el tracto gastrointestinal y vaginal y la piel de individuos sanos. En el 50% de la población, *C. albicans* forma parte de la flora normal del microbioma. Las diversas manifestaciones clínicas de las especies de *Candida* van desde trastornos mucocutáneos superficiales y localizados hasta enfermedades invasivas que involucran múltiples sistemas de órganos y son potencialmente mortales. Diversos factores, desde sistémicos y locales hasta hereditarios y ambientales, conducen a alteraciones en la homeostasis normal de *Candida,* lo que resulta en una transición de la flora normal a infecciones patógenas y oportunistas. La transición en la fisiopatología del inicio y la progresión de la infección también está influenciada por los rasgos de virulencia de *Candida* que conducen al desarrollo de candidiasis. La candidiasis oral tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas, divididas en candidiasis primaria y secundaria (Talapko, 2021; Marroquín, 2021).

La candidemia es un problema global con un gran impacto en los pacientes. Según algunas publicaciones, la tasa de mortalidad en terapia intensiva puede llegar a más del 50%. El conocimiento de la epidemiología en cuanto a especies, grupo etario y sensibilidad a los antifúngicos es fundamental para tomar medidas de control y tratamiento. En América Latina, varios países han reportado datos sobre candidemias, *Candida albicans* es la especie con más prevalencia (Aguilar, 2020).

Candida auris es una levadura multirresistente emergente que causa infecciones invasivas graves y brotes con una alta mortalidad. La presencia de *C. auris* es un reto para los laboratorios, clínicas e instituciones sanitarias deben trabajar juntos para mejorar la identificación y el tratamiento de la infección, así como el control de la transmisión (Salvador, 2020).

Los alcaloides, flavonoides, terpenos y compuestos fenólicos son las sustancias bioactivas más importantes de *Prosopis* spp. Los terpenos se utilizan como insecticidas y sus propiedades farmacológicas incluyen actividades antibacterianas, antifúngicas, antihelmínticas, antipalúdicas y molusquicidas. Los compuestos fenólicos del mezquite muestran actividades antiinflamatorias, antitumorales, anti-VIH, antiinfecciosas, vasodilatadoras, analgésicas antiulcerogénicas e inmunoestimulantes. Los flavonoides han despertado interés, recientemente, debido al descubrimiento de sus actividades farmacológicas. Los alcaloides del mezquite se aplican como analgésicos y agentes antipalúdicos. Alcaloides de *Prosopis* spp. también demuestran un amplio espectro de actividades antifúngicas contra hongos como *Fusarium*, *Drechslera* y *Alternaria*. Los glucósidos de flavonol y los ácidos hidroxicinámicos del polen de *P. juliflora* proporcionan antioxidantes con una alta actividad de eliminación de radicales libres. Ejemplos de estos compuestos bioactivos son 3-oxo-juliprosopina y seco juli-prosopinal aislado de *P. juliflora* (Henciya, 2017; Valencia 2020).

La riqueza vegetal es una opción que permite el empleo de cursos, por el propósito es el estudio de los extractos vegetales de las hojas del mezquite (*Prosopis* spp.) para evaluar su actividad antifúngica ante cepas de *Candida auris, Candida albicans* y *Candida glabrata* que son consideradas como agentes altamente colonizantes y causantes de infecciones graves en humanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Se colectaron hojas de *Prosopis* spp. en las coordenadas 25.397630156518392, -103.43752394392428 de la comunidad de Villa Nazareno, Dgo, el material vegetal se trasladó con precaución en un envase de poliestireno evitando contacto con el medio exterior hasta su posterior uso en la elaboración de los extractos vegetales. Se pesaron 200 g. de hojas de la planta y posteriormente fueron lavadas con agua destilada para eliminar las impurezas y suciedad. Luego, las hojas obtenidas se secaron a la sombra a temperatura ambiente sobre papel Kraft. Enseguida se procedió a colocar y moler las hojas secas en un mortero hasta pulverizarlas.

Elaboración de los extractos

La preparación de los extractos se llevó a cabo según el método descrito por Cobaleda et al. (2017), con

modificaciones. Después de la obtención del material vegetal previamente establecidas, se pesaron 0.05 g del material seco y pulverizado de las hojas, se le adicionaron 5 mL de una solución de agua y etanol al 80% de manera homogénea, se almaceno en tubo Falcon de plástico apropiadamente rotulado y aislado de la luz utilizando papel aluminio, para luego ser sometido a un baño ultrasónico por una hora a temperatura ambiente, fue centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos obteniendo el sobrenadante el cual fue separado y reservado en otro tubo bajo las mismas condiciones que el primero, la pastilla de material vegetal que se obtuvo fue sometida a un segundo ciclo de sonicación y centrifugación con la solución de agua y etanol al 80%, bajo las mismas condiciones, los sobrenadantes de los dos ciclos se incorporaron en un solo sobrenadante, el extracto fue guardado bajo las mismas condiciones en refrigeración y aislado de la luz hasta su uso. Este procedimiento fue realizado nuevamente para la obtención del extracto acético al 2% y del extracto hexánico. Las soluciones obtenidas se conocen como soluciones Stock, posteriormente se realizaron las diluciones a concentraciones de: 1000, 500, 250, 125 y 62.5 µg/mL respectivamente.

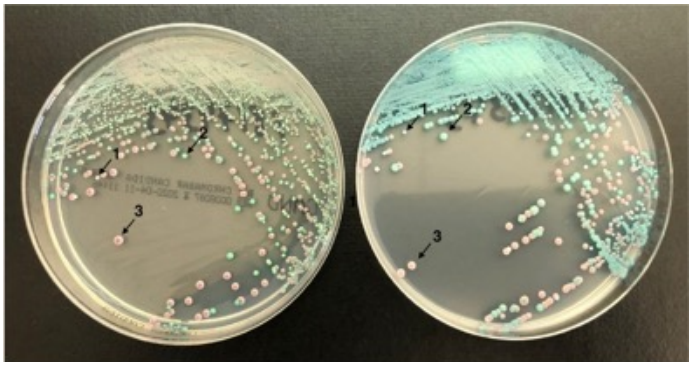
Cepas en estudio

Las especies de *Candida* fueron identificadas en placas de CHROMagar, por sus características de coloración se pudieron identificar: *C. albicans, C. glabrata* y *C. auris*, aisladas a partir de muestras clínicas, se recibieron y se refrigeraron a -4 ºC hasta su posterior uso.

Reactivación de las cepas

Se colocaron 200 µL de suero humano en tubos estériles con tapa de rosca, posteriormente se tomó una colonia con un asa estéril y se suspendió en el suero, este paso se realizó con cada una de las especies de *Candida*, se incubaron por 24 horas a 37°C. Al presentarse crecimiento en los tubos se procedió, a aislar cada especie nuevamente en CHROMagar, las placas fueron incubadas a 37°C por 20-48 h (**Figura 1**).

Figura 1. Chromagar que contiene: *C. auris* (1), *C. albicans* (2) y *C. glabrata* (3).



Método de difusión en placa con sensidiscos

Las pruebas se realizaron en Agar Biggy el cual se preparó de acuerdo a las especificaciones del fabricante, se vació en placas Petri para posteriormente ser inoculadas con las especies en estudio a una concentración de 1.5 X 10^8 Unidades Formadoras de Colonias (UFC), según la escala de Mac Farland. Las pruebas se realizaron por triplicado.

Enseguida se colocaron los sensidiscos impregnados con 12.5 mL de las diferentes concentraciones del extracto etanólico, acético y hexánico de *Prosopis* spp. (1000, 500, 250, 125 y 62.5 µg/mL) para cada uno con un control positivo de Fluconazol de 450 mg (dichos discos habían sido embebidos y secados antes de la inoculación). Una vez listas las placas de Petri fueron llevadas a incubación a 37°C por 20-48 h. la medición de los halos de inhibición se llevó a cabo con la ayuda de una regla milimétrica, se tomaron dos medidas perpendiculares y se promediaron.

Diseño experimental

Se trata de un estudio con diseño Multifactorial que incluye tres especies de *Candida* (*Candida auris, Candida albicans* y *Candida glabrata)* y tres tipos de extractos vegetales (etanólico, acético y hexánico) de *Prosopis* spp. Los datos serán analizados y registrados en tablas y graficas en base a estadística descriptiva.

Cuadro 1. Halos de inhibición presentes en los ensayos para la determinación de la Concentración mínima inhibitoria de los extractos vegetales de *Prosopis* spp ante especies de *Candida* spp.

EXTRACTO	CONCENTRACION (µg/mL)	*Candida glabrata*	*Candida albicans*	*Candida auris*
ETANÓLICO 80%	1000 µg/mL	R	R	3.7 (RI)
	500 µg/mL	R	R	R
	250 µg/mL	R	R	R
	125 µg/mL	R	R	R
	62.5 µg/mL	R	R	2.8 (RI)
	C	S	RI	S
HEXÁNICO	1000 µg/mL	R	R	3.4 (RI)
	500 µg/mL	R	R	R
	250 µg/mL	R	R	R
	125 µg/mL	R	R	R
	62.5 µg/mL	R	R	2.6 (RI)
	C	S	RI	S
ACÉTICO 2%	1000 µg/mL	R	R	R
	500 µg/mL	R	R	R
	250 µg/mL	R	R	R
	125 µg/mL	R	R	R
	62.5 µg/mL	R	R	R
	C	S	RI	S

R: RESISTENTE, RI: RESISTENCIA INTERMEDIA, S: SENSIBLE, C: CONTROL (FLUCONAZOL 450 mg).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los ensayos para la determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria se realizaron mediante el método de difusión en placa con sensidiscos, se elaboraron y probaron diluciones a diferentes concentraciones: 1000, 500, 250, 125 y 62.5 µg/mL).

En el **Cuadro 1** se pueden visualizar los resultados de las pruebas, se identifican los efectos de los extractos etanólico y hexánico en las cepas de *C. auris*, con halos mayores en la concentración más alta de los extractos, sin embargo, no se presenta una sensibilidad completa, sino que se observa resistencia intermedia, lo cual indica que existen colonias dentro del halo, conocidas como clonas resistentes. De igual forma se presenta muy evidente el hecho de que *C. albicans* presenta una resistencia intermedia ante el control, lo cual es indicativo del nivel de virulencia de esta especie.

Se ha encontrado poca evidencia bibliográfica en el uso de extractos vegetales del mezquite (*Prosopis* spp) ante cepas de *Candida* spp, sin embargo se puede comentar que si existen reportes de la presencia de flavonoides, a los cuales se les atribuye actividad antifúngica (Valencia, 2020).

Candida spp. es una especie que está constantemente en aumento afectando el estado de salud de los individuos en especial en el área de cuidados intensivos por lo que se encuentra con una alta prevalencia en el ámbito hospitalario. En un estudio realizado por Valencia (2020), se encontró que los extractos vegetales del mezquite poseen un alto contenido de flavonoides a los cuales se les atribuye la propiedad de antifúngicos, en el presente estudio, la evaluación del perfil fitoquímico demostró la presencia de flavonoides, sin embargo solo se encontró evidencia de resistencia intermedia en la especie de *C.auris*, siendo la única susceptible a los extractos probados.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos, se puede concluir que los extractos etanólico y hexánico de la hoja *de Prosopis spp* posee actividad antifúngica ante cepas *de Candida auris, por lo que e*stos efectos podrían estar relacionados con la susceptibilidad propia de esta especie y con la composición química de estos extractos etanólico.

Es muy evidente el comportamiento de *Candida albicans*, que muestra resistencia intermedia en las pruebas con el control, esto indica su nivel de virulencia cada vez más alto.

REFERENCIAS

- Lee, Y. 2021. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. ACS Pubblications. Vol. 121(6): 3390–3411. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00199
- Talapko, J. & Juzbašić, M., 2021. *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. Journal of Fungi. Vol. 7(2): 79-80. https://doi.org/10.3390/jof7020079
- Aguilar, 2020. Identificación y perfil de sensibilidad de *Candida* spp. aisladas de hemocultivos en hospitales de Paraguay. Pub Med. 44. 10.26633/RPSP.2020.34
- Salvador, C., & Tormo, M., 2020. *Candida auris*: descripción de un brote. Elsevier. 38(Supl 1): 39-44. 10.1016/j.eimc.2020.02.007
- Marroquín, R. & Chang, P. 2021. Candidiasis oral; *Rev Med. Vol.* 160(3). https://doi.org/10.36109/rmg.v160i3.370
- Cobaleda, M., & Alanis, R., 2017. Phenolic profiles and antioxidant properties of *Physalis angulata* L. as quality indicators. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research. Vol. 5(2):114-128. https://www.researchgate.net/publication/311969744
- Henciya, S. & Seturaman, P., 2017. Biopharmaceutical potentials of *Prosopis* spp. (Mimosaceae, Leguminosa); sciencedirec, 25(1): 187-196: 10.1016/j.jfda.2016.11.001
- Valencia, D., 2020. Compuestos bioactivos, actividad antioxidante y perfil de ácidos grasos en aceite de semilla de Mezquite (*Prosopis* spp): ALAN, 70(1): https://doi.org/10.37527/2020.70.1.006

Actividad bactericida de los extractos etanólicos de *Argemone mexicana* (chicalote) en cepas causantes de Infecciones intrahospitalarias aisladas de un Sanatorio Privado por el método de Alamar Azul.

[1,2] Alba-Romero J.J., [2]Alba-Romero D.L., [1]Caldera-Salazar C.R., [1]De Santiago López G. P., [1]Martínez-Romero A.

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

[2]Laboratorio de Análisis clínicos Asesores Especializados de La Laguna.

*Email: jalbar_2021@hotmail.com

RESUMEN

Las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS), se definen como aquellas infecciones que afectan a un paciente durante el proceso de asistencia en un hospital o centro sanitario, que no estaba presente, ni en período de incubación al momento de su ingreso y que pueden inclusive llegar a manifestarse después del alta del paciente. Los microorganismos causantes de IAAS se trasmites por aerosoles, por malas prácticas del personal de salud y la falta de desinfección eficiente de las superficies. Los microorganismos pueden permanecer largos períodos en superficies inertes pero las técnicas correctas de desinfectar y los desinfectantes juegan un papel importante en la prevención de las IAAS. Los extractos de plantas que presentan efecto bactericida, son una alternativa en la prevención de las IAAS, tal es el caso de *Argemone mexicana* (*A. mexicana*) que se le atribuye efecto bactericida. El objetivo fue evaluar el efecto bactericida de *A. mexicana* en los principales microorganismos aislados de superficies inertes de un sanatorio. Se aislaron bacterias de diferentes superficies inertes en un área 25 cm^2, se determinó la CMI de los extractos etanólicos de *A. mexicana* por el método de alamar azul, encontrando que los extractos etanólicos de las hojas de *A. mexicana* ejerce efecto bactericida a una CMI de 25 mg/mL en *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* y 12.5 mg/mL en *Klebsiella pneumoniae*. Por lo tanto, los extractos de *A. mexicana* presentan efecto bactericida y son una alternativa en la prevención de IAAS.

Palabras Clave: *Argemone mexicana*, infecciones hospitalarias, Alamar Azul.

INTRODUCCIÓN

Las Infección Asociada a la Atención de Salud (IAAS) se consideran uno de los mayores problemas a nivel mundial, para la seguridad del paciente, afectando directamente la calidad en la prestación de servicios en las Unidades para la Atención Médica (Castañon-González, et al. 2014). La IAAS se define como la infección que ocurre después de la admisión hospitalaria y que no estaba presente ni incubándose en ese momento. Se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, así como un alarmante incremento para la institución en el costo de la atención y cuidados de los pacientes (Sierra-Díaz E. 2023). Las infecciones nosocomiales presentan un gran reto para la medicina hospitalaria, en general y para las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), en particular. Su elevada prevalencia, la gran morbilidad y mortalidad asociadas, el incremento de la estancia hospitalaria (Orozco-Nunnelly DA., et al. 2021), además, las condiciones críticas del paciente incrementan el riesgo de adquirir IAAS, un ejemplo evidente son los pacientes con la COVID-19, ellos tienen un riesgo bajo pero significativo de contraer una IAAS después de la admisión. Este riesgo aumenta notablemente con la gravedad de la enfermedad COVID-19 y la duración de la hospitalización (O´Toole RF. 2021). Las bacterias multirresistentes (MDR) que comúnmente se asocian con la atención médica causan una carga de salud sustancial y es necesario estimaciones nacionales actualizadas para este grupo de patógenos para informar la acción de salud pública Jernigan JA., et al. 2020) En el Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) se establecen los diez microorganismos aislados causantes de IAAS más frecuentes notificados, la mayoría agentes Gram negativos como *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus*, la presencia de esta bacterias

son un indicador de falta de apego a acciones de prevención y control de las IAAS, como la higiene de manos, la calidad del agua, la adecuada desinfección del ambiente, entre otros (Secretaria d Salud, 2022). Algunos investigadores han probado de manera experimental extractos de plantas con propiedades bactericidas, tal como, en Argentina se los extractos etano-botánicos de las diez especies de plantas medicinales recolectadas en dos ambientes fitogeográficos y son consideradas con propiedades antisépticas y antiinflamatorias. La distribución geográfica de *A. mexicana* es a nivel mundial y es utilizada como planta medicinal, la actividad biológica de esta planta se ha observado en patógenos como virus, hongos, bacterias, protozoos y plagas de cultivos agrícolas; dicha actividad se atribuye a compuestos como flavonoides, glucósidos, terpenoides, compuestos fenólicos y alcaloides presentes en la planta. *A. mexicana*, acumula alcaloides de bencilisoquinolina, derivados de la tirosina y hoy en día, se utiliza para tratar diferentes dolencias, dadas sus propiedades antimicrobianas, antiparasitarias, antipalúdicas, pesticidas, citotóxicas y neurológicas. Por lo tanto, actualidad es importante determinar la concentración mínima inhibitoria de los principios activos de las plantas con actividad bactericida; El micrométodo colorimétrico Alamar azul (MABA), un método oxido reducción descrito en México en año 2003, el cual es una prueba eficiente en la determinación de sensibilidad de las micobacterias ante los medicamentos anti-tuberculosis, por lo que su uso como una herramienta confiable, rápida, fácil de realizar y económica resulta muy favorable, sobre todo en países de escasos recursos. En la actualidad se investiga el potencial antimicrobiano de *A. mexicana* en extractos etanólicos a partir de las hojas, estos extractos fueron probados por sus actividades antibacterianas contra aislamientos bacterianos seleccionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cultivos celulares

Se obtuvieron cultivos de superficies inertes de diferentes áreas de un sanatorio, se muestrearon áreas de 25 cm^2 (delimitada por un asa cuadrada de metal de 5X5 cm) con un hisopo humedecido en caldo lactosado al 0.1% contenido en tubos de ensayo de 13/100 con rosca. Se sembraron las muestras de superficie en agar Sangre, Mac Conkey y agar Biggy. Se incubaron 18-24 h a 37°C, posteriormente se identificaron los crecimientos bacterianos con el método automatizado de VITEK© 2 Compact-bioMérieux, Figura 1. a y b.

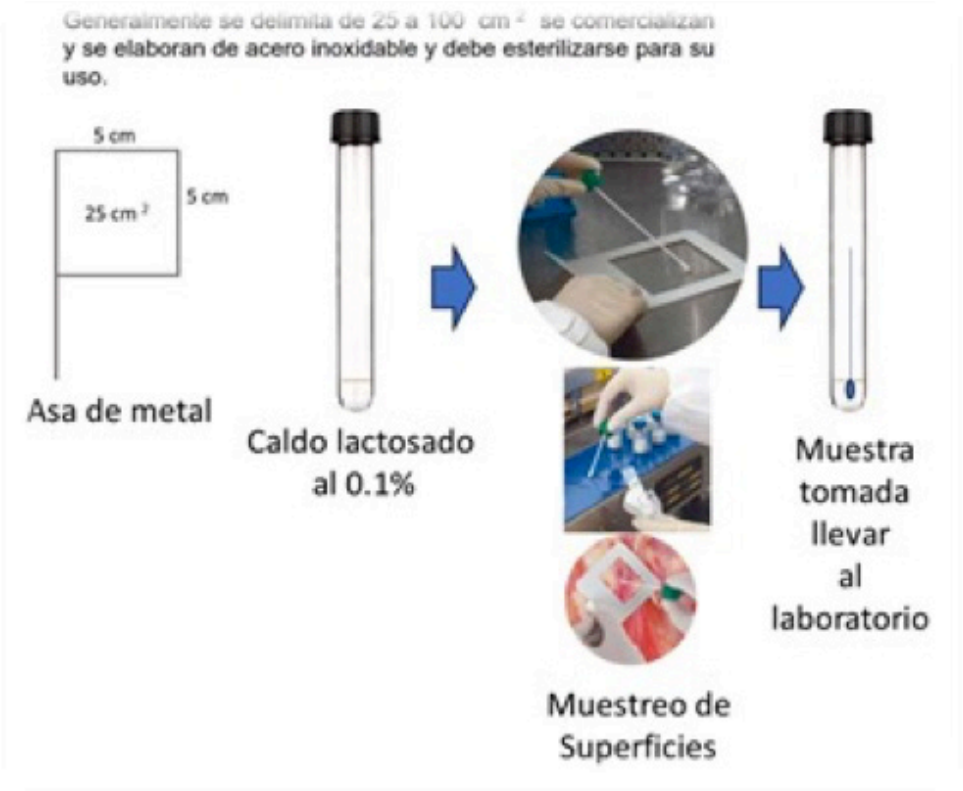
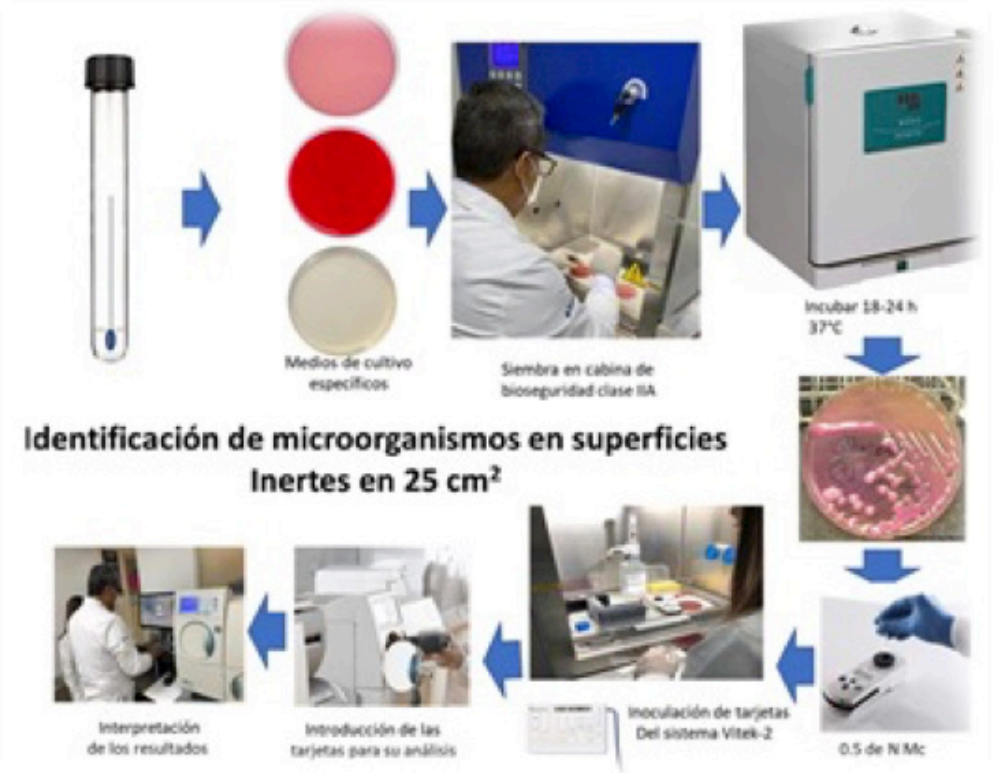


Figura 1. a Toma de muestras de diferentes superficies de 25 cm^2.



Figuras 1. b Proceso de identificación de bacterias en muestras de superficie.

Obtención de los extractos

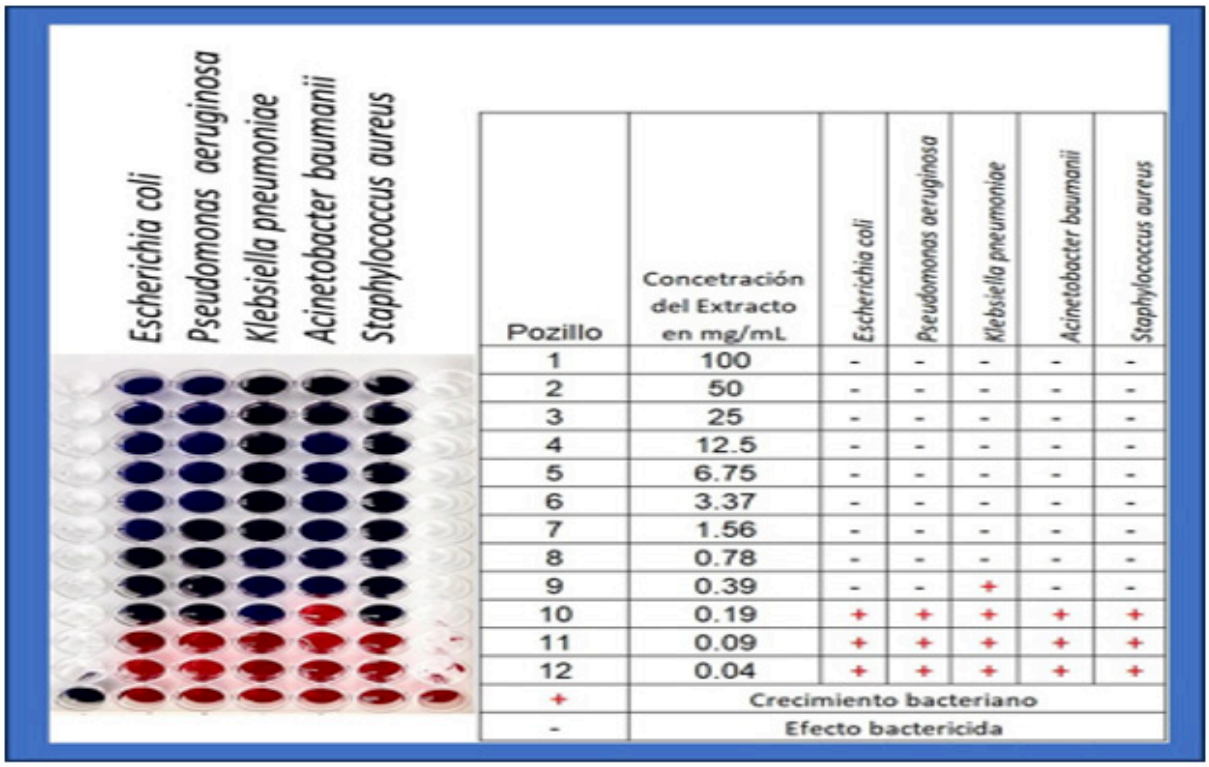
Se preparó etanol a una concentración del 85% en un matraz Erlenmeyer de 250 mL, se tapó y se dejó reposar. En tubos Corning de 15 mL etiquetados con el nombre de la planta, se agregó el material vegetal previamente tamizado y pesado, después con una pipeta de 10 mL se tomó etanol al 85% y se hizo una suspensión del polvo vegetal. Con el sonicador, se lavaron las muestras 8 veces continuas en un tiempo de 60 min, posteriormente se centrifugó durante 10 min a una velocidad de 3500 rpm para separar el extracto del material vegetal, una vez separado se puso en tubos previamente etiquetados y recubiertos de aluminio, para evitar la degradación y/o fotolisis de los compuestos.

Eliminación del solvente y reconstituir los componentes

Terminado el proceso de obtención, los extractos de las hojas fueron sometidos a una filtración con bomba al vacío, esto con la finalidad de eliminar cualquier partícula que haya podido quedar al realizar el lavado de los extractos. Para la evaporación del solvente se tomaron placas Petri estériles y se les añadió 5 mL del extracto, después se incubaron sin tapar a 36°C por 24 h. Una vez transcurrido el tiempo, se extrajeron las placas y con ayuda de un aplicador se removió el extracto seco, luego se pesaron 100 mg y se pusieron en tubos eppendorf para así resuspender con 1 mL de agua destilada estéril, posteriormente de uso el vórtex para mezclarlo.

Determinación de la actividad antimicrobiana por el método de Alamar Azul

En una placa con 96 pocillos de baja evaporación se inocularon 100 µL de caldo Luria Bertani (LB) en una fila de pocillos para cada bacteria (se procesaron por duplicado), se agregó en el primer pocillo 100 µL del extracto etanólico de la hoja de *A. mexicana*, con una concentración de 200 mg/mL, posteriormente se manejaron microdiluciones donde se extrajeron 100 µL del pocillo 1 al pocillo 2, del pocillo 2 al 3 y así sucesivamente hasta llegar al pocillo 12 ajustándose las concentraciones a 100, 50, 25, 12,5 mg/dL respectivamente, al final de las diluciones se eliminaron los 100 µL excedentes del últimos pozo. Posteriormente en cada uno de pocillos se depositaron 100 µL del inoculo ajustado al 0.5 del Nefelómetro de Mac Farlan. Una vez terminado el proceso, se dejaron incubar durante 24 h a 37°C. Una vez transcurrido el tiempo, se agregó 20 µL del Alamar azul, reactivo de oxidación-reducción, para evidenciar si las bacterias seguían vivas al generar CO_2 y de ser así estos se teñirán de color rojo, de lo contrario permanecerían de color azul.



Pozillo	Concetración del Extracto en mg/mL	*Escherichia coli*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Klebsiella pneumoniae*	*Acinetobacter baumanii*	*Staphylococcus aureus*
1	100	-	-	-	-	-
2	50	-	-	-	-	-
3	25	-	-	-	-	-
4	12.5	-	-	-	-	-
5	6.75	-	-	-	-	-
6	3.37	-	-	-	-	-
7	1.56	-	-	-	-	-
8	0.78	-	-	-	-	-
9	0.39	-	-	+	-	-
10	0.19	+	+	+	+	+
11	0.09	+	+	+	+	+
12	0.04	+	+	+	+	+
+	Crecimiento bacteriano					
-	Efecto bactericida					

Figura 2. Resultados de la CMI para cada bacteria causante de IAAS.

RESULTADOS

Se seleccionaron cinco cepas (*Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus)* aisladas de superficies inerte de diferentes áreas del Sanatorio. Se determinó la CMI del extracto etanólico de *A. mexicana* para cada una de las bacterias. Se estudiaron los aislados de superifices inhertes: *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* en las cuales, la CMI fue de 25 mg/dL y para los aislados de *Klebsiella pneumoniae* la CMI fue de 12.5 mg/dL, Figura 2**.**

DISCUSIÓN

Las IASS son un problema mundial y su origen se deriva principalmente la falta de vigilancia epidemiológica del comité de IAAS, así lo describe Rubio-Pina J y col. (2013) y que deberían estar funcionando en cada unidad médica, sin embargo, las malas prácticas médicas son la principal fuente de riesgo de contraerlas, tal como los describe Guest JF y col (2019). El extracto etanólico de las hojas de *A. Mexicana* tiene propiedades desinfectantes de manera general, tal como lo describe Delgado-Ortiz J.C., y col. (2023) sin embargo, no se había determinado exactamente la CMI por microdiluciones como se realizó en este estudio por el método Alamar Azul. Las bacterias descritas por el RHOVE (2022), como los microorganismos más comunes de aislar y como factores de riesgo de producir IAAS, fueron los que se probaron y fueron aislados del sanatorio que se muestreo y coincide con los descrito por la Secretaría de Salud en el RHOVE. Por el micrométodo de Alar Azul descrito en México por Luana Herrara y col. (2003) como un método oxido-reducción eficiente para la determinación de la CMI, el cual fue utilizado para determinar la CMI para el extracto etanólico de *A. mexicana.* La cual fue de 25 mg/dL para los *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* pero no para *Klebsiella pneumoniae,* la cual, fue de 12.5 mg/dL a pesar de que estos microorganismos son altamente resistentes a los antibióticos tal como lo describe Litwin A., col. (2020). La determinación de la CMI por el método de Alamar Azul ha resultados una herramienta útil para medir el efecto bactericida de los extractos de plantas de la región en microorganismos de importancia clínicos o de aquellas que pueden representar un riesgo potencial de producir IAAS. Las concentraciones que se determinaron por el método Alamar Azul pueden utilizarse en su dilución correspondiente para eliminar los microorganismos descritos, lo cual sería una medida preventiva, pero que no sustituye las buenas prácticas médicas y la vigilancia del comité de las IAAS.

CONCLUSIÓN

Se determinó la CMI por el método Alamar Azul del extracto etanólico de *A. mexicana,* encontrando efecto bactericida a 25 mg/dL en asilados de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y, *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, para los aislados de *Klebsiella pneumoniae* la CMI 12.5 mg/dL. Estos cinco aislados constituyen las principales bacterias causante de IAAS descritas en México por la Secretaría de Salud en el Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). Por lo tanto *A. mexicana* es una alternativa en la eliminación de las principales bacterias de superficies inertes que pueden estar asociadas a IAAS.

REFERENCIAS

- Castañón-González JA, Polanco-González C, Samaniego-Mendoza JL, Buhse T. (2014) Programa de registro automatizado de infecciones nosocomiales [An automated registry program for nosocomial infections]. Gac Med Mex. 2014 Dec;150 Suppl 1:65-6. Spanish. PMID: 25643679.
- Sierra Díaz Erick. (2023). "Infecciones asociadas a la atención de la salud: plan de mejora institucional para la prevención". Repositorio Institucional CIDE. CIDE. 2023. Web. 12 ago http://hdl.handle.net/11651/5496.
- Orozco-Nunnelly DA, Pruet J, Rios-Ibarra CP, Bocangel Gamarra EL, Lefeber T, Najdeska T. (2021) Characterizing the cytotoxic effects and several antimicrobial phytocompounds of Argemone mexicana. PLoS One. 2021 Apr 7;16(4): e0249704. doi: 10.1371/journal.pone.0249704. Erratum in: PLoS One. 2023 Jun 23;18(6): e0287803. PMID: 33826680; PMCID: PMC8026029.
- O'Toole RF. (2021). The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27(12):1772-1776. doi: 10.1016/j.cmi.06.001. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111586; PMCID: PMC8182977.
- Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, Nelson RE, Olubajo B, Reddy SC, McCarthy N, Paul P, McDonald LC, Kallen A, Fiore A, Craig M, Baggs J. (2020). Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012-2017. N Engl J Med. Apr 2;382(14):1309-1319. doi: 10.1056/NEJMoa1914433. PMID: 32242356.
- Secretaría de Salud, (2022). Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). Agosto.
- Zampini Iris Catiana, Cudmani Norma, Isla María Inés. (2023). Actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas sobre bacterias antibiótico-resistentes. Acta bioquím. clín. latinoam. [Internet]. 2007 Sep [citado 2023 ago 12]; 41 (3: 385-393. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000300013&lng=es.
- Delgado-Ortiz, J.C., López-López, H., Beltrán-Beache, M., Ochoa-Fuentes, Y.M., Cerna-Chávez, E., Castro del Ángel, E. (2023). Insecticidal effect of the methanolic extract of Argemone mexicana for the control of Bactericera cockerelli(Sulc.) (Hemiptera: Triozidae). Revista Bio Ciencias, 10 e1404. https://doi.org/10.15741/revbio.10.e1404.
- Rubio-Pina J, Vazquez-Flota F. (2013). Pharmaceutical applications of the benzylisoquinoline alkaloids from Argemone mexicana L. Curr Top Med Chem. 2013;13(17):2200-7. doi: 10.2174/15680266113139990152. PMID: 23978133.
- Luna-Herrera J, Martinez-Cabrera G, Parra-Maldonado R, Enciso-Moreno JA, Torres-Lopez J, Quesada-Pascual F. (2003). Use of receiver operating characteristic curves to assess the performance of a microdilution assay for determination of drug susceptibility of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. Eur J Clin Microbiol. 2003; 22(1):21-7.
- More NV, Kharat KR, Kharat AS. (2017). Berberine from Argemone mexicana L exhibits a broadspectrum antibacterial activity. Acta Biochim Pol. 2017;64(4):653-660. doi: 10.18388/abp.2017_1621. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29232416.
- Guest JF, Keating T, Gould D, (2019). Wigglesworth N. Modelling the costs and consequences of reducing healthcare-associated infections by improving hand hygiene in an average hospital in England. BMJ Open. 2019 oct 1;9 (10): e029971. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029971. PMID: 31575536; PMCID: PMC6797423.

- Litwin A, Fedorowicz O, Duszynska W. (2020). Characteristics of Microbial Factors of Healthcare-Associated Infections Including Multidrug-Resistant Pathogens and Antibiotic Consumption at the University Intensive Care Unit in Poland in the Years 2011-2018. Int J Environ Res Public Health. Sep 23;17(19):6943. doi: 10.3390/ijerph17196943. PMID: 32977435; PMCID: PMC7579392.
- Rubio-Pina J, Vazquez-Flota F. (2013). Pharmaceutical applications of the benzylisoquinoline alkaloids from Argemone mexicana L. Curr Top Med Chem.;13(17):2200-7. doi: 10.2174/15680266113139990152. PMID: 23978133.

Actividad antifúngica del aceite esencial de *Syzygium aromaticum* ante especies de *Candida* spp

Antifungal activity of *Syzygium aromaticum* essential oil against *Candida* spp species

[1]Pérez-Alvarado D.E., [1]González-Yáñez M.G.E., [1]Favela-Hernández J.M.J., [1]Avalos-Soto J., [1]Téllez-López M.A., [1*]García-Luján C.

[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Artículo 123 S/N Fracc. Filadelfia Gómez Palacio Dgo. C.P. 35010

*Email: concepción.garcia@ujed.mx

RESUMEN

El género *Candida* comprende más de 150 especies de las cuales solo pocas son causantes de enfermedades o manifestaciones clínicas, algunas de ellas son: *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Candida krusei* y *Candida tropicalis* todas estas generan manifestaciones que van desde infecciones cutáneas leves hasta candidiasis sistémicas severas en pacientes críticos dentro del área hospitalaria y han demostrado su alta virulencia, su resistencia a los antimicóticos, con las afectaciones subsecuentes de gastos médicos, recurrencia de la infección, largas estancias hospitalarias y pueden incluso generar muertes de los pacientes. Por lo que la búsqueda de tratamientos alternativos se hace necesaria para coadyuvar al control de estos padecimientos. *Syzygium aromaticum* es una especia que ha demostrado diversas propiedades medicinales para el tratamiento de afecciones tales como el alivio de dolor de los dientes, trastornos alérgicos, asma, acné y cicatrices solo por mencionar algunas. Por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la concentración mínima inhibitoria de la especia que pueda asemejar o igualar el efecto terapéutico de un tratamiento antifúngico ya establecido. El estudio se llevó a cabo con el aceite esencial de las inflorescencias de *Syzygium aromaticum* obtenido por hidrodestilación utilizando un equipo Clevenger, del cual se prepararon soluciones a diferente concentración (1000, 500, 250, 125 y 62.5 µg/mL), para la determinación de la concentración mínima inhibitoria se empleó el método de difusión en placa con sensidiscos, colocados en placas previamente inoculadas con las especies de *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Los resultados indicaron que el aceite esencial obtenido de dicha especia no presenta actividad antifúngica en las concentraciones probadas, posteriormente se utilizó el aceite al 100% de su concentración, y los resultados fueron que su efecividad a esta concentración. Se sugieren más estudios con concentraciones más elevadas en conjunto con la realización de pruebas de citotoxicidad para determinar la posibilidad de su uso en la terapéutica.

Palabras clave: Difusión en placa con sensidiscos, candidiasis, resistencia a los antifúngicos, medicina tradicional,

ABSTRACT

The genus *Candida* comprises more than 150 species of which only a few are causing diseases or clinical manifestations, some of them are: *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Candida krusei* and *Candida tropicalis* all these generate manifestations ranging from mild skin infections to severe systemic candidiasis in critical patients within the hospital area and have demonstrated its high virulence, its resistance to antifungals, with the subsequent affectations of medical expenses, recurrence of infection, long hospital stays and can even generate deaths of patients. Therefore, the search for alternative treatments is necessary to help control these conditions. *Syzygium aromaticum* is a spice that has demonstrated various medicinal properties for the treatment of conditions such as relieving tooth pain, allergic disorders, asthma, acne and scars just to mention a few. Therefore, the objective of this study was to determine the minimum inhibitory concentration of the spice that can resemble or equal the therapeutic effect of an already established antifungal treatment. The study was carried out with the essential oil of the inflorescences of *Syzygium aromaticum* obtained by hydrodistillation using a Clevenger equipment, from which solutions were prepared at different concentrations (1000, 500, 250, 125 and 62.5 µg / mL), for the determination of the minimum inhibitory concentration was used the method of plate diffusion with sensidiscs, placed in plates previously inoculated with the species of *C. glabrata, C. albicans*, *C. krusei* and *C. tropicalis*. The results indicated that the essential oil obtained from

this spice does not present antifungal activity in the concentrations tested, subsequently the oil was used at 100% of its concentration, and the results were that its effectiveness at this concentration. Further studies with higher concentrations are suggested in conjunction with cytotoxicity testing to determine the possibility of its use in therapeutics.

Keywords: Plate diffusion with sendisks, candidiasis, antifungical resistance, traditional medicine.

INTRODUCCIÓN

Las especies de *Candida* plantean un problema importante en los hospitales, ya que son los microorganismos fúngicos más frecuentemente aislados. Los principales factores de riesgo para las infecciones por *Candida* incluyen el uso de antibióticos de amplio espectro, la inmunosupresión del huésped y el uso de dispositivos médicos en cirugía. De las especies de *Candida* mayormente asiladas, la principal es *Candida albicans* siendo *Candida glabrata* la segunda o la tercera mayormente aislada, dependiendo del área geográfica estudiada. Esta alta incidencia puede explicarse en parte por la baja susceptibilidad inherente de las especies de *Candida* a la clase más utilizada de fármacos antimicóticos, los azoles y, en consecuencia, las especies de *Candida* forman biopelículas en catéteres urinarios y vasculares, válvulas protésicas y marcapasos (De Las Peñas, 2018; Aguilar, 2020).

El género *Candida* comprende más de 150 especies heterogéneas, pero solo una minoría está asociada a la candidiasis humana, ya que aproximadamente el 65 % de las especies de *Candida* no pueden crecer a una temperatura de 37 °C, lo que no les permite prosperar como patógenos o comensales de los seres humanos. La patogenicidad de la especie *Candida*, se debe a la capacidad de evadir las defensas del huésped, la adhesión y la formación de biopelículas (en el tejido huésped o en dispositivos médicos), y la producción de enzimas hidrolíticas dañinas para los tejidos, como las proteasas, fosfolipasas y hemolisinas (Armijo, 2012).

Este tipo de infecciones predominan debido a que la mayoría de los pacientes reciben múltiples tratamientos como antibióticos de amplio espectro, esteroides, citotóxicos, y requieren uso de catéteres intravasculares y procedimientos diagnósticos invasores. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados en las UCI van a desarrollar una enfermedad por hongos, especialmente candidiasis invasora (3% - 6%) que acarrea altas tasas de morbilidad y mortalidad (Barantsevich, 2022; Bedout, 2010).

Estas infecciones generalmente están producidas por *Candida albicans* siguiendo en frecuencia *Candida glabrata, Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*. En los ancianos está aumentando la frecuencia de *Candida glabrata* en las infecciones urinarias e infecciones invasivas y se encuentra con gran frecuencia colonizada la cavidad orofaríngea de los mayores de 88 años. El espectro clínico de las infecciones por *Candida* es muy amplio, desde infecciones cutáneas leves hasta candidiasis sistémicas severas en pacientes críticos, que arrojan una elevada mortalidad (Magariños, 2006).

De acuerdo con la Farmacopea, un aceite esencial es un producto oloroso, generalmente de composición compleja, obtenido a partir de una materia prima vegetal definido botánicamente por hidrodestilación, destilación al vapor o un proceso mecánico adecuado. Los aceites esenciales (AE) son mezclas complejas de metabolitos secundarios de plantas aromáticas. Los AE son líquidos, solubles en solventes orgánicos y solubles en lípidos, algunos son incoloros y otros van desde un amarillo claro hasta un naranja rojizo. La mejor calidad de aceite esencial de clavo se obtuvo de las yemas de árboles maduros, mientras que el aceite esencial obtenido de árboles jóvenes tuvo una mayor actividad antioxidante (Haro, 2021).

El clavo de olor (*Syzygium aromaticum o Eugenia caryophyllata*) es una especia perteneciente a la familia Myrtaceae, la cual se caracteriza por habitar en ambientes principalmente tropicales.

Los botones florales tienen inicialmente un color pálido que poco a poco se convierte en verde para después tornar a un color rojo o marrón oscuro. Los clavos, son los capullos sin abrir y se cosechan cuando las hojas verdes externas, han cambiado de color verde a un amarillo-rosa. Los tallos, las hojas y los botones sin abrir son las partes de esta especia que se utilizan principalmente para la extracción de aceite esencial (Aguilar, 2013).

Debido a la problemática anteriormente descrita, se presenta la propuesta de estudiar la actividad antifúngica *in vitro* del aceite esencial de *Syzygium aromaticum* ante especies de *Candida glabrata, Candida krusei, Candida tropicalis* y *Candida albicans.*

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal y obtención del aceite esencial

El material vegetal de *Syzygium aromaticum* se adquirió en un mercado de la localidad. Una vez obtenida la especia se procedió a la obtención del aceite esencial de *Syzygium aromaticum* mediante hidrodestilación por arrastre de vapor con Clevenger.

Preparación de las diluciones para la actividad antimicrobiana

Para determinar la concentración mínima inhibitoria, se prepararon diluciones utilizando DMSO adicionado al aceite esencial de *Syzygium aromaticum,* hasta alcanzar las concentraciones establecidas: 1000, 500, 250, 125 y 62.5 µg/ml.

Especies de Candida spp en estudio

Para la determinación de la actividad antifúngica del aceite esencial de *Syzygium aromaticum*, se utilizaron cepas fúngicas de importancia médica obtenidas de muestras clínicas, se estudiaron las especies de *Candida glabrata, Candida krusei, Candida tropicalis* y *Candida albicans*. Las cepas se recibieron en cajas Petri con agar Biggy, previamente identificadas en CROMagar y se mantuvieron en refrigeración a -4°C hasta su uso.

Reactivación de las cepas

Se colocaron 200 µL de suero humano en tubos estériles con tapa de rosca, posteriormente se tomó una colonia con un asa estéril y se suspendido en el suero, este paso se realizó con cada una de las especies de *Candida* en estudio y se incubaron por 24 horas a 37°C. Al presentarse crecimiento en los tubos se procedió a aislar cada especie nuevamente en CHROMagar, las placas fueron incubadas a 37°C por 20-48 h.

Estandarización del tamaño del inóculo

Se tomaron de 2 a 5 colonias de cada especie fúngica, se suspendieron en tubos con 3 ml de solución salina estéril, y la turbidez se ajustó a 0.5 del estándar de Mac Farland que equivalen a 1.5 X10^8 UFC/mL. Posteriormente, se colocaron 100 µL de este inóculo estandarizado sobre el centro de la caja Petri con agar Biggy para *Candida glabrata, Candida Krusei, Candida tropicalis* y *Candida albicans* respectivamente y se distribuyó el inóculo de manera homogénea con un hisopo estéril.

Tabla 1. Resultados de la actividad antifúngica del aceite esencial de *Syzygium aromaticum* ante especies de *Candida* spp

Dilución	Concentración	*C. glabrata*	*C. albicans*	*C. krusei*	*C. tropicalis*
1	1000 mg/ml	R	R	R	R
2	500 mg/ml	R	R	R	R
3	250 mg/ml	R	R	R	R
4	125 mg/ml	R	R	R	R
5	62.5 mg/ml	R	R	R	R
Aceite esencial	100%	S	S	S	S
Fluconazol	Terapéutica	S	S	S	S

S: Susceptible RI: Resistencia intermedia R: Resistente

Determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) mediante el método de difusión en placa con sensidiscos

Se realizó el ensayo para probar la actividad antifúngica por el método de difusión en placa con sensidiscos, después de haber inoculado la placa, se colocaron los sensidiscos estériles de papel filtro Wathman No.4 con diámetro de 6 mm de manera equidistante, y se impregnaron con 12.5 µL de cada concentración del aceite esencial. Se colocó un control positivo con levadura y un control negativo sin levadura, también se incluyó un sensidisco con antibiótico sintético de uso común que sirvió de control. Posteriormente el material se incubó a una temperatura de 37°C durante 24 horas. La zona de inhibición se interpreto como el área de superficie radiada del disco que estuviera libre de crecimiento bacteriano. Se tomaron dos medidas perpendiculares a cada uno de los bordes del disco de papel al margen externo de la zona de inhibición y se promediaron. Las pruebas se realizaron en Agar Biggy por triplicado y se utilizó fluconazol de 250 mg como control antifúngico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de la actividad antifúngica del aceite esencial de *Syzygium aromaticum* se muestran en la **Tabla 1**. La concentración mínima inhibitoria se definió como el área radiada libre de crecimiento fúngico en el ensayo *in vitro*.

Todas las diluciones elaboradas del aceite esencial de *Syzygium aromaticum* mostraron una nula actividad antifúngica ante las cepas de *Candida glabrata, Candida albicans, Candida krusei* y *Candida tropicalis*, obteniendo una inhibición favorable con el aceite esencial a una concentración del 100 %, en comparación con los resultados obtenidos de Yassin et al., (2020), quienes realizaron extractos de la misma especia, ellos obtuvieron resultados favorables con extractos de éter dietílico, metanol, n-hexano y acetato de etilo, encontrando que los diferentes extractos de *Syzygium aromaticum* efectivamente cuentan con la actividad antifúngica necesaria para causar una inhibición en el crecimiento *in vitro*, lo cual indica que la maceración de la especie vegetal con estos solventes orgánicos es más efectiva (**Figura 1**).

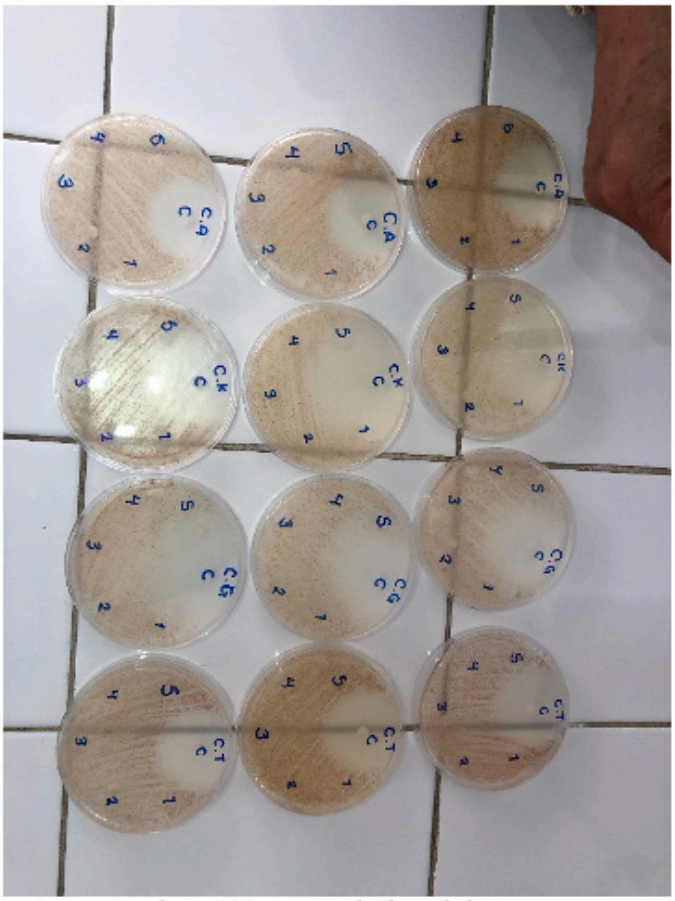


Figura 1. Placas que muestran el crecimiento de las diferentes especies de *Candida spp* y la inhibición que se observa con el control utilizado en el estudio (Fluconazol 250 mg).

La **Figura 2** muestra los halos de inhibición al aplicar el aceite de *S. aromaticum* sin diluír, concentrado al 100%, el mismo resultado se obtuvo el probar el aceite en las cuatro especies de *Candida* spp.

Figura 2. Se muestra el efecto inhibitorio de una de las Placas con la especie *C albicans* y la aplicación de 0.5 mL de aceite de *S. aromaticum*, se aplicó por duplicado.

El aceite esencial de *Syzygium aromaticum* no solo ha tenido una actividad antifúngica eficiente con especies de *Candida*, sino que también se ha demostrado dicha actividad con otras especies fúngicas como lo son *Aspergillus niger, Aspergillus flavus* y *Penicillium aurantiogriseum* lo cual fue descrito por Valdés (2016), quien obtuvo un halo de inhibición medible para las tres cepas utilizando el aceite esencial a un 50 % de su concentración, en comparación a los resultados negativos obtenidos en este estudio, presentando solo actividad fúngica a una concentración del 100 % en los ensayos *in vitro* realizados.

CONCLUSIONES

Se pudo comprobar que el aceite esencial obtenido de *S. aromaticum* muestra actividad antifúngica eficiente pero solo al 100% de su concentración, no se encontró inhibición relacionada con las concentraciones de las diluciones al ser utilizado en las diferentes especies de *Candida*, por lo que se consideró que no se encontró una concentración mínima inhibitoria comparable con los antifúngicos de uso común tales como el fluconazol, se sugieren más estudios con concentraciones más elevadas en conjunto con la realización de pruebas de citotoxicidad para determinar la posibilidad de su uso en la terapéutica.

REFERENCIAS

- Aguilar, 2020. Identificación y perfil de sensibilidad de *Candida spp*. aisladas de hemocultivos en hospitales de Paraguay. Revista Panamericana de Salud Pública. 44: e34.
- Barantsevich, N., Barantsevich, E. 2022. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. Antibiotics. 11(6).
- De las Peñas, A., Castaño I., Timmermans B., et al. (2018). Adhesinas en *Candida glabrata*. Revista fungí., Vol. 4, (2): 60.
- Armijo, C., Vicuña G., Romero P., et al. (2012). Modelamiento y simulación del proceso de extracción de aceites esenciales mediante la destilación por arrastre con vapor. Rev. Per. Quím. Ing. Quím., Vol. 15, (2).
- Bedout, C., Gómez B. (2010). *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. Infectio., Vol. 14(52): S159-S171.
- Magariños, L.M., Rodríguez. C. (2006). Candidiasis. Tratado de geriatría. No. 44.
- Haro, G.J., Castillo H.G., Martínez V.M., et al. (2021). Aceite esencial de clavo (*Syzygium aromaticum L. Myrtaceae*): extracción, composición química, aplicaciones alimentarias y bioactividad esencial para la salud humana. Revista moléculas.
- Aguilar, G.A., López M.A. (2013). Extractos y aceite esencial del clavo de olor (*Syzygium aromaticum*) y su potencial aplicación como agentes antimicrobianos en alimentos. Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos. Revisión Bibliográfica, p.p. 35-41.
- Yassin, M.T., Mostafa A.A.F., Al-Askar A.A. (2020). *In vitro* anticandidal potency of *Syzygium aromaticum* (clove) extracts against vaginal candidiasis. BMC complementary medicine and therapies, 20,(1), 1-9.
- Valdez P., Borrego A., González V., et al. (2016). Actividad antifúngica del aceite esencial de clavo de olor en el control del biodeterioro fúngico de documentos. Revista CENIC. Ciencias Biológicas, Vol. 47, No.2

Cuerpo académico UJED- CA- 134 Química y Tecnología de Biocompuestos LGAC: Química y tecnología de biocompuestos alimenticios y de origen natual		
Nombre proyecto	**Investigador responsable**	
Propiedades funcionales y reológicas de sábila (*Aloe vera barbadensis* Miller) fresca y deshidratada.	María Guadalupe Candelas Cadillo	
Evaluación del impacto de las condiciones agroclimáticas de la región sobre los compuestos bioactivos de Aloe vera y su funcionalidad. Aplicación de la tecnología de ultrasonido de potencia al procesamiento y desarrollo de productos alimenticios y farmacéuticos.	María de Los Ángeles Sáenz Esqueda	
Revalorización de subproductos agroindrustriales para la recuperación de compuestos con interés para la industria farmacéutica y de alimentos.	Juan José Martínez García	
Efecto de la temperatura y la velocidad de alimentación del secado por aspersión en las propiedades funcionales, la concentración de aloemodina y aloína, la actividad antioxidante y el perfil de carbohidratos del jugo de gel de *Aloe barbadensis Miller.*	José Rafael Minjares Fuentes	

Problema Bioquímico

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

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

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

1. Efecto del cambio de la altitud sobre el cuerpo humano

Una mujer oriunda de Cartagena (Colombia), debido a una situación de negocios, viaja a la Paz (Bolivia) por un periodo de 3 meses. Se realizaron análisis de hemoglobina y de hierro sérico antes y después de su periodo de estadia en la ciudad y los resultados fueron los siguientes:

	Hemoglobina (g/dL)	Hierro sérico (µg(dL)
Cartagena	13	80
La Paz	15	165

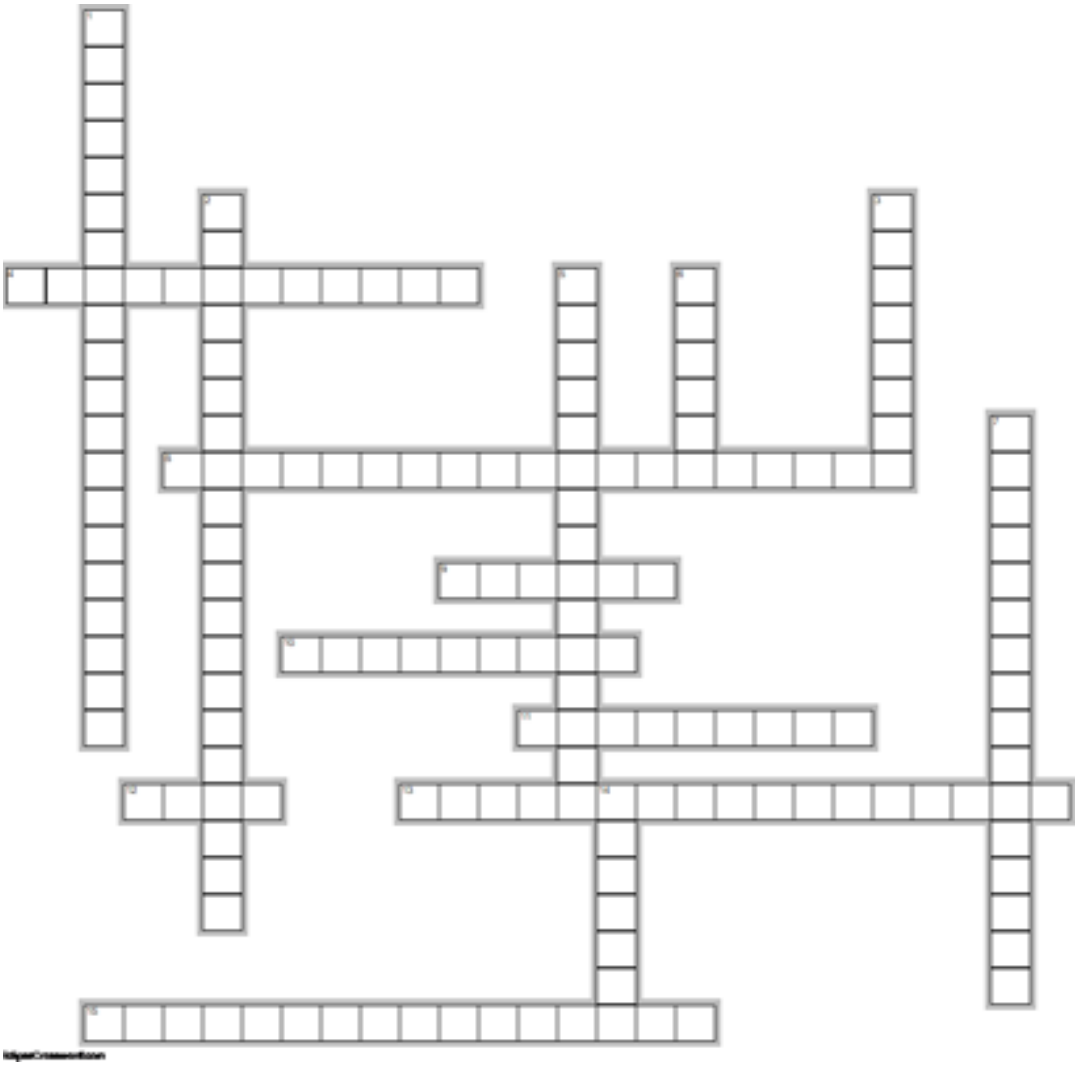
¿Qué sucede con la hemoglobina y el hierro sérico en la situación descrita?
¿Por qué suceden estos cambios?
¿Cuáles son los niveles normales de hemoglobina?
¿Cuáles son los niveles normales de hierro sérico?
¿Qué significan los valores reportados en la tabla
¿Por qué se produjo este cambio en la mujer?

Crucigrama de Plantas Medicinales

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

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

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



Vertical

4. De nombre científico Amphypterigium adstringens y se usa para la colitis y quemar grasa.
8. Se usa la flor para preparar agua de sabor y es antidiurético
9. Arbusto de 3 m que ayuda con trastornos digestivos y disentería
10. También conocida como sábila y se usa contra la hinchazón general, malestares estomacales, diabetes, bronquitis
11. Nombre coloquial para Alternanthera repens (L.) Kuntze
12. Tiene propiedades abortivas, sedantes y analgésicas
13. Nombre científico de esta planta medicinal que ayuda para enfermedades renales
15. Se usa en trastornos digestivos, en la lactancia y menstruación. afecciones renales y lombrices

Horizontal

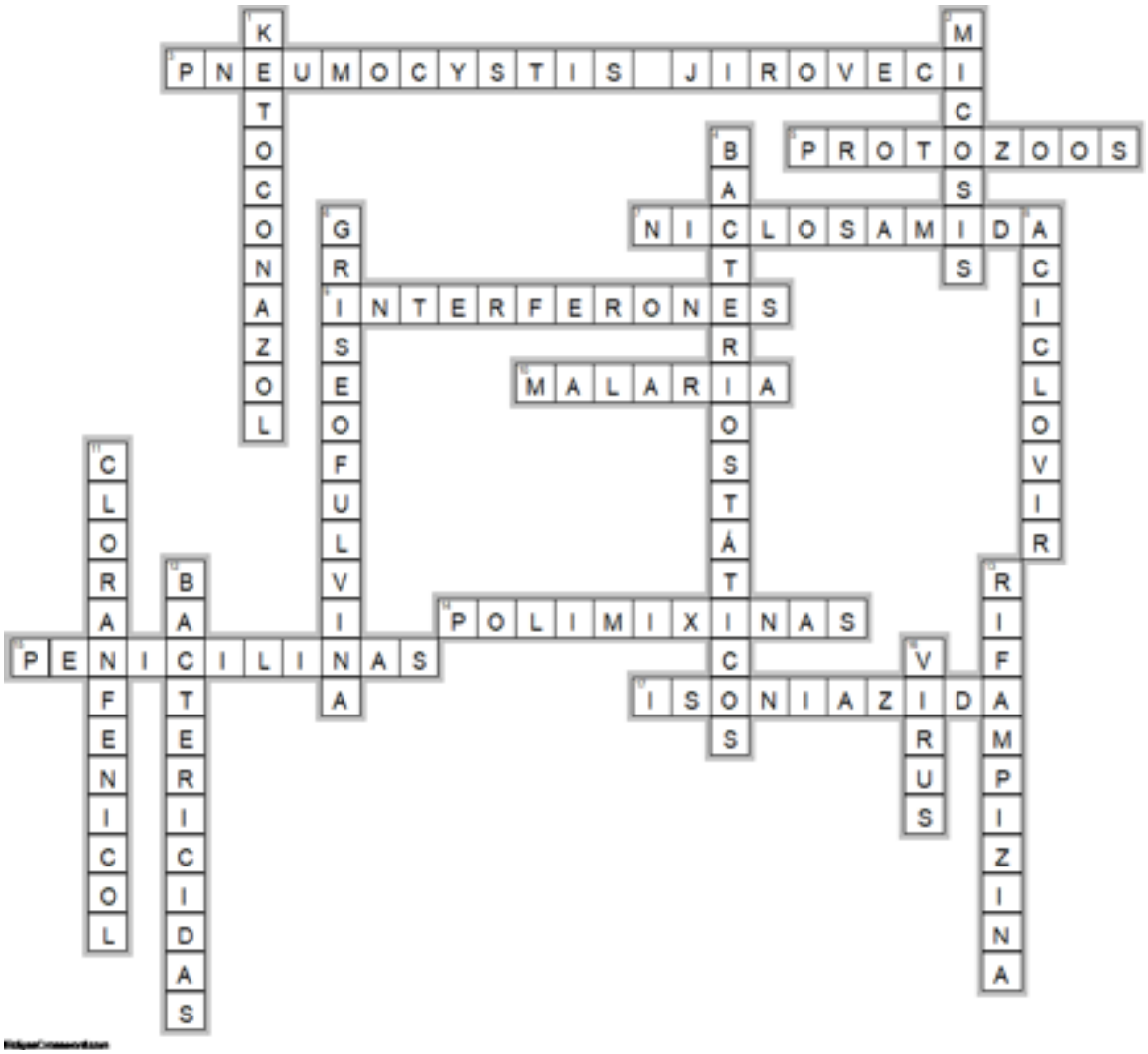
1. Conocida también como ajenjo o estafiate, ayuda en el dolor de estómago, afecciones biliares e hígado
2. Conocido como Gordolobo y se usa para la tos, asma y bronquitis
3. Se usa para enfermedades renales y bronquios. Nombre científico Arctostaphylos punges.
5. Nombre científico del ojo de venado. Se usa como amuleto y para rituales en niños pequeños.
6. Nombre comun con el que se conoce a Heterotheca inuloides Cass
7. El Myroxylon balsamum tiene propiedades antiulceras gástricas y antirreumático
14. Por sus propiedades antihelmínticas y antidiarreico. se usa en la preparación de diversos platillos. Nombre científico Chenopodium ambrosioides

Respuesta al Crucigrama de Medicamentos en enfermedades infecciosas

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

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

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



HORIZONTAL

3. Neumonia parasitaria producida por .... y está asociada a la infección por VIH
5. Microorganismos unicelulares parasitarios que se reproducen dentro del organismo del huésped
7. Compuesto químico que bloquea la captación de glucosa, dañando irreversiblemente el escólex de los céstodos
9. Moléculas endógenas con actividad antivírica que son producidas por los leucocitos, además de poseer efectos inmunorreguladores y antiproliferativos
10. Enfermedad transmitida por las hembras del género anófeles al infectar con esporozoitos en el torrente sanguíneo desde sus glándulas salivales
14. Fármaco antibacteriano que afecta la membrana plasmática
15. Compuesto que afecta la síntesis de pared celular de peptidoglicanos
17. Fármaco que inhibe la producción de ácido micólico.

VERTICAL

1. Inhibe la producción de ergosterol afectando las membranas plasmáticas
2. Infección dada por hongos que puede ser superficial o sistémica
4. Inhiben el crecimiento de bacterias, pero no las matan
6. Adecuada para tratar las micosis por dermatofitos por periodos prolongados debido a que es fungistático
8. Provoca la fosforilación selectiva por la timidina cinasa de células infectadas por el herpes
11. Fármaco antibacteriano que afecta la síntesis de proteínas debido a las diferencias en las subunidades ribosomales
12. Compuestos que matan a las bacterias
13. Compuesto antibacteriano que afecta la replicación y transcripción de ácidos nucleicos
16. Parásitos intracelulares obligados que carecen de metabolismo independiente y solo hay replicación al infectar una célula huésped

Resolución del problema de Microbiología

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

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

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

En el estudio de una formulación sólida con 500 mg de un ansiolítico se obtuvieron los datos de tiempo y concentración que se muestran la tabla:

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE 500 mg DE ANSIOLÍTICO	
Tiempo (h)	**Conc. (µg/mL)**
0.5	n.d
1	0.867
2	2.474
3	2.585
4	2.203
8	0.687
16	0.044
24	0.003

La administración i.v. de una dosis de 300 mg de este mismo fármaco dio los siguientes resultados:

$$[ABC]_0^{\infty}{}_{ref} = 59.22\ \mu g \times h/mL$$

$$K_{dref} = 0.347\ h^{-1}$$

a) Calcule los parámetros del sistema
b) Calcule la biodisponibilidad absoluta en magnitud

Para obtener los parámetros del sistema son el tiempo de latencia (concentración máxima y tiempo de vida máxima). Se debe trazar un gráfico semilogarítmico (Nota: no se consideran los valores no detectados ya que daría valores negativos de concentración lo que provocaría que la ordenada al origen y el valor de pendiente se vean alterados) de log de concentración versus tiempo (datos de la tabla). Se obtiene una línea recta de pendiente negativa a la cual se le calcula por regresión lineal para obtener la pendiente y la ordenada al origen. Con estos valores se sustituyen en la siguiente fórmula para obtener la concentración máxima.

$$C_{máx} = C^0 \times e^{-K_d \times t_{máx}} - A^0 \times e^{-K_a \times t_{máx}}$$

Obteniendo la siguiente ecuación:

$$C = 10883 \times e^{-0.34t} - 16111 \times e^{-0.87t}$$

Para obtener el valor de tmáx se utiliza la siguiente ecuación:

$$t_{máx} = \frac{\ln (K_a \times A^0 / K_d \times C^a)}{K_a - K_d}$$

Dónde obtenemos al realizar los residuales que $C_{máx}$ = 6.65 µg/mL y $t_{máx}$= 2.54 h,
El resto de los parámetros (F, V_d, Cl) se obtienen al calcular primero la biodisponibilidad absoluta en magnitud (F). Para ello se utiliza la siguiente ecuación:

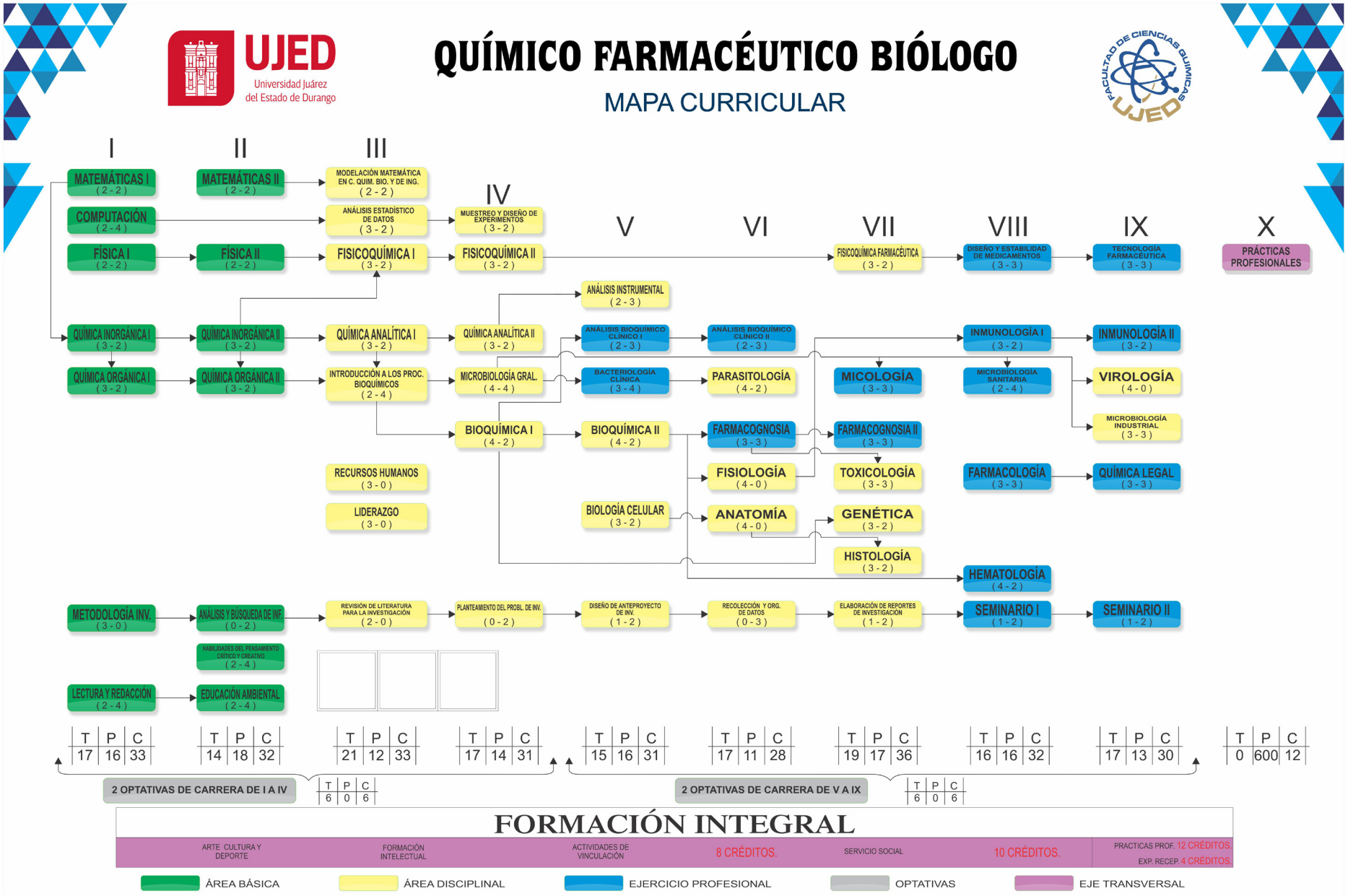
$$F = \frac{(ABC_0^{\infty})_{ens}}{(ABC_0^{\infty})_{ref}} \times \frac{D_{ref}}{D_{ens}} \times \frac{Cl_{ens}}{Cl_{ref}}$$

Y obtenemos para F= 0.16, y con este dato utilizando las ecuaciones

$$Vd = \frac{F \times D}{C^0} \times \frac{K_a}{(K_a - K_d)}$$

$$Cl = V_d \times K_d$$

obtenemos para Cl= 4.36 L/h y Vd=12.85 L.


UJED
Universidad Juárez del Estado de Durango
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
MAPA CURRICULAR
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS UJED
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
MATEMÁTICAS I (2 - 2)
MATEMÁTICAS II (2 - 2)
MODELACIÓN MATEMÁTICA EN C. QUIM. BIO. Y DE ING. (2 - 2)
COMPUTACIÓN (2 - 4)
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS (3 - 2)
MUESTREO Y DISEÑO DE EXPERIMENTOS (3 - 2)
FÍSICA I (2 - 2)
FÍSICA II (2 - 2)
FISICOQUÍMICA I (3 - 2)
FISICOQUÍMICA II (3 - 2)
FISICOQUÍMICA FARMACÉUTICA (3 - 2)
DISEÑO Y ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS (3 - 3)
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA (3 - 3)
PRÁCTICAS PROFESIONALES
ANÁLISIS INSTRUMENTAL (2 - 3)
QUÍMICA INORGÁNICA I (3 - 2)
QUÍMICA INORGÁNICA II (3 - 2)
QUÍMICA ANALÍTICA I (3 - 2)
QUÍMICA ANALÍTICA II (3 - 2)
ANÁLISIS BIOQUÍMICO CLÍNICO I (2 - 3)
ANÁLISIS BIOQUÍMICO CLÍNICO II (2 - 3)
INMUNOLOGÍA I (3 - 2)
INMUNOLOGÍA II (3 - 2)
QUÍMICA ORGÁNICA I (3 - 2)
QUÍMICA ORGÁNICA II (3 - 2)
INTRODUCCIÓN A LOS PROC. BIOQUÍMICOS (2 - 4)
MICROBIOLOGÍA GRAL. (4 - 4)
BACTERIOLOGÍA CLÍNICA (3 - 4)
PARASITOLOGÍA (4 - 2)
MICOLOGÍA (3 - 3)
MICROBIOLOGÍA SANITARIA (2 - 4)
VIROLOGÍA (4 - 0)
MICROBIOLOGÍA INDUSTRIAL (3 - 3)
BIOQUÍMICA I (4 - 2)
BIOQUÍMICA II (4 - 2)
FARMACOGNOSIA (3 - 3)
FARMACOGNOSIA II (3 - 3)
RECURSOS HUMANOS (3 - 0)
FISIOLOGÍA (4 - 0)
TOXICOLOGÍA (3 - 3)
FARMACOLOGÍA (3 - 3)
QUÍMICA LEGAL (3 - 3)
LIDERAZGO (3 - 0)
BIOLOGÍA CELULAR (3 - 2)
ANATOMÍA (4 - 0)
GENÉTICA (3 - 2)
HISTOLOGÍA (3 - 2)
HEMATOLOGÍA (4 - 2)
METODOLOGÍA INV. (3 - 0)
ANÁLISIS Y BÚSQUEDA DE INF. (0 - 2)
REVISIÓN DE LITERATURA PARA LA INVESTIGACIÓN (2 - 0)
PLANTEAMIENTO DEL PROBL. DE INV. (0 - 2)
DISEÑO DE ANTEPROYECTO DE INV. (1 - 2)
RECOLECCIÓN Y ORG. DE DATOS (0 - 3)
ELABORACIÓN DE REPORTES DE INVESTIGACIÓN (1 - 2)
SEMINARIO I (1 - 2)
SEMINARIO II (1 - 2)
HABILIDADES DEL PENSAMIENTO CRÍTICO Y CREATIVO (2 - 4)
LECTURA Y REDACCIÓN (2 - 4)
EDUCACIÓN AMBIENTAL (2 - 4)
T P C
17 16 33
14 18 32
21 12 33
17 14 31
15 16 31
17 11 28
19 17 36
16 16 32
17 13 30
0 600 12
2 OPTATIVAS DE CARRERA DE I A IV
6 0 6
2 OPTATIVAS DE CARRERA DE V A IX
6 0 6
FORMACIÓN INTEGRAL
ARTE CULTURA Y DEPORTE
FORMACIÓN INTELECTUAL
ACTIVIDADES DE VINCULACIÓN
8 CRÉDITOS.
SERVICIO SOCIAL
10 CRÉDITOS.
PRACTICAS PROF. 12 CRÉDITOS.
EXP. RECEP. 4 CRÉDITOS.
ÁREA BÁSICA
ÁREA DISCIPLINAL
EJERCICIO PROFESIONAL
OPTATIVAS
EJE TRANSVERSAL

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