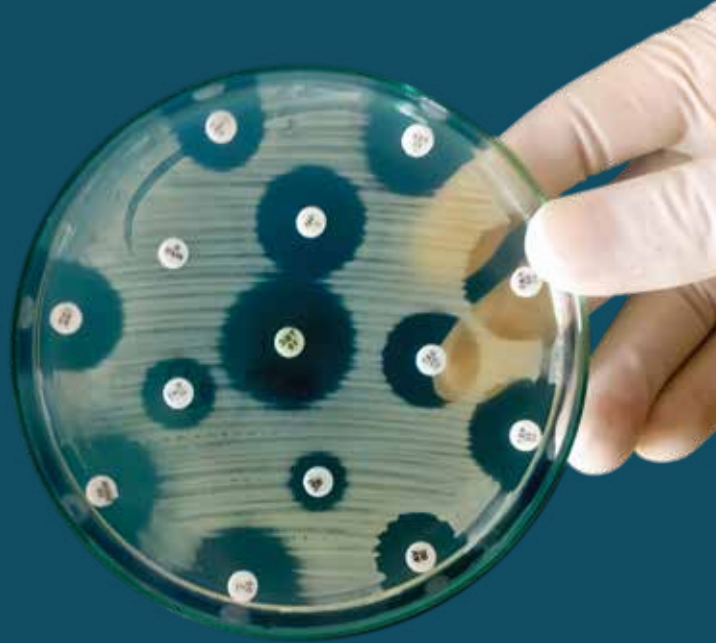


# Genómicas *hoy*



Diagnóstico y pronóstico no invasivo de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD).  
pág. 10

Vigilancia genómica de virus en México en la post-pandemia.  
pág. 14

Silimarina, una alternativa con múltiples aplicaciones.  
pág. 20

**UACM**

Universidad Autónoma  
de la Ciudad de México  
NADA HUMANO ME ES AJENO

## PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez  
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga  
Dra. Minerva Camacho Nuez  
Dr. Mauricio Castañón Arreola  
Dr. Mario César López Camarillo  
Dra. Paola Marcela Everardo Martínez  
Dra. Lilia López Cánovas  
Dr. Máximo Martínez Benítez  
Dr. José de Jesús Olivares Trejo  
Dra. Helena Solleiro Villavicencio  
Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz  
Dra. Martha Yocupicio Monroy  
Dra. Claudia Selene Zárata Guerra

## RESPONSABLES DE LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO

Dr. Mauricio Castañón Arreola

**UACM**

Universidad Autónoma  
de la Ciudad de México  
NADA HUMANO ME ES AJENO



Posgrado en Ciencias Genómicas  
Universidad Autónoma de la Ciudad de México  
PLANTEL DEL VALLE

San Lorenzo 290, Colonia Del Valle  
Alcaldía Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México  
5488 6661 ext. 15313

[http://www.uacm.edu.mx/oferta\\_academica/ccyt/posgrados/maestria\\_y\\_doctorado\\_en\\_ciencias\\_genomicas](http://www.uacm.edu.mx/oferta_academica/ccyt/posgrados/maestria_y_doctorado_en_ciencias_genomicas)  
posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx

## Contenido

Nuestros Investigadores. pág. 2

Publicaciones recientes. pág. 3

Capítulos de libros. pág. 4

Participación en congresos. pág. 4

Graduados. pág. 8

Convenios pág. 9

Premios. pág. 9

Diagnóstico y pronóstico no invasivo de la enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD). pág. 10

Vigilancia genómica de virus en México en la post-pandemia. pág. 14

Silimarina, una alternativa con múltiples aplicaciones. pág. 20

Los problemas de salud mental, el lado oscuro del síndrome Post-COVID. pág. 25

Patógenos emergentes y reemergentes en la post-pandemia por COVID-19. pág. 29

Anuncios. pág. 37

CienciArte. pág. 40

Desde el PortaObjetos. pág. 43

---

# NUESTROS INVESTIGADORES



Dra. Minerva Camacho Nuez

Profesora Investigadora TC  
Posgrado en Ciencias Genómicas  
Universidad Autónoma de la Ciudad de México  
[minerva.camacho.nuez@uacm.edu.mx](mailto:minerva.camacho.nuez@uacm.edu.mx)

Es Licenciada con el título de Bioquímica egresada de la Facultad de Biología de la Universidad de la Habana, Cuba en 1984. Realizó estudios de posgrado de Maestría (1997) y Doctorado (1999) en Ciencias con especialidad en Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, su postdoctorado lo realizó en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Además ha hecho estancias de investigación el Centro de Biomedicina en Uppsala, Suecia 1990 y en el Departamento de Microbiología y Patología Veterinaria en Universidad de Washington, U.S.A. 1998-2006.

En su trayectoria profesional ha sido acreedora de varios reconocimientos, premios, becas y/o subvenciones como premio de la Academia de Ciencias de Cuba en 1991 y 2000; Premio Alejandrina 2014: premio a la investigación. 2do lugar como coautora en la modalidad de Ciencias naturales y exactas que otorga la Universidad Autónoma de Querétaro. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores con el Nivel 1. Fue coordinadora del Programa de la Maestría en Ciencias Genómicas desde su creación en 2003 hasta 2011 cuando pasó a ser Coordinadora Académica de la UACM, cargo que desempeñó hasta marzo de 2013. Ha graduado 6 estudiantes de licenciatura, 10 maestros en Ciencias y 5 doctores en Ciencias y presentado más de 40 trabajos en congresos nacionales e internacionales, ha publicado 29 artículos en revistas indexadas y 14 en revistas arbitradas

## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN:

Estudio molecular de proteínas del hemoparásito *Babesia spp.* involucradas en el proceso de infección a células del hospedero bovino y a su vector transmisor *Rhipicephalus microplus*.

Identificación y caracterización de proteínas de *Rhipicephalus microplus* durante la infección con *Babesia spp.*



Fuente: Paul & Lindamare Ambrose

# PUBLICACIONES RECIENTES de nuestras investigadoras e investigadores



SARS-CoV-2 Omicron variants BA.4 and BA.5 dominated the fifth COVID-19 epidemiological wave in Mexico. Blanca Taboada, **Selene Zárate**, Rodrigo García-López, José Esteban Muñoz-Medina, Bruno Gómez-Gil, Alfredo Herrera-Estrella, Alejandro Sanchez-Flores, Angel Gustavo Salas-Lais, Benjamin Roche, Gabriela Martínez-Morales, Hermilo Domínguez Zárate, Célida Duque Molina<sup>9</sup>, Ricardo Avilés Hernández, Susana López, Carlos F. Arias. *Microbial Genomics*. 2023. Vol. 9, issue 12. pag 1-13.

<https://doi.org/10.1099/mgen.0.001120>



TGF- $\beta$ /SMAD canonical pathway induces the expression of transcriptional cofactor TAZ in liver cancer cells. 2023. Ríos-López, D. G., **Tecalco-Cruz, A. C.**, Martínez-Pastor, D., Sosa-Garrocho, M., Tapia-Urzuía, G., Aranda-López, Y., Ortega-Domínguez, B., Recillas-Targa, F., Vázquez-Victorio, G., & Macías-Silva, M. *Heliyon*. 2023. 9(11), e21519. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21519>



Protein ISGylation: a posttranslational modification with implications for malignant neoplasms. **Tecalco-Cruz, A. C.**, & Zepeda-Cervantes, J. *Exploration of targeted anti-tumor therapy*. 2023. 4(4), 699–715.


<https://doi.org/10.37349/etat.2023.00162>





Exposure of *Tritrichomonas foetus* to sublethal doses of metronidazole induces a specific proinflammatory response in murine macrophages. Emanuel Ceballos-Góngora, Julio César Torres-Romero, Víctor Ermilo Arana-Argáez, **María Elizabeth Alvarez-Sánchez**, Karla Acosta-Viana, Antonio Euan-Canto, Leidi Cristal Alvarez-Sánchez. *J Eukaryot Microbiol*. 2023. Sep 4:e13000. doi: 10.1111/jeu.13000.



Neanderthal introgression in SCN9A impacts mechanical pain sensitivity. Pierre Faux, Li Ding, Luis Miguel Ramirez-Aristeguieta, J. Camilo Chacón-Duque, Maddalena Comini, Javier Mendoza-Revilla, Macarena Fuentes-Guajardo, Claudia Jaramillo, William Arias, Malena Hurtado, Valeria Villegas, Vanessa Granja, Rodrigo Barquera, **Paola Everardo-Martínez**, Mirsha Quinto-Sánchez, Jorge Gómez-Valdés, Hugo Villamil-Ramírez, Caio C. Silva de Cerqueira, Tábita Hünemeier, Virginia Ramallo, Rolando Gonzalez-José, Lavinia Schüller-Faccini, Maria-Cátira Bortolini, Víctor Acuña-Alonzo, Samuel Canizales-Quinteros, Giovanni Poletti, Carla Gallo, Francisco Rothhammer, Winston Rojas, Annina B. Schmid, Kaustubh Adhikari, David L. Bennett & Andrés Ruiz-Linares. *Commun Biol*. 2023. 6, 958. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05286-z>.

 The Improved Cytotoxic Capacity of Functionalized Nanodiamonds with Metformin in Breast and Ovarian Cancer Cell Lines. Acuña-Aguilar, L.E.; Conejo-Dávila, A.S.; Miki-Yoshida, M.; Hernández-de la Cruz, O.N.; Sánchez-Sánchez, G.; **López-Camarillo, C.**; Salas-Leiva, J.S.; Zaragoza-Contreras, E.A.; Reyes-Martínez, R.; Orrantia-Borunda, E. *Processes*. 2023, 11, 2616. <https://doi.org/10.3390/pr11092616>

 Organotypic 3D Cell-Architecture Impacts the Expression Pattern of miRNAs-mRNAs Network in Breast Cancer SKBR3 Cells. Gastélum-López, M. L. Á., Aguilar-Medina, M., García Mata, C., López-Gutiérrez, J., Romero-Quintana, G., Bermúdez, M., Avendaño-Felix, M., **López-Camarillo, C.**, Pérez-Plascencia, C., Beltrán, A. S., & Ramos-Payán, R. *Non-coding RNA*. 2023. 9(6), 66. <https://doi.org/10.3390/ncrna9060066>

 Somatic Copy Number Alterations in Colorectal Cancer Lead to a Differentially Expressed ceRNA Network (ceRNet). Herrera-Orozco, H.; García-Castillo, V.; López-Urrutia, E.; Martínez-Gutiérrez, A.D.; Pérez-Yepey, E.; Millán-Catalán, O.; Cantú de León, D.; **López-Camarillo, C.**; Jacobo-Herrera, N.J.; Rodríguez-Dorantes, M.; et al. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2023. 45, 9549-9565. <https://doi.org/10.3390/cimb45120597>

## CAPÍTULOS DE LIBROS



LA BRECHA DE GÉNERO EN LAS CIENCIAS DE LA VIDA. **Elisa Azuara-Liceaga**, Cecilia Bañuelos, Abigail Betanzos en el Libro: MUJERES EN LA CIENCIA: CONTRIBUCIONES Y DESAFÍOS Editorial Tirant humanidades, Ciudad de México, 2023. ISBN: 978-84-19588-14-2.

## PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS

### Conferencias



Conferencia: **Implementación de la vigilancia genómica de influenza en México por el CoViGen-Mex**. Impartida por la Dra. Claudia Selene Zárate Guerra en la Reunión de Actualización en Virosis con Potencial Epidémico de Importancia Regional y II Reunión Anual de COVIREd – CYTED. 2023. CDMX



Genómica del cáncer .  
Impartida por el **Dr. César López-Camarillo** en el 1er Congreso Internacional de Ciencias Naturales y Aplicadas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, México. 27 de noviembre al 1 de diciembre del 2023.



Aplicaciones de la genómica para el tratamiento de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (NTD).  
Impartida por la **Dra. Elisa Azuara Liceaga** en el plantel Cuauhtepac de la UACM 19 de mayo del 2023.



Contribuciones de las mujeres en las Ciencia de la Vida  
Impartida por la **Dra. Elisa Azuara Liceaga** en el Programa de Doctorado Transdisciplinario en el Cinvestav-IPN, CDMX, México. 12 de octubre del 2023

## Presentaciones en congresos



**XIII Congreso Nacional de Virología. 2023. Oaxaca, Oax.**

Episodic selection drives vesicular stomatitis virus diversification during an epidemic outbreak. **Selene Zarate**, Sergei Pond, Lauro Velazquez-Salinas.

Phylogenetic analysis of Chikungunya viruses isolated in America. Oscar Arriaga-Cadena, Rosalía Lira-Carmona, Edgar Sevilla-Reyes, **Martha Yocupicio-Monroy**, Selene Zárate.



**7º Foro del Posgrado Institucional en Ciencias de la Salud.  
Mérida Yucatán, 6 y 7 julio 2023.**

Evaluación del efecto antiparasitario de derivados de antraquinonas sobre *Trichomonas vaginalis* resistentes al metronidazol. Manuel Enrique Franco-Zetina, Julio César Torres-Romero, **María Elizabeth Álvarez-Sánchez**.

Identificación y activación de proteínas tipo caspasas en trofozoítos de *Trichomonas vaginalis* cultivados bajo una condición de estrés. Andrea Montserrat Bellavista Caballero, Julio César Torres Romero, Leidi Cristal Álvarez Sánchez, **María Elizabeth Álvarez Sánchez**.



**Primer Simposio de Investigación Científica”,  
Hospital Juárez de México, CDMX, 4 al 6 de septiembre del 2023.**

Los niveles de ISG15/ISGilación están incrementados en glioblastoma. Karen Haidee Medina Abreu, Gabriela Velasco Loyden, Lucero Robles Villarruel, Carlo Cesar Cortes González, Jesús Zepeda Cervantes, Benjamín Pineda, Victoria Chagoya de Sánchez, **Ángeles Tecalco-Cruz.**

Determinación del perfil de expresión de proteínas de superficie celular de *Candida auris*. Andrés Christian Hernández García, **Mauricio Castañón Arreola**, Claudia Ríos Rosas.



**VII Congreso de Bioquímica y Biología Molecular de Bacterias,  
celebrado del 8 al 12 de octubre del 2023.  
San Miguel de Allende, Guanajuato, México.**

Development of an anti-nanobiotic that has better antibacterial properties against *Streptococcus pneumoniae* than the antibiotic vancomycin or gold nanoparticles. **José de Jesús Olivares Trejo**, Norma Velázquez Guadarrama, **María Elizabeth Álvarez Sánchez**, Edgar Augusto Ortiz Benítez.

Development of a biosensor for the detection of *Streptococcus pneumoniae* based on the Lyd-3 aptamer and AuNPs. Jorge Alfredo Campoy-Ramírez, Jacqueline Paola Martínez-Mares, **Elizabeth Álvarez-Sánchez**, Edgar Augusto Ortiz-Benítez, **Elisa Irene Azuara-Liceaga** y **José de Jesús Olivares-Trejo.**

Interaction of GroEL Chaperonin with secreted proteins of *Helicobacter pylori*. Yaneli Martínez Sotelo, Laura I. Vázquez Carrillo, **Lilia López Cánovas**, Héctor Quezada Pablo, Máximo Berto Martínez Benítez, **José de Jesús Olivares Trejo.**

Selection of an aptamer for identification of capsulate and non-capsulated strains of *Streptococcus pneumoniae*. Jacqueline Paola Martínez-Mares, Norma Velázquez Guadarrama, Jorge Alfredo Campoy-Ramírez, Laura I. Vázquez Carrillo, **José de Jesús Olivares-Trejo.**



**IX Congreso de la Rama de Transducción de Señales,  
Acapulco, Gro., México. 1 al 4 de octubre de 2023.**

Interferon-stimulated gene 15 and ISGylation are upregulated in glioblastoma. Karen Haidee Medina-Abreu, Gabriela Velasco Loyden, Lucero Robles Villarruel, Carlo Cesar Cortes González, Jesús Zepeda Cervantes, Benjamín Pineda, Victoria Chagoya de Sánchez, **Ángeles Tecalco-Cruz**.

Analysis of TRIM25 gene expression in glioblastoma. Eva G. Palacios-Serratos, Marina Macías-Silva, **Ángeles Tecalco-Cruz**.

Multi-targeting of signaling networks by miR-204 inhibits angiogenesis and vasculogenic mimicry in CD44+/CD34- breast cancer stem-like cells. **César López-Camarillo**, Martha Resendiz-Hernández, Yarely M. Salinas-Vera, Eloisa Ibarra-Sierra, Eduardo Castañeda-Saucedo, Napoleón Navarro Tito, Laurence A. Marchat.



**XX International Seminar on Amebiasis 2023. Merida, Yucatan,  
Mexico. 24 al 28 octubre de 2023.**

Unraveling the role of CDC5 protein in *Entamoeba histolytica*: bridging transcriptional factors and splicing machinery. Claudia Castillo Mercado, Patricia Cuellar Silva, Elizabeth J. Castañeda-Ortiz, Abigail Betanzos, Mario Alberto Rodríguez Rodríguez, Carlos Martínez Rodríguez, Jesús Valdés, **Elisa Azuara Liceaga**.



**Congreso de Investigadoras del SNI y de Iberoamérica 2023.  
Tampico, Tamaulipas, México. 10 de noviembre de 2023.**

Retos en la participación de las mujeres en las actividades de innovación desde las ciencias “ómicas”. Cecilia Bañuelos, **Elisa Azuara-Liceaga**, Abigail Betanzos.



**XXVIII Simposio del Departamento de Ciencias de la Salud,  
Universidad Autónoma Metropolitana,  
CDMX, México, 27 de noviembre al 1 de diciembre de 2023.**

Caracterización del veneno de *Bothrops asper* y su efecto sobre la viabilidad de las células prostática. Marcos Morales Reyna, José Alberto Mendoza Espinoza, **María Elizabeth Álvarez Sánchez**.

# GRADUADOS

DESDE SU FUNDACIÓN, EL PCG HA TITULADO UN TOTAL DE 155 PROFESIONISTAS EN EL ÁREA DE LA INVESTIGACIÓN GENÓMICA: 15 LICENCIADOS EN CIENCIAS GENÓMICAS, 118 MAESTROS EN CIENCIAS GENÓMICAS Y 22 DOCTORES EN CIENCIAS GENÓMICAS

## Licenciatura



Danna Paola Ixyalit Aguirre Casimiro

sep-23

Tesis: Interactoma del factor de transcripción EhMyb10 evidencias de su papel en la regulación cotranscripcional en el parásito *Entamoeba histolytica*.

Directora de Tesis: Dra Elisa Azuara Liceaga



José Alfonso Arreola Miranda

nov-23

Tesis: Cociente ACE/ACE2 hepático de pacientes con obesidad y su relación con la expresión de genes de la defensa antioxidante.

Directora de Tesis: Dra. Helena Solleiro Villavicencio

## Maestría



Luis Fernando Díaz Martínez

nov-23

Tesis: Efecto del cultivo en tres dimensiones (3D) organotipo en el transcriptoma del ARNm y la respuesta a la terapia farmacología en células de cáncer de mama HER2+.

Director de Tesis: Dr. Mario César López Camarillo

## CONVENIOS

Convenio entre la Universidad Autónoma de la Ciudad de México y el British Council, para la implementación de programa de mentoría: Mujeres en la Ciencia. Mentoría del Programa de Ciencias Genómicas Impulsado por la **Dra. Paola Everardo Martínez** y firmado en septiembre de 2023.

Convenio General de Colaboración Interinstitucional entre la Universidad Autónoma de la Ciudad de México y el Instituto Estatal de Cancerología de Guerrero. Impulsado por el **Dr. César López Camarillo** y firmado en noviembre de 2023.

Convenio General de Colaboración Interinstitucional entre la Universidad Autónoma de la Ciudad de México y la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Impulsado por el **Dr. César López Camarillo** y firmado en diciembre de 2023.

## PREMIOS



Premio Chihuahua 2023 Vanguardia en Artes y Ciencias.

Silvia Arzola Rodríguez, **César López Camarillo**, Layla Muñoz Castellanos, Erika Salas Muñoz.

“Obtención de extractos eutécticos de cáscara de granada y su evaluación en células de cáncer de mama”.

Gobierno del Estado de Chihuahua.



Primer lugar Primer Simposio de Investigación Científica.

Karen Haidee Medina Abreu, Gabriela Velasco Loyden, Lucero Robles Villarruel, Carlo Cesar Cortes González, Jesús Zepeda Cervantes, Benjamín Pineda, Victoria Chagoya de Sánchez, **Ángeles Tecalco-Cruz**.

“Los niveles de ISG15/ISGilación están incrementados en glioblastoma”

# Diagnóstico y pronóstico no invasivo de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD)

Lucía Angélica Méndez-García<sup>1</sup>, Itzel Baltazar-Pérez<sup>1</sup>, Galileo Escobedo<sup>1,2</sup>, Helena Solleiro-Villavicencio<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Laboratorio de Inmunometabolismo, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

<sup>2</sup> Dirección General de Investigación, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

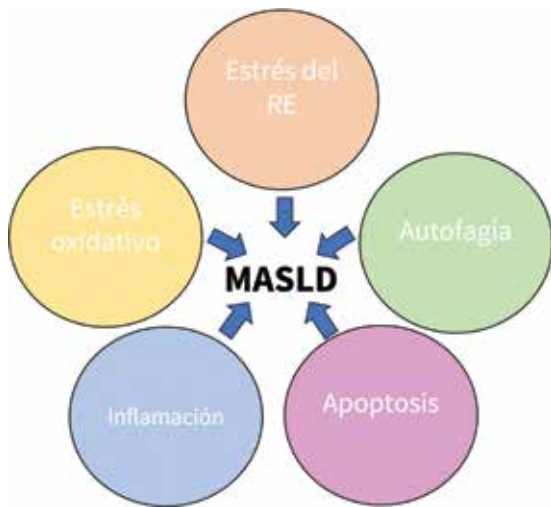
<sup>3</sup> Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM.

 [helena.solleiro@ucm.edu.mx](mailto:helena.solleiro@ucm.edu.mx)

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, antes conocida como enfermedad del hígado graso no alcohólico, NAFLD) es un espectro clínico e histológico de lesiones hepáticas que van desde una simple infiltración de grasa al hígado (una afección benigna llamada enfermedad hepática esteatósica, SLD), hasta una esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), que se caracteriza por la presencia de grasa que provoca lipotoxicidad y daño inflamatorio a los hepatocitos (1). La MASLD se asocia fuertemente con trastornos metabólicos como la obesidad; en ese sentido, existe evidencia de que alrededor del 70% de las personas con obesidad tienen esta enfermedad (2), cuya patogénesis se explica por la hipótesis del “golpe múltiple” que sugiere que varios factores -hepáticos y extra hepáticos- actúan en conjunto en

individuos genéticamente vulnerables para causar dicha afección hepática (2). Se ha descrito que existen cinco mecanismos celulares que están altamente relacionados con el desarrollo y la progresión de la MASLD (figura 1): 1) el estrés del retículo endoplasmático, 2) el estrés oxidativo, 3) la autofagia, 4) la inflamación, y 5) la apoptosis (3).

El diagnóstico de la MASLD es un gran desafío, ya que la mayoría de los pacientes son asintomáticos y, en ocasiones, solo se identifican mediante análisis de sangre de rutina que muestran enzimas hepáticas (transaminasas) elevadas (4). En la actualidad, la biopsia hepática se considera el estándar de oro para el diagnóstico y la evaluación histológica de la MASLD (5). Al analizar las biopsias hepáticas se utilizan diferentes sistemas de puntuación histológica para clasificar a las



**Figura 1.** Mecanismos celulares involucrados en la patogénesis de la MASLD. Se ha descrito que la desregulación de la expresión de moléculas clave asociadas con estos mecanismos puede conducir al desarrollo y progresión de la MASLD.

muestras. Uno de los más utilizados es el sistema de puntuación para la MASLD (NAS), el cual posee un puntaje que varía de 0 a 8 y se compone de la suma no ponderada de la esteatosis, la balonización de los hepatocitos y la inflamación lobulillar (5). A pesar de ser el estándar de oro, una biopsia de hígado tiene varias limitaciones. Una de las más importantes es que la interpretación de la biopsia requiere un alto nivel de experiencia y entrenamiento, por lo tanto, sólo médicos patólogos experimentados deben realizarlo (5). Sin embargo, en los niveles de atención primarios o secundarios muchas veces no existe el personal y/o la infraestructura para llevar a cabo dichos estudios diagnósticos. Además, otro problema en la evaluación de las muestras de biopsia hepática histológica es la variabilidad inter e intraobservador. Por lo tanto, existe una gran necesidad de refinar el diagnóstico y la evaluación histológica de la MASLD mediante el uso de biomarcadores cuya identificación y cuantificación sea más accesible, sensible, precisa e independiente de la interpretación del personal altamente capacitado; para lo cual los biomarcadores séricos se perfilan como una gran opción.

Hasta ahora no se dispone de biomarcadores séricos confiables para detectar y definir el estadio de gravedad de la MASLD. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se han llevado a cabo muchas investigaciones sobre este tema, por lo que varias moléculas y pánenes se están evaluando con este fin. Existen varios pánenes de diagnóstico que combinan pruebas hepáticas y parámetros clínicos como la puntuación de fibrosis MASLD (basada en la edad, el índice de masa corporal (IMC), el estado de diabetes, con relación aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT), el recuento de plaquetas y albúmina), así como la puntuación FIB4 (basada en la edad, el IMC, la relación AST/ALT y el recuento de plaquetas) (6). Por otra parte, la prueba de fibrosis hepática mejorada (ELF) es un algoritmo que combina mediciones cuantitativas de la concentración sérica de tres marcadores de fibrosis de la matriz extracelular (el inhibidor tisular de las metaloproteinasas-1 (TIMP-1), el propéptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) y el ácido hialurónico (HA)) que ha mostrado una buena correlación con los estadios de fibrosis de la MASLD. La puntuación FIB-4 y la prueba ELF se utilizan como herramientas de decisión en atención primaria para determinar qué pacientes con sospecha de MASLD se derivan a atención secundaria (6). En la tabla 1 se resumen los principales candidatos a biomarcadores en el diagnóstico de la MASLD.

A pesar de que estos sistemas de puntuación tienen una mayor utilidad en la detección de estadios de fibrosis avanzada que las pruebas hepáticas independientes, en la práctica clínica, normalmente se recurre a la biopsia hepática.

Por otra parte, existe evidencia de que las citocinas son factores que ampliamente contribuyen a la MASLD, por lo cual se ha propuesto que podrían usarse como biomarcadores para evaluar el desarrollo de la enfermedad (7). En ese sentido, en un estudio reciente se encontró que las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-17 son útiles para diferenciar a los niños con obesidad con o sin MASLD, obteniendo un AUC de 0,94, 0,94 y 0,97, respectivamente. Por otra parte, Fontes-Cal y colaboradores, realizaron un análisis integrativo de una red de biomarcadores, e informaron que las citocinas se correlacionan de manera diferente con los parámetros clínicos (8).

**Tabla 1.** Bioquímica clínica sanguínea. Pruebas de función hepática vs. biopsia hepática

Panel o biomarcador sérico de función hepática	Analitos medidos	Ventajas	Desventajas	Área bajo la curva ROC (AUC)
ELF	Ácido hialurónico (HA), inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 (TIMP1) y péptido aminoterminal del procolágeno III (PIIINP)	Factible en un gran número de sujetos. Buena correlación de resultados	No se utiliza de forma rutinaria	0.93 en adultos 0.99 en niños
Pro-C3	Procolágeno 3	Capaz de discriminar SLD de MASH y diferentes etapas de fibrosis	Depende de una prueba comercial	0.86
NASH NIS4	MicroRNA 34a-5p; alfa2 macroglobulina (A2M), hemoglobina A1c (HbA1c), and proteína similar a quitinasa-3 (CHI3L1)	Esta herramienta puede enriquecer la selección de pacientes candidatos a ensayos experimentales con MASH activa y fibrosis significativa	Depende de una prueba comercial; los rendimientos pueden variar según las características iniciales de la población estudiada.	0.82
Perfil hepático lipídico (OWLiver)	Panel de 11 y 20 triglicéridos para ser utilizados en adultos con IMC > 25	Capaz de discriminar el hígado sano entre MASLD y SLD de MASH	Depende de una prueba comercial procesada en un laboratorio central	0.79

Modificado de: Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Cells. 2020

Por ejemplo, en el grupo de pacientes con SLD la IL-12 y la IL-10 presentaron correlaciones moderadas y negativas con el perfil glucémico y lipídico; sin embargo, en el grupo de MASH, la IL-12 y el TNF revelaron correlaciones más fuertes y positivas con los parámetros de elastografía transitoria (técnica ultrasonográfica para el seguimiento de la fibrosis hepática, también conocida como Fibroscan) y la puntuación de fibrosis hepática. Estos datos sugieren que la IL-6 y la IL-10 tienen un papel crítico en la inflamación crónica y la resistencia a la insulina, mientras que la IL-12 y el TNF pueden participar en la promoción del daño hepático y la progresión de la MASLD (8).

En un estudio piloto de Goyale y colaboradores se encontró que la progresión de la fibrosis en MASLD está asociado con la expresión diferencial de IL-6 y MMP-9, y que el valor predictivo de estas variables séricas es aún mayor cuando se usan de

forma combinada. Finalmente, recientemente se informó que las personas con obesidad mórbida que padecen MASLD presentan niveles reducidos de IL-10 sérica (9), y tanto los niveles séricos como hepáticos de esta citocina (datos no publicados) parecen estar estrechamente relacionados con la gravedad de la enfermedad.

A pesar de los resultados alentadores, el uso de citocinas séricas como biomarcadores en el diagnóstico y la progresión de la MASLD aún parece lejano; esto se debe en gran medida a la heterogeneidad de los diseños experimentales, el número limitado de pacientes incluidos en las cohortes y varios de los estudios carecen de una validación histopatológica del diagnóstico de MASLD y del uso de estos biomarcadores. Sin embargo, el uso combinado de los valores séricos de distintas citocinas en combinación con técnicas no invasivas de imagen como el Fibroscan, podría

potencialmente servir para evaluar la gravedad de la MASLD, lo que podría resultar una alternativa más viable a la biopsia hepática.

## Financiamiento y agradecimientos

La realización de este artículo fue gracias al financiamiento recibido por la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México a través del convenio SECTEI-158-2023, así como por la Convocatoria de Proyectos de Investigación del Colegio de Ciencia y Tecnología, proyecto UACM CCYT-2023-IMP-06.

## Referencias bibliográficas

1. Metabolic Dysfunction–Associated Liver Disease (MASLD) - Hepatic and Biliary Disorders - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/approach-to-the-patient-with-liver-disease/metabolic-dysfunction%E2%80%93associated-liver-disease-masld>
2. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug 1;65(8):1038–48.
3. Nakamura S, Nakamura K, Yokoi Y, Shimizu Y, Ohira S, Hagiwara M, et al. Decreased Paneth cell  $\alpha$ -defensins promote fibrosis in a choline-deficient L-amino acid-defined high-fat diet-induced mouse model of nonalcoholic steatohepatitis via disrupting intestinal microbiota. *Scientific Reports* 2023 13:1 [Internet]. 2023

- Mar 9 [cited 2023 Jun 4];13(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-30997-y>
4. Diagnosis and monitoring of MASLD, MASH - ECHOSENS [Internet]. [cited 2024 Jan 10]. Available from: <https://www.echosens.com/naflid-nash/>
  5. Heyens LJM, Busschots D, Koek GH, Robaey G, Francque S. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 14;8:476.
  6. Goyale A, Jain A, Smith C, Papatheodoridi M, Misra MG, Roccarina D, et al. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) severity with novel serum-based markers: A pilot study. *PLoS One* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jan 11];16(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34813621/>
  7. Duan Y, Luo J, Pan X, Wei J, Xiao X, Li J, et al. Association between inflammatory markers and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 11];10. Available from: <https://pmc/articles/PMC9751435/>
  8. Fontes-Cal TCM, Mattos RT, Medeiros NI, Pinto BF, Belchior-Bezerra M, Roque-Souza B, et al. Crosstalk Between Plasma Cytokines, Inflammation, and Liver Damage as a New Strategy to Monitoring NAFLD Progression. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2022 Apr 11];12:1. Available from: <https://pmc/articles/PMC8383065/>
  9. Paredes-Turrubiarte G, González-Chávez A, Pérez-Tamayo R, Salazar-Vázquez BY, Hernández VS, Garibay-Nieto N, et al. Severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with high systemic levels of tumor necrosis factor alpha and low serum interleukin 10 in morbidly obese patients. *Clin Exp Med* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 May 31];16(2):193–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25894568/>



# Vigilancia genómica de virus en México en la post-pandemia.

Selene Zárate 

Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM.

 [selene.zarate@uacm.edu.mx](mailto:selene.zarate@uacm.edu.mx)

En el laboratorio de vigilancia genómica del Posgrado en Ciencias Genómicas se desarrollan proyectos relacionados con procesos evolutivos de los virus, que resultan en su diversificación, analizando patrones espacio-temporales de distribución así como los procesos de estratificación de estas poblaciones virales. En los últimos años se han incorporado proyectos enfocados a la vigilancia genómica de virus importantes en la salud humana.

La vigilancia genómica de virus es un área que tiene por objetivo el permitir dar seguimiento a los brotes epidémicos de enfermedades virales basados en las secuencias genómicas de estas entidades biológicas [1]. Esta área se basa en la observación que los tiempos de evolución de las poblaciones virales ocurre en escalas de tiempo equivalentes a los brotes epidémicos. Lo anterior permite que la aparición de mutaciones en las secuencias de los virus se puede correlacionar con eventos de introducción de virus en nuevas áreas geográfica y permite distinguir poblaciones virales que se introducen un área de las que se encontraban circulando previamente, por ejemplo [2]. A partir de estas observaciones se desarrollaron metodologías para el análisis de la dinámica de virus y el uso de herramientas filogeográficas.

El primer virus en el que se aplicó esta metodología fue el virus de la inmunodeficiencia humana, con estos enfoques se ha podido establecer el origen de este virus, así como trazar la historia de su diseminación mundial. Sin embargo, fue con la revolución en las tecnologías de secuenciación que esta disciplina se impulsó. Durante los últimos 10 años se han desarrollado herramientas bioinformáticas especializadas que han permitido el estudio en tiempo real de epidemias y pandemias, esto incluye la epidemia de ébola en 2013 [3], y la dispersión de los virus de Chikungunya y Zika al continente americano ente 2013-2015 [4,5].

La pandemia de COVID -19 requirió el desarrollo o mejoramiento de protocolos de generación, análisis e intercambio de datos genómicos de SARS-CoV-2. Estos cambios se dieron en múltiples niveles de la generación de esta información:

**a.** Unificación de protocolos de secuenciación. Con el fin de facilitar la secuenciación del genoma completo de sars-cov-2 se desarrollaron y compartieron a nivel internacional protocolos estandarizados mediante la plataforma Artic Network, estos protocolos se actualizaron durante la pandemia cada vez que resultó necesario, debido a la acumulación de mutaciones que disminuían la

eficacia de secuenciación.

**b. Repositorios de secuencias.** Uno de los retos más grandes fue el gran número de secuencias que se generaron lo que requirió contar con una base de datos eficiente y de actualización inmediata que permitiera compartir la información generada a nivel mundial en tiempo real. En este sentido la base de datos GISAID, establecida en 2008 para compartir secuencias de influenza [6], fue adaptada y actualmente aloja más de 16 millones de secuencias genómicas de SARS-CoV-2.

**c. Clasificación de secuencias.** El gran número de secuencias generadas y la rápida diversificación de SARS-CoV-2 dio pie a la necesidad de desarrollar un sistema de clasificación que facilitara el seguimiento epidemiológico de este virus. El sistema Nextclade-Nextstrain [7], que probó ser muy útil en el seguimiento de las epidemias de Ébola y Zika de la década pasada, facilita la identificación de los grupos de virus que más se están expandiendo, visualizar las mutaciones más comunes y determinar los patrones geográficos de dispersión de virus. Estas capacidades se aprovecharon en la pandemia mejorando los algoritmos de submuestreo de secuencias, con el fin de visualizar rápidamente los grupos de virus en expansión alertando a los sistemas de vigilancia. Sin embargo, dada la diversificación viral se tuvo que desarrollar una nueva nomenclatura que permitiera distinguir los virus que entraban a una nueva área geográfica, que eran capaces de desplazar a otros virus circulantes en una región. Los grupos de virus que cumplieron con estas características fueron denominados linajes y se desarrolló el software Pangolin [8], que permite hacer la clasificación de las nuevas secuencias de manera eficiente, con base en las definiciones de linajes establecidas por grupos expertos.

**d. Plataformas de visualización de datos** como las plataformas Outbreak y CoVariants. Debido al gran volumen de datos genómicos generados durante la pandemia, que permiten hacer reportes rápidos con la información que se encuentra en la base de datos GISAID esto permite visualizar tendencias de dispersión, hacer comparación de los perfiles mutacionales entre variantes.

En México, la vigilancia epidemiológica de enfermedades infecciosas recae en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) y la Dirección General de Epidemiología, pero al igual que en muchos países del mundo la necesidad de realizar un número sin precedentes de diagnósticos moleculares y secuenciación de muestras requirió que otras instancias académicas y gubernamentales participaran en la vigilancia genómica de SARS-CoV-2. En este contexto se creó el Consorcio de Vigilancia Genómica de México (CoViGen-Mex), del cual formo parte.

CoViGen-Mex aglomera investigadores y personal de diversas instituciones que juegan un papel importante en articular la vigilancia de SARS-CoV-2 y se pueden agrupar de acuerdo con las actividades que realizan:

**a. Colección de muestras:** La mayoría de las muestras que se secuencian en el consorcio son colectadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) lo que nos da acceso a muestras de todo el país. También se incluyen muestras que llegan directamente a las instituciones que llevan a cabo los protocolos de secuenciación, principalmente del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

**b. Secuenciación.** Actualmente operan cuatro centros de secuenciación dentro del consorcio que se ubican en el Instituto de Biotecnología de la UNAM, LANGEBIO-CINVESTAV, INER y el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD). Todas las secuencias se obtienen a partir de equipos que utilizan la plataforma Illumina, lo que permite la estandarización de protocolos en todos los laboratorios.

**c. Ensamble de genomas y asignación de linaje.** Se ha desarrollado un flujo de trabajo bioinformático que permite el ensamblado de genomas virales, así como su caracterización preliminar, es decir, la asignación de linaje y el análisis de mutaciones presentes en las secuencias. Este trabajo lo realizan personas vinculadas con cada centro de secuenciación. En este punto se elaboran informes para el InDRE y se comparte la información generada a nivel internacional a través de la plataforma GISAID.

d. Análisis de diversidad, filogeográficos y filodinámicos. Con el objetivo de comprender los patrones que ha seguido la dispersión de SARS-CoV-2 en nuestro país se formó un equipo científico que pudiera realizar análisis evolutivos y de dispersión de las muestras secuenciadas en México. En este aspecto del análisis participo activamente junto con colegas del Instituto de Biotecnología.

Durante la pandemia se secuenciaron más de 93 mil genomas virales en México, de los cuales el CoViGen-Mex secuenció la tercera parte, este esfuerzo de vigilancia genómica no tiene precedentes en nuestro país. Con este esfuerzo logramos caracterizar la entrada, surgimientos y desplazamiento de variantes ruante la pandemia, determinando que la frontera norte, la ciudad de México y la península de Yucatán son áreas donde rutinariamente se introducen o producen nuevas variantes virales y por lo tanto deben ser el foco d la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 en nuestro país, [9–13]

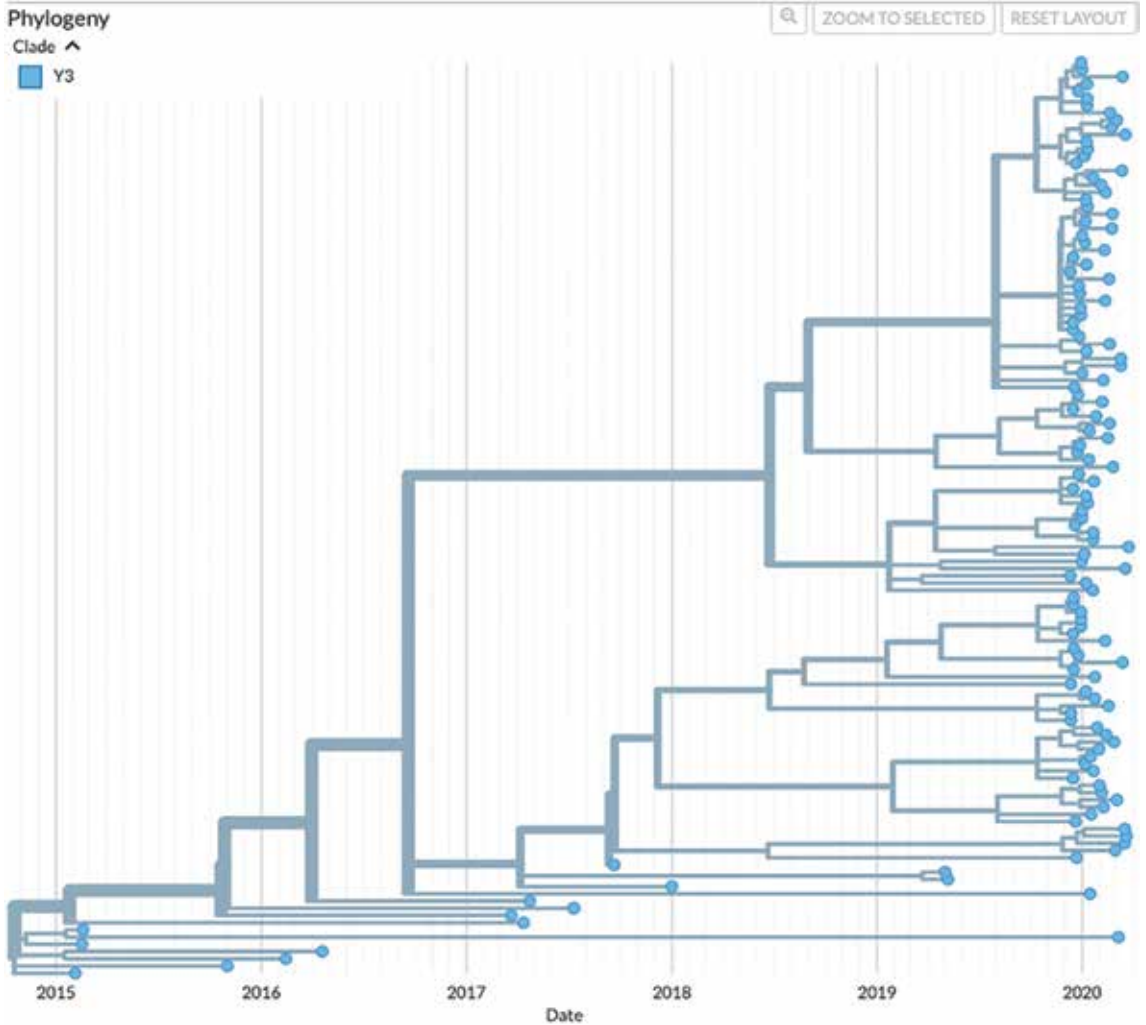
A partir de nuestra experiencia en la vigilancia de SARS-CoV-2 consideramos que era importante aplicar la misma estrategia y dinámica de trabajo a otros virus respiratorios. Esto nos permitiría aprovechar el sistema de muestreo que tenemos establecido y determinar la manera en que la dinámica de circulación de los virus respiratorios en nuestro país fue alterada con la introducción del SARS-CoV-2, lo cual es de especial interés para la salud pública de nuestro país. De manera inicial consideramos que la vigilancia de dos de los virus respiratorios de mayor importancia clínica nos permitirá entender como se ha modificado esta dinámica, y generar información crucial para los sistemas de salud de México. Es por ello por lo que en 2022 se incorporaron al sistema de vigilancia de CoViGen-Mex los virus Influenza y el virus sincitial respiratorio (RSV).

Antes de la pandemia el virus de influenza tenía una circulación anual con una temporada muy bien definida, sin embargo, durante las temporadas de invierno 2020-2021 y 2021-2022 la circulación de influenza disminuyo significativamente y se han observado diferencias en estos patrones en los últimos años. Por ejemplo, el virus de influenza

de tipo B genotipo Yamagata no ha sido detectado desde el 2020 y se piensa que se ha extinguido (ver Figura 1). Además, se han observado cambios en los linajes de influenza A que circulan con respecto a los que circulaban antes de la pandemia (ver Figura 2). El RSV es un virus respiratorio que afecta sobre todo a los niños menores de cinco años y a partir de la disminución del número de casos de COVID-19 se ha observado un incremento en el número de casos reportados. Por otro lado, en las bases de datos los reportes de secuencias de genoma completo de influenza y RSV aislados en México son extremadamente limitados, por lo que es difícil determinar cuáles son los genotipos predominantes y si existen particularidades en su distribución geográfica o si hay cambios en las variantes circulantes.

Con el objetivo de contar con información con respecto a la circulación de estos virus respiratorios se obtuvieron 800 muestras de influenza y 200 de RSV correspondientes a la temporada invernal 2022-2023. En el caso de influenza se logró amplificar la secuencia completa de siete de los ocho segmentos que conforman su genoma, entre estos, los genes que codifican para las proteínas de superficie usadas para hacer la subtipificación de estos virus. En la figura 3 se muestra un resultado preliminar de la frecuencia de linajes de H3N2 detectados por estado, en la que se observan algunas diferencias. Un análisis más detallado permitirá establecer si estas diferencias tienen alguna relación epidemiológica.

En conclusión, la pandemia mostró la utilidad de la vigilancia genómica al permitir conocer el impacto de la evolución del SARS-CoV-2 en la sensibilidad de los métodos diagnósticos empleados, así como en la eficacia de fármacos uy vacunas. El uso de esta herramienta de manera rutinaria como parte de la vigilancia eipidemiológica es crucial para el desarrollo de la salud pública mundial.



**Figura 1.** Reconstrucción filodinámica del virus de Influenza B Yamagata. Se muestra una reconstrucción con la herramienta Nextstrain donde las últimas secuencias reportadas son del año 2020.

## Referencias bibliográficas

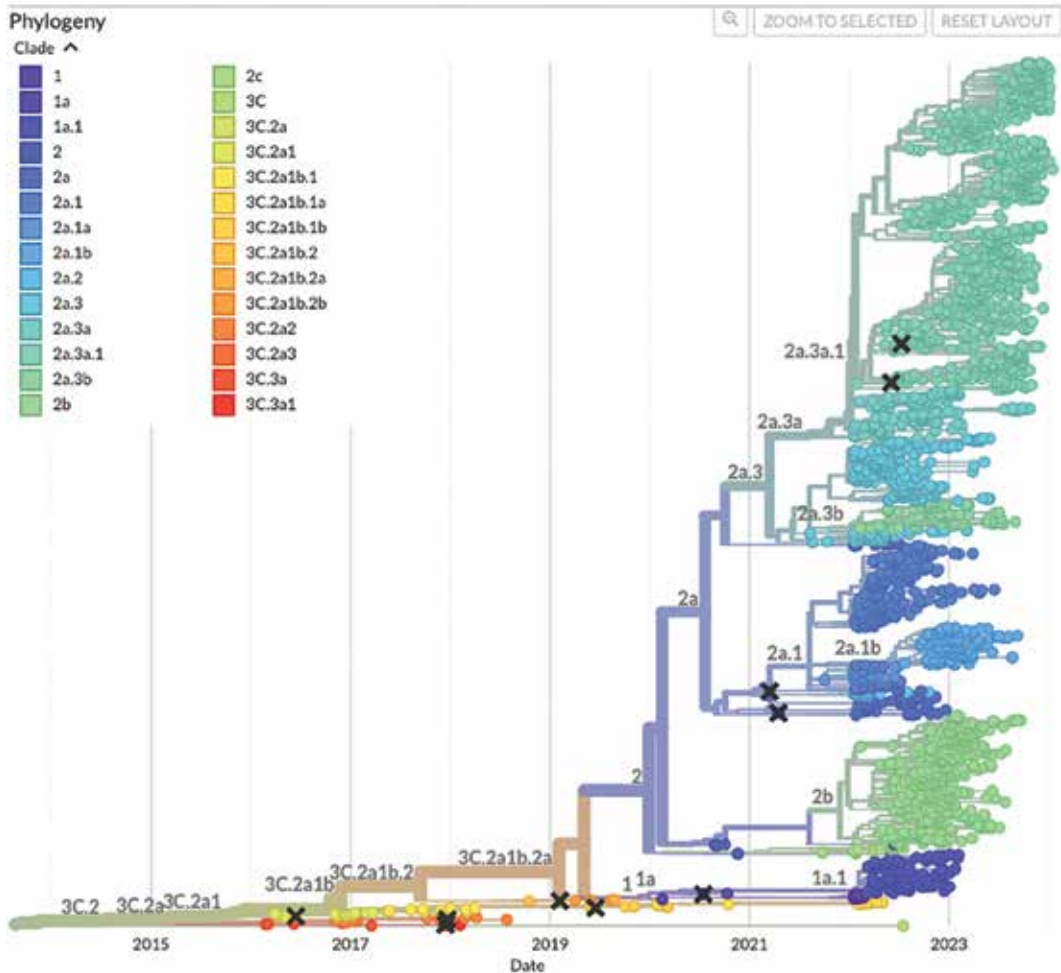
1. Grenfell, B.T.; Pybus, O.G.; Gog, J.R.; Wood, J.L.N.; Daly, J.M.; Mumford, J.A.; Holmes, E.C. Unifying the Epidemiological and Evolutionary Dynamics of Pathogens. *Science (1979)* **2004**, *303*, 327–332, doi:10.1126/SCIENCE.1090727/SUPPL\_FILE/GRENFELL.SOM.PDF.

2. Lam, T.; Hon, C.; laboratory, J.T.-C. reviews in clinical; 2010, undefined Use of Phylogenetics in the Molecular Epidemiology and Evolutionary Studies of Viral Infections. *Taylor & Francis* **2010**, *47*, 5–49, doi:10.3109/10408361003633318.

3. Holmes, E.; Dudas, G.; Rambaut, A.; KG Andersen The Evolution of Ebola Virus: Insights from the 2013–2016 Epidemic. *Nature* **2016**.

4. Gatherer, D.; Kohl, A. Zika Virus: A Previously Slow Pandemic Spreads Rapidly through the Americas. *Journal of General Virology* **2016**, *97*, 269–273, doi:10.1099/JGV.0.000381.

5. Johansson, M.A.; Powers, A.M.; Pesik, N.; Cohen, N.J.; Erin Staples, J. Nowcasting the Spread of Chikungunya Virus in the Americas. *PLoS One* **2014**, *9*, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0104915.



**Figura 2.** Reconstrucción filodinámica del virus de Influenza A H3N2. Se muestra una reconstrucción con la herramienta Nextstrain donde se observa la expansión del clado 2a.3a.1 en los años 2022 y 2023.

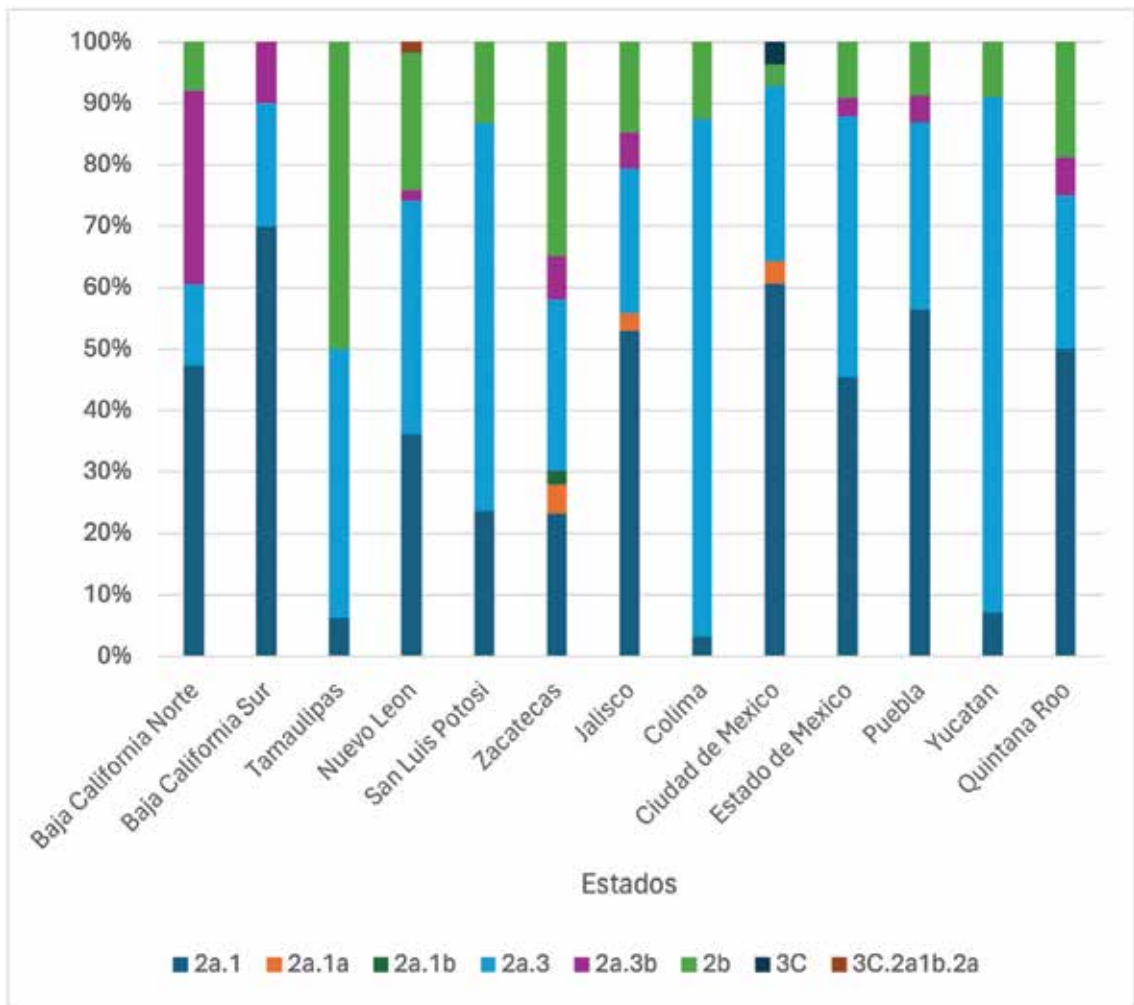
6. Shu, Y.; McCauley, J. GISAID: Global Initiative on Sharing All Influenza Data – from Vision to Reality. *Eurosurveillance* **2017**, *22*, 1, doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494.

7. Aksamentov, I.; Roemer, C.; Hodcroft, E.B.; Neher, R.A. Nextclade: Clade Assignment, Mutation Calling and Quality Control for Viral Genomes. *J Open Source Softw* **2021**, *6*, 3773, doi:10.21105/JOSS.03773.

8. Schneider, A. de B.; Su, M.; Hinrichs, A.S.; Wang, J.; Amin, H.; Bell, J.; Wadford, D.A.; O’Toole, A.; Scher, E.; Perry, M.D.; et al. SARS-CoV-2 Lineage Assignments Using Phylogenetic Placement/USHER Are Superior to PangoleARN Machine Learning Method. *bioRxiv* **2023**, 2023.05.26.542489, doi:10.1101/2023.05.26.542489.

9. García-López, R.; Rivera-Gutiérrez, X.; Rosales-Rivera, M.; Zárate, S.; Muñoz-Medina, J.E.; Roche, B.; Herrera-Estrella, A.; Gómez-Gil, B.; Sanchez-Flores, A.; Taboada, B.; et al. SARS-CoV-2 BW Lineage, a Fast-Growing Omicron Variant from Southeast Mexico Bearing Relevant Escape Mutations. *Infection* **2023**, doi:10.1007/S15010-023-02034-7.

10. Taboada, B.; Zárate, S.; Ilsa, P.; Boukadida, C.; Vazquez-perez, J.A.; Muñoz-medina, J.E.; Ramírez-gonzález, J.E.; Comas-garcía, A.; Grajales-muñiz, C.; Rincón-rubio, A.; et al. Genetic Analysis of SARS-CoV-2 Variants in Mexico during the First Year of the COVID-19 Pandemic. *Viruses* **2021**, *13*, 2161, doi:10.3390/V13112161.



**Figura 3.** Distribución de linajes de influenza A H3N2 en muestras mexicanas. La figura muestra las diferencias en distribución de los linajes de influenza A/H3N3 en distintos estados de México.


11. Zárate, S.; Taboada, B.; Rosales-Rivera, M.; García-López, R.; Muñoz-Medina, J.E.; Sanchez-Flores, A.; Herrera-Estrella, A.; Gómez-Gil, B.; Mojica, N.S.; Salas-Lais, A.G.; et al. Omicron-BA.1 Dispersion Rates in Mexico Varied According to the Regional Epidemic Patterns and the Diversity of Local Delta Subvariants. *Viruses* **2023**, *15*, 243, doi:10.3390/V15010243.

12. Taboada, B.; Zárate, S.; García-López, R.; Muñoz-Medina, J.E.; Sanchez-Flores, A.; Herrera-Estrella, A.; Boukadida, C.; Gómez-Gil, B.; Mojica, N.S.; Rosales-Rivera, M.; et al. Dominance of Three Sublineages of the SARS-CoV-2 Delta Variant in Mexico. *Viruses* **2022**, *14*, 1165, doi:10.3390/V14061165.

13. Zárate, S.; Taboada, B.; Muñoz-Medina, J.E.; Iña, P.; Sanchez-Flores, A.; Boukadida, C.; Herrera-Estrella, A.; Selem Mojica, N.; Rosales-Rivera, M.; Gómez-Gil, B.; et al. The Alpha Variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 Failed to Become Dominant in Mexico. *Microbiol Spectr* **2022**, *10*, doi:10.1128/spectrum.02240-21.



# Silimarina, una alternativa con múltiples aplicaciones.

Hernández-Magaña N. L.<sup>1</sup>, Castañón-Arreola M.<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Licenciatura en Ciencias Genómicas, UACM,

<sup>2</sup> Posgrado en ciencias Genómicas, UACM.

 [mauricio.castanon@uacm.edu.mx](mailto:mauricio.castanon@uacm.edu.mx)

Tras la pandemia por COVID-19 los sistemas de salud y autoridades sanitarias se han concientizado más sobre la importancia de la vigilancia epidemiológica y la necesidad de tratamientos eficientes para tratar a las enfermedades infecciosas. La alta tasa de resistencia a los antimicrobianos ha encendido las alertas mundiales ante la falta de nuevos fármacos. La pandemia por COVID-19 posicionó al SARS-CoV-2 como el agente infeccioso que más muertes provocó durante los años 2020-2022, desplazando a *Mycobacterium tuberculosis*, agente etológico de la Tuberculosis a la segunda posición. La eficacia clínica de los antibióticos comúnmente utilizados está siendo amenazada por la aparición de patógenos resistentes a múltiples fármacos. Actualmente se presentan poco más de 700,000 muertes a causa de infecciones ocasionadas bacterias resistentes a los fármacos convencionales, sin embargo, de acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, se espera que para el año 2050 se presenten casi 10 millones de muertes a causa de bacterias resistentes a los fármacos.

Por lo tanto, existe un interés creciente en las plantas medicinales como fuente de agentes

antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, ya que los remedios herbales han mostrado ser eficientes y seguros para el tratamiento de algunos padecimientos.

A lo largo de la historia de la humanidad se han utilizado diversas plantas para tratar enfermedades y, actualmente, debido al surgimiento cada vez más frecuente de microorganismos resistentes y multiresistentes a los fármacos, así como al limitado descubrimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones provocadas por cepas resistentes, ha tomado interés el estudio de los extractos herbales utilizados históricamente en la herbolaria y medicina tradicional alternativa. Los flavonoides son un grupo de compuestos polifenólicos naturales que se encuentran comúnmente en las plantas y exhiben un espectro de actividades que afecta funciones celulares como la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. Además, presentan actividad antioxidante mediante la eliminación de radicales libres y/o quelantes de iones metálicos [1].

El cardo mariano ha sido utilizado como una hierba

medicinal desde el siglo IV D. C. La silimarina se extrae de *Sylibum marianum*, comúnmente conocido como cardo mariano. Esta es una planta herbácea comestible originaria del Mediterráneo que se da de forma anual o bianual, crece en Europa, norte de África, el medio oriente, Asia y América del norte [2, 3]. Se dice que la planta fue traída de Europa como planta de cultivo y con el tiempo se hizo silvestre, encontrándose hoy en día en terrenos baldíos, orillas de caminos, rastros, caminos rocosos y campos de pastoreo. Actualmente se distribuye por todo México, sin embargo, se encuentra mayoritariamente en la periferia de la Ciudad de México y en algunas partes de los estados de México e Hidalgo. La planta se caracteriza por medir hasta 2.5 metros, la planta tiene un tallo erguido, robusto y ramificado. Las hojas que tiene pueden llegar a medir hasta 30 cm de longitud. Las flores que tiene son de color púrpura y se agrupan de forma esférica parecidos a la alcachofa. Sus frutos negros presentan manchas blancuzcas, brillantes, con una corona que presenta pelos sedosos (Figura 1) [4].

Los extractos de la semilla del cardo mariano han sido utilizados desde hace más de 2000 años para tratar diversos trastornos hepáticos y problemas de la vesícula biliar, también protege al hígado contra envenenamiento ya sea por toxinas químicas y ambientales, así como, para tratar las mordeduras por serpiente, picaduras de insectos, envenenamiento por hongos y daños ocasionados por el consumo de alcohol [5]. Sin embargo, con el tiempo han ido investigando sus diversas funciones y aplicaciones tanto en humanos como en animales.

La silimarina (SM) es el principal compuesto activo del extracto estandarizado de la semilla del cardo mariano, es una combinación de siete flavonolignanos (entre el 65-80%) y una fracción químicamente indefinida, compuesta en su mayoría de compuestos polifenólicos [2]. Los componentes activos del extracto de SM son la silibinina A, silibinina B, isosilibinina A, isosilibinina B, silicristina, y silidianina, siendo la silibinina (SB) el compuesto más abundante (alrededor del 70%) y al que se le atribuye la mayor actividad [6]. Se ha reportado que la SB puede actuar como inmunomodulador, antiinflamatorio y, en los últimos años se ha visto que puede ser antimicrobiano. Aunque el cardo mariano

se cultiva principalmente para la producción de suplementos alimenticios y medicamentos de venta libre, otras partes de la planta pueden servir para la producción de biomasa, la cual produce más energía que la alcachofa [7].

### Aplicaciones de la silimarina

La SM posee una gran diversidad de actividades farmacológicas, y los compuestos que la componen tienen una estructura de benzo- $\gamma$ -pirona con al menos un grupo hidroxilo funcional, del que depende la eliminación de los radicales libres y su actividad antioxidante. Se ha demostrado que la SM puede proteger a órganos como el hígado, cerebro, corazón y otros órganos vitales del daño oxidativo al inducir la superóxido dismutasa, aumentando el contenido de glutatión celular e inhibiendo la peroxidación lipídica. Otro mecanismo antioxidante de la SM es mediante la quelación de iones metálicos [8-10]. También se ha descrito que tiene actividad como modulador de la vía de señalización por andrógenos, antidiabético a través de la sensibilización a la insulina, antifibrótico, antiinflamatorio e inmunomodulador [8]. Además, se ha descrito que la SM presenta actividades, anticancerígena al ser capaz de inhibir el crecimiento de células cancerosas en cáncer de próstata, cáncer de mama y el cáncer cérvico uterino [5, 11, 12].

La SM puede desactivar las señales proinflamatorias derivadas de la activación del factor nuclear- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), inhibiendo así la síntesis de citocinas proinflamatorias [13]. Además, puede inducir apoptosis a través de la modulación de la maquinaria apoptótica mitocondrial y los niveles citoplasmáticos de las proteínas Bax y Bcl-2, la liberación de citocromo c y la activación de las caspasas 3 y 9 [8]. La SM disminuye la inflamación de las vías respiratorias en alergias, dermatitis atópica, rinitis alérgica y tiene la capacidad de inhibir la proliferación de células T y la secreción de citoquinas proinflamatorias *in vitro* [14]. También se le han atribuido efectos antiartríticos, ya que tienen la capacidad de eliminar a los radicales libres que pueden estar actuando como agentes proinflamatorios [13].

La SM también se utiliza en animales

principalmente para tratar enfermedades hepáticas y proveer una protección contra fármacos que causan lesiones hepatotóxicas causadas por el tetracloruro de carbono, hongos, arsénico y paracetamol [15]. La SM tiene la capacidad de prevenir edemas, quemaduras solares en la piel y evita que las células sufran apoptosis inducida por la radiación ultravioleta, protegiendo contra el daño al DNA inducido por rayos UVB [16].

Se ha descrito que la SM tiene actividad neuroprotectora al proteger las neuronas dopaminérgicas contra la neurotoxicidad inducida por lipopolisacáridos (LPS) e inhibir la activación de la microglía. Se ha demostrado que la silibinina suprime la respuesta al LPS e inhibe de forma específica la activación de NF- $\kappa$ B mediante la supresión de la degradación del Inhibidor Kappa B (I $\kappa$ B), lo que impide la translocación de NF- $\kappa$ B al núcleo y el inicio de la transcripción de genes relacionada con la respuesta inflamatoria como COX-2, citocinas proinflamatorias, además de disminuir la producción de prostaglandina E2 [14, 17]. Recientemente se ha demostrado que la silimarina también puede funcionar como un agente antimicrobiano, antifúngico y antiviral.

### Actividad antimicrobiana

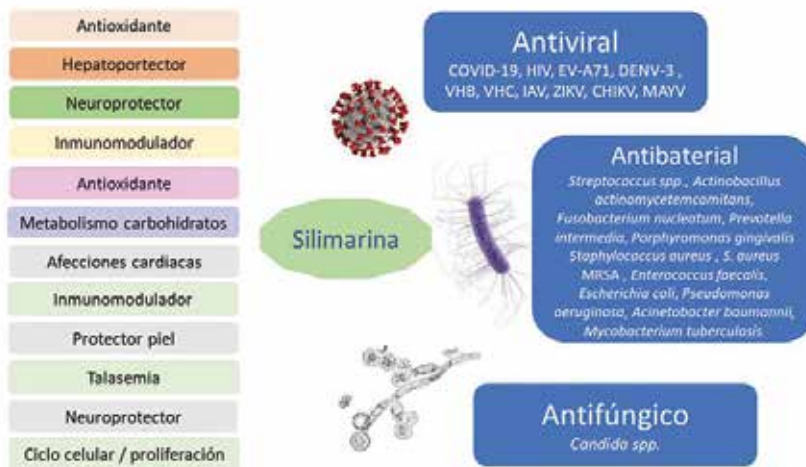
Aunque hay datos limitados sobre la actividad de la SM o sus componentes como agente microbicida, diversos estudios han evaluado su actividad tanto *in vitro* como en modelos animales. Un caso interesante es el uso de la silimarina como coadyuvante en el tratamiento de la tuberculosis, ya que el tratamiento convencional dura al menos seis meses y consiste en la administración de cuatro fármacos, dos de los cuales (isoniazida y rifampicina) inducen necrosis hepática. En algunos países asiáticos principalmente en China se administra la silimarina en conjunto con los medicamentos de primera línea para disminuir el riesgo de daño hepático al tratar la tuberculosis, ya que, se ha demostrado que la SM reduce de manera significativa las alteraciones bioquímicas en el hígado, además de que en modelos animales se ha demostrado que contribuye a reducir la carga bacilar, además de que tanto la SM como la SB pueden actuar de forma sinérgica y muestran mayor actividad antimicrobiana cuando

se combinan con los fármacos de primera línea para tratar la TB tanto es cepas sensibles como en cepas multirresistentes [18-20]. En otros estudios también se ha reportado un efecto sinérgico contra bacteria que ataca la cavidad oral como algunas especies de *Streptococcus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis* cuando se coadministra la SM con ampicilina y otros fármacos [21]. Aunque la actividad bactericida de la SM y la SB es en algunos casos controversial, varios estudios han demostrado que la SM puede inhibir el crecimiento de bacterias Gram-positivas a concentraciones de entre 60-120  $\mu$ g/ml [22]. En ensayos *in vitro* se ha visto que los extractos de SM obtenido en etanol son efectivos contra bacterias Gram-negativas como *Staphylococcus aureus* (100  $\mu$ g/ml), *S. aureus MRSA* (100  $\mu$ g/ml), *Enterococcus faecalis* (400  $\mu$ g/ml), *Escherichia coli* (25  $\mu$ g/ml), *Pseudomonas aeruginosa* (50  $\mu$ g/ml) y *Acinetobacter baumannii* (100  $\mu$ g/ml). Mientras que en otro estudio se describió que la silibinina presenta una MIC significativamente menor a la observada con la SM, mientras que el efecto contra *P. aeruginosa* fue antagónico cuando se coadministro con imipenem y gentamicina [23].

Otra característica importante de la SM es que a dosis bajas puede reducir la viabilidad de las biopelículas, así como la capacidad de adherencia de las bacterias y por ende, la formación de biopelículas [22], además de presentarse como una alternativa viable para el tratamiento de bacterias resistentes y mutirresistentes a los fármacos convencionales, tanto por su acción directa como por su efecto sinérgico con algunos antibióticos [19, 24]. La SM también ha mostrado tener actividad antimicótica contra especies de *Candida spp.*, aunque a mayores concentraciones (400  $\mu$ g/ml) y, en otros casos un efecto antagónico cuando se combina con nistatina [23].

### Actividad antiviral

Las infecciones virales representan otro importante problema de salud, debido a la fácil propagación de algunas de ellas y la falta de vacunas para su prevención, así como de tratamientos específicos. En ensayos *in vitro* se ha demostrado que la



Potenciales aplicaciones terapéuticas de la SM.

SM tiene actividad antiviral, ejerce actividad extracelular viricida directa contra el Enterovirus 71 (EV-A71) y el virus del dengue (DENV-3), además de inhibir la unión y entrada del virus a las células Vero. Además, la SM tiene efecto antiviral contra los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). La SM inhibe la infección por el VHC, cuando es administrada como pretratamiento y en la postrinfección, además de reducir la patología gracias a su efecto hepatoprotector, su actividad antiinflamatoria y como antioxidante, contribuyendo positivamente en el curso de la enfermedad en algunos pacientes [25, 26]. Tanto la SB A como la SB B inhiben la replicación viral actuando sobre la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp). La SM también ha mostrado ser un buen agente anti-influenza (IAV), actuando sobre la síntesis tardía de RNA, y de forma dosis dependiente en la inhibición de procesos fisiológicos relacionados con la replicación de este virus. De forma similar se ha descrito una importante actividad viricida de la SM contra del virus Zika (ZIKV), actuando en diferentes fases de la infección [27]. La SM reduce el efecto citopático de la infección provocada por el virus Chikunguña (CHIKV), actuando después de la fase de entrada del virus. De forma dosis dependiente, la SM inhibe la proliferación de células T y la producción de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-12 en PBMC de sujetos infectados con VHC, favoreciendo los efectos antivirales durante la infección [28]. La

actividad antioxidante de la SM también contribuye a la actividad antiviral, como se ha visto en ensayo de infección con el virus Mayaro (MAYV), en donde la reducción del estrés oxidativo de las células disminuye la replicación viral [25].

En pacientes con HIV crónicos, el tratamiento con SM disminuye la expresión de marcadores de activación y agotamiento en las células T CD4+ y CD8+, y provoca una amplia actividad antiinflamatoria e inmunorreguladora en las células inmunitarias humanas primarias, disminuyendo el número de linfocitos T CD4+ que expresan los correceptores que utiliza el HIV para infectar las células, además de que la SM inhibe la infección de las células en la fase de adsorción del virus [25, 27]. La SM ha mostrado que posee actividad antiviral contra varios virus, afectando distintas etapas del ciclo viral.

Dada su actividad microbicida y sus efectos antioxidantes, hepatoprotector e inmunomoduladores, la SM se presenta como es alternativas farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad, haciendo más efectivos y menos tóxico algunos tratamientos. La silimarina tiene efectos no tóxicos a concentraciones bajas del tratamiento, sin embargo, a concentraciones altas este extracto puede llegar a ser tóxico para las células en las que se estaba haciendo esta investigación. Aunque en

la clínica se ha visto que este extracto no es tóxico y los efectos secundarios pueden ser pocos o nulos, algunas de las dosis que han mostrado actividad microbiana *in vitro*, son mayores a las que están autorizadas para su uso en humanos. Además, aún quedan muchos aspectos por estudiar, como el dilucidar el mecanismo de acción de estos flavolignanós, así como mejorar la solubilidad del fármaco, su absorción y biodisponibilidad.

## Referencias bibliográficas

1. Kumar, S. and A.K. Pandey, *Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview*. ScientificWorldJournal, 2013. **2013**: p. 162750.
2. Ghosh. *SILYMARIN-AREVIEWON THEPHARMACODYNAMICS AND BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT APPROACHES*. 2010.
3. Luper, S., *A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1*. Altern Med Rev, 1998. **3**(6): p. 410-21.
4. Chambers, C.S., et al., *The silymarin composition... and why does it matter???* Food Res Int, 2017. **100**(Pt 3): p. 339-353.
5. Ramasamy, K. and R. Agarwal, *Multitargeted therapy of cancer by silymarin*. Cancer Lett, 2008. **269**(2): p. 352-62.
6. Loguercio, C. and D. Festi, *Silybin and the liver: from basic research to clinical practice*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(18): p. 2288-301.
7. Surai, P.F., *Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives*. Antioxidants (Basel), 2015. **4**(1): p. 204-47.
8. Wadhwa, K., et al., *Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin*. Molecules, 2022. **27**(16).
9. Aziz, M., et al., *Biochemical profile of milk thistle (Silybum Marianum L.) with special reference to silymarin content*. Food Sci Nutr, 2021. **9**(1): p. 244-250.
10. Soleimani, V., et al., *Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review*. Phytother Res, 2019. **33**(6): p. 1627-1638.
11. Delmas, D., et al., *Silymarin and Cancer: A Dual Strategy in Both in Chemoprevention and Chemosensitivity*. Molecules, 2020. **25**(9).
12. Emadi, S.A., et al., *A review of therapeutic potentials of milk thistle (Silybum marianum L.) and its main constituent, silymarin, on cancer, and their related patents*. Iran J Basic Med Sci, 2022. **25**(10): p. 1166-1176.
13. Lovelace, E.S., et al., *Silymarin Suppresses Cellular Inflammation By Inducing Reparative Stress Signaling*. J Nat Prod, 2015. **78**(8): p. 1990-2000.
14. Gharagozloo, M., et al., *Immunosuppressive effect of silymarin on mitogen-activated protein kinase signalling pathway: the impact on T cell proliferation and cytokine production*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2013. **113**(3): p. 209-14.
15. Radko, L. and W. Cybulski, *Application of silymarin in human and animal medicine*. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, 2007. **1**(1): p. 22-26.
16. Sharma, R.R., A. Deep, and S.T. Abdullah, *Herbal products as skincare therapeutic agents against ultraviolet radiation-induced skin disorders*. J Ayurveda Integr Med, 2022. **13**(1): p. 100500.
17. Kim, S.H., et al., *Silymarin Prevents Restraint Stress-Induced Acute Liver Injury by Ameliorating Oxidative Stress and Reducing Inflammatory Response*. Molecules, 2016. **21**(4): p. 443.
18. Jahan, S., et al., *The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits*. J Pak Med Assoc, 2015. **65**(6): p. 620-2.
19. Rodriguez-Flores, E.M., et al., *A significant therapeutic effect of silymarin administered alone, or in combination with chemotherapy, in experimental pulmonary tuberculosis caused by drug-sensitive or drug-resistant strains: In vitro and in vivo studies*. PLoS One, 2019. **14**(5): p. e0217457.
20. Goh, Z.H., J.K. Tee, and H.K. Ho, *An Evaluation of the In Vitro Roles and Mechanisms of Silibinin in Reducing Pyrazinamide- and Isoniazid-Induced Hepatocellular Damage*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(10).
21. Lee, Y.S., K.A. Jang, and J.D. Cha, *Synergistic antibacterial effect between silibinin and antibiotics in oral bacteria*. J Biomed Biotechnol, 2012. **2012**: p. 618081.
22. Evren, E. and E. Yurtcu, *In vitro effects on biofilm viability and antibacterial and antiadherent activities of silymarin*. Folia Microbiol (Praha), 2015. **60**(4): p. 351-6.
23. de Oliveira, D.R., et al., *In vitro antimicrobial and modulatory activity of the natural products silymarin and silibinin*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 292797.
24. El-Sapagh, S., et al., *Effects of Silybum marianum L. Seed Extracts on Multi Drug Resistant (MDR) Bacteria*. Molecules, 2023. **29**(1).
25. Liu, C.H., et al., *Antiviral Activities of Silymarin and Derivatives*. Molecules, 2019. **24**(8).
26. Lalani, S.S., M.I. Anasir, and C.L. Poh, *Antiviral activity of silymarin in comparison with baicalin against EV-A71*. BMC Complement Med Ther, 2020. **20**(1): p. 97.
27. da Silva, T.F., et al., *Antiviral effect of silymarin against Zika virus in vitro*. Acta Trop, 2020. **211**: p. 105613.
28. Polyak, S.J., et al., *Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin*. Gastroenterology, 2007. **132**(5): p. 1925-36.





# Los problemas de salud mental, el lado oscuro del síndrome Post-COVID

**José Luis Maldonado García<sup>1</sup>, Lissette Haydee García Mena<sup>1</sup>, Samantha Alvarez Herrera<sup>2</sup>, Gilberto Pérez Sánchez<sup>2</sup>, Luis Enrique Becerril Villanueva<sup>2</sup>, Lenin Pavón Romero<sup>2\*</sup>** 

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, UNAM. <sup>2</sup>Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

 [lkuriaki@gmail.com](mailto:lkuriaki@gmail.com)

El síndrome post-COVID-19 se define como la persistencia de signos y síntomas clínicos que aparecen durante o después de padecer COVID-19, y que permanecen más de 12 semanas sin estar asociados a un padecimiento concomitante, como un problema cardíaco o renal preexistente. Los síntomas asociados son heterogéneos y se presentan como brotes o fluctuaciones; en algunos casos su aparición es independiente de la gravedad de la infección y se estima que se presentan aproximadamente en un 10 al 36% de los supervivientes al COVID-19. Los síntomas más frecuentes son: fatiga que empeora después de hacer esfuerzo físico o mental, fiebre, dificultad para respirar y tos. Mientras que los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes son cefalea, deterioro cognitivo, alteraciones del gusto y olfato, depresión, trastornos de ansiedad e insomnio.

Algunos estudios sugieren que al menos 1 de cada 5 pacientes puede desarrollar problemas neuropsiquiátricos durante los primeros 90 días después de la infección. Uno de los primeros estudios sobre este fenómeno fue el realizado en Wuhan y se publicó en el *Journal of the American Medical Association*, en el cual se describió que 36% de los pacientes desarrollaron diferentes grados de trastornos neurológicos posterior a la infección por SARS-CoV-2. En el mismo sentido, la revista *Brain* publicó un estudio realizado por la Universidad de Oxford en el que se describieron trastornos neurológicos durante el periodo de hospitalización y después del egreso hospitalario. Esto también se reafirma por un estudio retrospectivo publicado en la revista *Lancet* en 2020, en el cual se evaluaron a 62,354 pacientes con COVID-19 en Estados Unidos, en el que se demostró que existe una

relación entre las secuelas neuropsiquiátricas y la infección.

Durante el pico de la pandemia de SARS-CoV-2 se estimó que el síndrome post-COVID iba a estar caracterizado por un incremento en los casos de depresión y ansiedad, sin embargo, en otro estudio retrospectivo también publicado en la revista Lancet en 2022 se observó en una cohorte de 1 487 712 pacientes que sufrieron COVID-19 que el riesgo de desarrollar problemas de salud mental como ansiedad y depresión disminuía paulatinamente hacia los 6 meses posteriores a la infección, mientras que el riesgo para desarrollar problemas como la niebla mental (*brain fog*, en inglés), demencia, deterioro cognitivo, psicosis o epilepsia fue incrementando conforme el seguimiento se acercó a los 2 años.

Ante este escenario, es pertinente preguntarse cuál es el origen de los problemas neuropsiquiátricos presentes en el síndrome post-COVID. Aunque pareciese paradójico, de primera instancia, no es necesario tener una infección en cerebro para desarrollar estos trastornos neuropsiquiátricos, ya que estos pueden ser ocasionados por una respuesta inflamatoria crónica que puede, entre otros efectos, modificar la permeabilidad funcional de la barrera hematoencefálica (una barrera celular semipermeable que envuelve al cerebro y la médula espinal, y regula el paso de moléculas al cerebro), la cual es muy sensible a los cambios inflamatorios periféricos. Por otra parte, moléculas inflamatorias como el IFN- $\gamma$ , la IL-1 $\beta$ , IL-6 y el TNF- $\alpha$  inducen cambios metabólicos en el cerebro y en la periferia, como la inhibición de la tetrahidrobiopterina, que es un cofactor esencial para la síntesis de dopamina, y que al inhibirse disminuye la concentración de dopamina, que es un neurotransmisor esencial para la conducta motora, la emotividad y la afectividad, así como en la comunicación neuroendócrina. Otro cambio metabólico es la activación de la indolamina 2,3-dioxigenasa en leucocitos y microglía que tiene como consecuencia la disminución de serotonina, que es importante para la regulación del estado de ánimo, las emociones, el apetito y la digestión, y como consecuencia hay un aumento en la síntesis kinureninas, moléculas que tienen efectos tóxicos en las neuronas cuando aumentan su concentración. En su conjunto, estos cambios en

los niveles de neurotransmisores desencadenan cambios de comportamiento, ansiedad, aplanamiento emocional, cambios del estado de ánimo, entre otros síntomas psiquiátricos en la población susceptible como depresión y ansiedad. Una de las complicaciones que ha llamado la atención recientemente es la niebla mental, que se caracteriza por presentar síntomas como pérdida de memoria, dificultad para encontrar palabras, problemas de atención, abrumarse por tareas simples, alteración del lenguaje receptivo, dificultad con la función ejecutiva, insomnio, migraña, síntomas neuropáticos, entre otros. Resulta interesante que muchos de los pacientes que han cursado con la niebla mental post-COVID nunca han padecido algún ictus o infarto cerebrovascular, ni infecciones en el cerebro, tampoco han sufrido convulsiones ni cursaron con problemas neurológicos durante la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, desarrollan deterioro cognitivo, presentando algunos de los síntomas antes descritos. De acuerdo a diversos especialistas, en algunos pacientes estos problemas se pueden presentar secundaria a una complicación vascular que cause un infarto cerebral y de esta forma se puede explicar el desarrollo del déficit neurológico. Sin embargo, hay un grupo significativo de pacientes que desarrollan niebla mental con síntomas desproporcionados respecto al cuadro de COVID-19, es decir, desarrollan complicaciones significativas pese a haber cursado con un cuadro leve de la infección y no presentan lesiones cerebrales evidentes por estudios de imagen. Esto ha llevado a proponer que un mecanismo adicional para el desarrollo de la niebla mental es una sobreactivación del sistema inmunológico, y como mencionamos anteriormente, la respuesta inflamatoria es responsable de causar la disminución de neurotransmisores como dopamina y serotonina, así como de desencadenar la muerte de neuronas cuando la inflamación se presenta de forma crónica en el cerebro.

Uno de los fenómenos que se investigan actualmente, porque se especula que es responsable de los efectos psiquiátricos post-COVID, es la inflamación residual en pacientes supervivientes al COVID-19 que puede ser causada por la persistencia del virus o por cambios hematopoyéticos inducidos por la infección como los que se presentan en

la hemopoyesis de emergencia secundaria a la infección viral. Una población celular que se ha investigado son los linfocitos T extenuados (PD-1<sup>+</sup>, FOXP3<sup>+</sup>) que son altamente reactivos. Los linfocitos T son células de la respuesta inmune adaptativa y se pueden clasificar como cooperadores o CD4<sup>+</sup> y citotóxicos o CD8<sup>+</sup>. Los linfocitos cooperadores liberan citocinas que son moléculas que tienen la función de coordinar la respuesta inmune, es decir, son los directores de la orquesta. Mientras que los linfocitos citotóxicos cumplen con la función de eliminar a las células infectadas y también a las células tumorales. En este caso, tras la infección por SARS-CoV-2 se ha observado que hay cambios en la médula ósea, sitio donde se originan los glóbulos rojos y glóbulos blancos, en los cuales se ha descrito que las poblaciones de linfocitos T que se generan presentan alteraciones que se pueden identificar a través de la expresión de marcadores como PD-1<sup>+</sup> y FOXP3<sup>+</sup> que indican que la célula se encuentra extenuada o agotada, en otras palabras, los linfocitos presentan deficiencias para cumplir con sus funciones porque “están cansados” y sólo generan moléculas inflamatorias que repercuten en la sintomatología de los pacientes.

De igual modo, otra fuente de inflamación es la presencia de daño en tejidos de órganos como el corazón, endotelio, riñón o pulmón, el cual puede verse exacerbado en pacientes con problemas de coagulación posterior a la infección. En estos casos, la infección puede ser responsable del daño al órgano, pero también puede empeorar la una condición de daño preexistente, por ejemplo, en un paciente con problemas renales puede empeorar el funcionamiento de los riñones posterior a la infección. Adicionalmente, el daño a los órganos puede verse exacerbado por los problemas de coagulación que algunos pacientes desarrollan posterior a la infección. En estos casos los pacientes son más susceptibles a formar coágulos, los cuales pueden causar trombosis, en otras palabras, un coágulo formado termina obstruyendo un vaso sanguíneo e interrumpe el flujo de sangre, causando un infarto en el órgano. De acuerdo con un estudio publicado en la revista BMJ, padecer COVID-19 incrementa el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda donde los coágulos obstruyen un vaso en la pierna, así como tromboembolia pulmonar en la cual los coágulos

obstruyen algún vaso pulmonar, y de ictus o infarto cerebral.

Recientemente se ha señalado que problemas endocrinológicos como el hipocortisolismo secundario al daño a la hipófisis o a la glándula suprarrenal puede estar involucrado en el desarrollo de complicaciones psiquiátricas. El cortisol es una hormona esencial que regula la respuesta al estrés y la respuesta inflamatoria. En el hipocortisolismo, los pacientes presentan niveles bajos de cortisol, lo cual tiene como consecuencia que ante la activación de la respuesta inflamatoria ésta no disminuya y de esta forma se genera un proceso de inflamación crónica. Cabe destacar que tanto el déficit de cortisol, así como su incremento tienen efectos deletéreos en la salud.

Un mecanismo adicional de daño que podría estar involucrado en el origen de los cambios neuropsiquiátricos es la formación de auto-anticuerpos inducidos por la infección por SARS-CoV-2, resultado de los mecanismos de evasión del virus, que son las herramientas a través de las cuales el virus se defiende de la respuesta inmunológica del paciente. Los anticuerpos son proteínas que se encuentran en circulación y se generan posterior a una infección para neutralizar la infección y bloquear la propagación de virus. En algunos casos, los anticuerpos dirigidos contra proteínas del virus pueden aparecer al reconocer de forma cruzada a proteínas propias expresadas en neuronas y causar una sobre estimulación. Adicionalmente, en procesos inflamatorios exacerbados como en el COVID-19, se pueden activar clonas de células B autorreactivas, es decir, poblaciones de linfocitos B que generan anticuerpos contra algún componente corporal y de esta forma se pueden desencadenar enfermedades autoinmunes que pueden afectar al cerebro. En la literatura médica existen algunos reportes de condiciones similares de problemas neuropsiquiátricos inducidos por auto-anticuerpos como la encefalitis autoinmune, sin embargo, debido a la diversidad de las proteínas neuronales contra las que van dirigidas los auto-anticuerpos los síntomas suelen diferir mucho, pero suele presentarse deterioro cognitivo, crisis psicóticas, convulsiones, movimientos anormales y síntomas psiquiátricos como irritabilidad, depresión y alucinaciones.

Un antecedente de importancia es el brote de SARS-CoV que afectó a China en el 2002, donde se observó que los pacientes a pesar de presentar una mejoría física después de la infección tuvieron una alta morbilidad psiquiátrica con presencia de fatiga crónica que persistió hasta al menos 4 años después del brote. Debemos de destacar que los trabajadores de la salud de primera línea que atendieron este brote mostraron niveles de estrés, depresión, ansiedad y síntomas de estrés postraumáticos aún más altos que los sobrevivientes a la infección.

De acuerdo con un reporte de la Organización Mundial de la Salud, la salud mental en varios países se ha visto afectada significativamente, presentándose no solo problemas psiquiátricos, sino que también un aumento en el consumo de bebidas alcohólicas y abuso de sustancias, como resultado de los cambios sociales derivados de la pandemia.

Por todo lo anterior, es importante generar estrategias eficientes en materia de salud pública para mitigar este problema. De modo tal que debemos de reconocer que uno de los estragos que ha dejado el COVID-19 es la pandemia de salud mental que se ha agudizado en los últimos meses, por lo que es necesario seguir investigando para comprender la etiopatogenia de las complicaciones post-COVID y para desarrollar estrategias eficientes para prevención y tratamiento. Es importante señalar que si bien las vacunas nos protegen de desarrollar formas graves de la enfermedad, no nos hacen inmunes a la infección y mucho menos evitarán la aparición de las secuelas del COVID-19. Se ha reportado que el 10% de individuos infectados a pesar de estar vacunados desarrollan complicaciones neuropsiquiátricas y que infecciones repetidas de COVID favorecen la aparición de cuadros de Long COVID. Por todo esto, se deben de reforzar las medidas de prevención ante la aparición de nuevas variantes y la disminución del interés por la vacunación en la población.

## Referencias bibliográficas

Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* (2020) 77:683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, Jayaseelan DL, Kumar G, Raftopoulos RE, Zambreaun L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* (2020) 143:3104–3120. doi:10.1093/brain/awaa240

Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry* (2020) 0366:1–11. doi:10.1016/S2215-0366(20)30462-4

Taquet M, Sillet R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, Harrison PJ. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry*. 2022 Oct;9(10):815-827.

Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol* (2019) 10:1696. doi:10.3389/fimmu.2019.01696

Hunter D, Jamet Z, Groc L. Autoimmunity and NMDA receptor in brain disorders: Where do we stand? *Neurobiol Dis* (2020) 147:105161. doi:10.1016/j.nbd.2020.105161

Mak IWC, Chu CM, Pan PC, Yiu MGC, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry* (2009) 31:318–326. doi:10.1016/j.genhospsych.2009.03.001

Kuehn BM. Global Mental Health Services Are Collapsing as Demand Grows. *JAMA* (2020) 324:1933. doi:10.1001/jama.2020.22085

World Health Organisation. The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services. (2020). Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/978924012455>

Ho FK, Pell JP. Thromboembolism and bleeding after covid-19. *BMJ*. 2022 Apr 6;377:o817





# Patógenos emergentes y reemergentes en la post-pandemia por COVID-19.

**Hernández-García Andrés C.<sup>1,2</sup>, Hernández De La Cruz Olga N.<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Laboratorio de Micología, Departamento de Bacteriología InDRE/DGE SSA

<sup>1</sup> Posgrado en Ciencias Genómicas. UACM

## Introducción

Desde sus inicios a finales de 2019, la pandemia por COVID-19 alarmó a los sistemas de salud y afectó todos los aspectos de la vida cotidiana de las personas y a nivel global. La pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 ha comenzado a preocupar a las autoridades de salud, ya que ha proporcionado un ambiente propicio para la aparición de enfermedades emergentes y reemergentes en la población general y en los pacientes con COVID-19, provocando coinfecciones en estos últimos. Este artículo describe algunas enfermedades infecciosas que han incrementado su incidencia a partir de la pandemia de COVID-19, así como los factores que pudieron haberlas propiciado, las cuáles pueden convertirse en serios desafíos médicos en un futuro.

## Enfermedades emergentes y reemergentes

A lo largo de la historia, las enfermedades infecciosas han impactado profundamente las civilizaciones humanas, siendo causa de altas tasas de morbilidad y mortalidad. En el último siglo, gracias a que se incrementó el conocimiento biológico de muchos

microorganismos infecciosos y sus mecanismos de contagio, se pudieron implementar medidas sanitarias en las poblaciones que ayudaron a disminuir la propagación de los patógenos y el número de personas infectadas. Además, se pudieron desarrollar medicamentos más precisos y efectivos para el cuidado de los pacientes y vacunas que han ayudado a prevenir casos de infección y/o su severidad. Además, se crearon diferentes organizaciones de salud especializadas en el tratamiento y erradicación de enfermedades infecciosas específicas, desde entonces se han encargado de liderar campañas para la erradicación de enfermedades y han contribuido con la institucionalización de las intervenciones en salud pública. Todos estos avances nos permitieron pensar que comenzábamos a ganar la batalla contra agentes infecciosos que históricamente habían causado tanto temor, como el virus de la viruela. Desafortunadamente, acompañadas de las actividades humanas, durante las últimas décadas han surgido nuevas enfermedades como el VIH y la COVID-19, y algunas otras como la

tuberculosis han resurgido con ímpetu. En la actualidad, las enfermedades infecciosas continúan posicionándose entre las principales causas de muerte a nivel mundial, principalmente en países con bajos ingresos, entre otras cosas, debido a la aparición de patógenos multirresistentes a fármacos, por lo que es muy probable que en un futuro el panorama se complique (<https://www.paho.org>).

Las enfermedades infecciosas emergentes (EIE) son aquellas producidas por un agente infeccioso que nunca antes había estado en contacto con el humano, o bien, que anteriormente sólo habían afectado a un grupo pequeño de personas en lugares aislados y comienzan a incrementar drásticamente su incidencia o su alcance geográfico. Algunos ejemplos de EIE son: la enfermedad de Lyme, COVID-19, Cyclosporiasis e infecciones por el hongo *Cryptococcus gattii*. Las enfermedades infecciosas reemergentes (EIR) son aquellas que en algún momento fueron un problema de salud pública que fue controlado exitosamente, pero tiempo después vuelven a aparecer un número significativo de casos nuevos, causando nuevamente problemas de salud importantes a nivel local o internacional. Ejemplos de EIR son: Ébola, Tuberculosis y Malaria multidrogaresistentes<sup>1</sup>.

La aparición EIE y EIR puede estar influenciada por múltiples factores, por ejemplo, mutaciones los agentes infecciosos que les brindan una mayor capacidad infecciosa, de transmisión o para evadir el sistema inmunológico del hospedero, cambios ecológicos, anomalías climáticas, cambios en el comportamiento demográfico humano, deficiencias en los sistemas de salud, así como la globalización y el crecimiento poblacional que facilitan un mayor número de contactos humano-patógenos y humano-humano. Por lo tanto, en los estudios sobre el origen de las EIE y EIR deben de considerar no solo factores biológicos, si no también aspectos históricos, antropológicos, sociales, políticos y económicos<sup>1</sup>.

En cuanto a la ruta de transmisión, la zoonosis (transmisión de un patógeno de animales domésticos o silvestres a humanos) es reconocida como la principal vía de aparición de nuevas enfermedades, ya que los animales pueden ser reservorios de patógenos con potencial

infeccioso humano. Cuando los humanos entran en contacto con animales infectados, los agentes infecciosos pueden cruzar la barrera interespecie y eventualmente infectarlos<sup>1,2</sup>. Por ejemplo, se tienen evidencias de que el VIH-1 fue transmitido de chimpancés a humanos<sup>3</sup>, y que los murciélagos al ser hospederos naturales del SARS-CoV, SARS-CoV-2 y el MERS-CoV pudieron probablemente transmitirlo al humano a través de hospederos intermediarios<sup>4,5</sup> o, como en el caso de la enfermedad de Lyme que es producida por bacterias del género *Borrelia spp.* las cuales son transmitidas al humano por garrapatas<sup>6</sup>.

### **La pandemia de COVID-19 y su relación con la aparición de brotes de enfermedades infecciosas**

La enfermedad COVID-19, producida por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), es en sí misma una EIE. Fue anunciada por primera vez el 31 de diciembre de 2019 en China, como una enfermedad causante de neumonía de etiología desconocida, cuando ya se contaban con 26 casos registrados y una persona fallecida. El 7 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) identificó al agente causal como un coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2, por su similitud con el SARS-CoV descubierto en 2003. Mas tarde, la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó a esta enfermedad COVID-19 y el 11 de marzo de 2020 fue declarada Pandemia. El primer caso de COVID-19 en México fue detectado el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México, dos meses después del primer diagnóstico ya se tenían registrados alrededor de 20,000 casos y casi 2000 defunciones. El SARS-CoV-2 es un virus capaz de infectar animales, incluidos los humanos. La transmisión entre humanos es por contacto directo a través de aerosoles cuando una persona tose o estornuda, o a través de fómites. Los síntomas pueden incluir afectaciones respiratorias y neurológicas, fatiga, fiebre, vómito, diarrea, linfopenia. Las personas con complicaciones fatales pueden desarrollar edema pulmonar, insuficiencia orgánica, neumonía grave, choque séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda<sup>7,8</sup>.

La enfermedad COVID-19 generó un gran número de muertes a nivel mundial. En México, y en muchos países del mundo, las cifras de contagios y hospitalizaciones por SARS-CoV-2 se incrementaron exponencialmente, superando en varias ocasiones la capacidad hospitalaria<sup>9</sup>. Gracias al enorme esfuerzo de la humanidad para controlar las infecciones y al desarrollo temprano de vacunas, las muertes han disminuido considerablemente. Sin embargo, la pandemia por COVID-19 ha comenzado a llamar la atención de los expertos en salud por otras razones, ya que ha generado condiciones propicias para el surgimiento, y resurgimiento, de nuevos brotes infecciosos por otros patógenos. Durante la Pandemia han surgido diferentes variantes del SARS-CoV-2, algunas de ellas con mayor capacidad de transmisión y/o evasión de la respuesta inmune, las cuáles siguen representando un potencial peligro para la población de riesgo<sup>10</sup>.

Durante la etapa más crítica de la pandemia por COVID-19, existieron interrupciones en muchos servicios de salud, los monitoreos y las campañas de vacunación de otras enfermedades infecciosas endémicas que se consideran bajo control disminuyeron al priorizar y centrar los recursos y personal médico a la atención de pacientes infectados con SARS-CoV-2. A pesar de que en la mayoría de los países se reanudaron las campañas de vacunación, y se reactivaron los servicios médicos de control y seguimiento de otras enfermedades, en algunos se están presentando brotes de enfermedades como sarampión y tuberculosis (<https://www.who.int/es/news>). Además, el incremento en el uso de fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, utilizados para el tratamiento de los pacientes con COVID-19, como los corticoides, ha aumentado el número de personas inmunosuprimidas, sumándose a aquellas que se inmunosuprimían como resultado de la infección por SARS-CoV-2. Esto favoreció que los pacientes con COVID-19 presentaran coinfecciones con otros microorganismos patógenos. El hacinamiento, la mala nutrición durante la pandemia y el incremento en la población en condiciones de pobreza, son actores que han favorecido el surgimiento de brotes de enfermedades infecciosas que se consideraban controladas<sup>11</sup>.

En la etapa en la que se buscaba un tratamiento adecuado para combatir el SARS CoV-2 y las vacunas se encontraban en desarrollo, las infecciones oportunistas se vieron favorecidas causando un estado crítico de salud en los pacientes con COVID-19. Durante esa etapa se observó un aumento en la aparición de casos de infecciones fúngicas, como la candidiasis y la aspergilosis, principalmente en los pacientes con COVID-19 severo o aquellos que presentaban además, algún grado de inmunocompromiso. En países como India, en pacientes recuperados o en recuperación de COVID-19 se reportó un aumento significativo de casos de mucormicosis u hongo negro, una infección rara pero grave. *Candida auris* es otro ejemplo de un patógeno que ha ganado atención en los últimos años y durante la pandemia por COVID-19.

### **Enfermedades reemergentes Post-COVID**

La viruela símica (Mpox) es una enfermedad zoonótica, es decir, que puede transmitirse entre animales y seres humanos. Fue identificada por primera vez en monos en 1958 (de ahí su nombre), y es causada por un virus perteneciente a la familia Poxviridae. Este agente infeccioso ha sido detectado en monos y roedores terrestres como ardillas, ratas y ratones, los cuáles pueden servir como reservorios naturales y vectores de transmisión. Los humanos pueden transmitir el virus a otros humanos a través de contacto directo con la piel infectada, erupciones exantemáticas, costras u otros fluidos biológicos, vía sexual, además, a través de fómites<sup>12</sup>.

El primer caso de viruela símica en humanos fue reportado en la República Democrática del Congo en 1970 en un bebé de 9 meses. Aunque los síntomas son semejantes a los de la viruela (fiebre, dolor de cabeza, dolores musculares, ganglios linfáticos inflamados, erupciones cutáneas que pueden desarrollarse en pústulas y costras), puede generar una amplia variedad de signos y síntomas clínicos. Algunas personas infectadas pueden presentar síntomas de mayor gravedad, como las mujeres embarazadas, niños, ancianos, personas con enfermedad avanzada de VIH y personas inmunodeprimidas y con comorbilidades, por lo que los pacientes pueden requerir de hospitalización

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>)<sup>13</sup>.

A diferencia de los brotes anteriores que se limitaban principalmente a regiones de África central y Occidental, en el año 2022 se produjo un brote mundial que ha sido motivo de preocupación y vigilancia por su aparición en países donde la enfermedad no es endémica. A inicios de mayo de 2022, la OMS recibió un informe de un caso de viruela simica en un paciente de Reino Unido el cuál había viajado a Nigeria. Para agosto de 2022, ya se habían registrado 4 muertes en países no endémicos (dos en España, una en Brasil y una en India). El brote se extendió rápidamente en las 6 regiones de la OMS y para abril de 2023 ya se han notificado alrededor de 87,000 casos y 112 muertes en 110 países (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>). Un dato interesante de este brote mundial fue que el 98% de las personas infectadas eran hombres homosexuales o bisexuales, y el 41% padecía infección por VIH<sup>14</sup>.

El-Qushayri, *et al.*<sup>15</sup>, describió 3 casos de infección por el virus del mono MPV (por sus siglas en inglés) en pacientes con COVID-19, con estancia hospitalaria de hasta 9 días. Los brotes en países no endémicos han llevado a esfuerzos para rastrear y aislar casos, comprender cómo se propaga la enfermedad y controlarla. Por el momento no existe una terapia específica para la Mpox, las principales sugerencias son cuidados de apoyo y manejo sintomático. Dado que el virus de la viruela humana es similar al virus de la viruela de mono, los medicamentos antivirales desarrollados para la viruela humana pueden usarse el tratamiento de Mpox<sup>14</sup>.

La mucormicosis es una infección causada por un grupo de hongos conocidos como mucormicetos que comprende los siguientes géneros: *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella* y *Absidia*. Estos hongos se encuentran comúnmente en el medio ambiente, especialmente en el suelo y la materia orgánica en descomposición como hojas y madera. La infección se desarrolla principalmente en personas inmunocomprometidas, o que hayan sufrido algún trauma. Cuando las esporas ingresan al cuerpo a través de la inhalación, ingestión de alimentos o agua contaminados, o

a través de una herida abierta en piel, el hongo puede invadir vasos sanguíneos, lo cual provoca trombosis y subsecuente necrosis de tejido, por esta característica ha sido acreedor del nombre enfermedad del “hongo negro”<sup>16</sup>. Los síntomas incluyen dolor y enrojecimiento alrededor de los ojos y nariz, fiebre, dolor de cabeza, tos, falta de aliento, vómitos de sangre y alteraciones en la conciencia. En casos graves, la infección puede conducir a la necrosis de tejidos y puede ser potencialmente mortal si no se trata. La mucormicosis no se considera contagiosa, es decir, no se transmite de persona a persona. El tratamiento efectivo suele incluir antifúngicos potentes y, en muchos casos, la cirugía para eliminar el tejido infectado.

La mucormicosis ha ganado atención recientemente, ya que durante la segunda oleada por COVID-19, en la India se incrementó el número de casos de esta infección fúngica oportunista en pacientes con COVID-19. Durante la pandemia por SARS-CoV-2, cerca del 5% de los pacientes requirieron ser atendidos dentro de las unidades de cuidados intensivos (UCI). Muchos de estos pacientes estaban inmunocomprometidos debido a la enfermedad, o al tratamiento con esteroides, tenían diabetes no controlada con elevados niveles de glucosa en sangre, baja oxigenación, por lo que el hongo pudo diseminarse con mayor facilidad en el sistema respiratorio de pacientes<sup>16,17</sup>. En nuestro país se registró un caso de mucormicosis de tipo rino-orbital-cerebral en una mujer de 24 años con neumonía atípica asociada a COVID-19, problemas de obesidad y severa cetoacidosis metabólica que, lamentablemente, perdió la vida por complicaciones de esta infección<sup>18</sup>.

El aumento en el número de casos de mucormicosis durante la pandemia ha planteado desafíos médicos adicionales, resaltando la necesidad de una mayor conciencia y vigilancia de infecciones oportunistas en pacientes con COVID-19, inmunocomprometidos, o con complicaciones críticas de salud como la diabetes. Otros patógenos fúngicos oportunistas que incrementaron su incidencia en pacientes tratados con corticosteroides fueron los del género *Aspergillus spp.* Diferentes especies de este género provocaron una enfermedad denominada aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19, que ocasiona neumonía severa en

pacientes inmunocomprometidos por VIH-SIDA, pacientes con trasplantes de médula ósea o que recibieron alguna terapia inmunosupresora<sup>19,20</sup>. En México se identificaron 14 casos en pacientes que se encontraban en las UCI, con una tasa de mortalidad del 83%. La especie principal causante de la infección por este hongo fue *Aspergillus fumigatus*<sup>21</sup>.

La influenza aviar tipo A (H5N1) es otra enfermedad que causa preocupación de salud pública, especialmente durante los meses de invierno y en situaciones de brotes epidémicos. Es causada por el virus de la influenza tipo A, el cuál puede tener una alta tasa de mutación y cambiar constantemente formando nuevas variantes de importancia epidemiológica. Es contagiosa, ya que puede transmitirse de persona a persona<sup>22</sup>.

Las infecciones por este virus pueden causar una enfermedad leve en vías aéreas superiores, o puede complicarse a neumonía, encefalitis, encefalopatía y llevar hasta la muerte. Los síntomas incluyen fiebre, tos, dolor de garganta, dolores musculares, fatiga, dolor de cabeza y, a veces, vómitos y diarrea. La similitud en los síntomas de COVID-19 e influenza complica el diagnóstico de estas enfermedades, por lo que en muchas ocasiones se tiene que hacer diagnóstico diferencial, especialmente para proporcionar un manejo y tratamiento más adecuado de los pacientes. De acuerdo con la OMS, desde 2003 hasta el último tercio 2023 se notificaron 882 casos de infección por el virus de la gripe A(H5N1), incluidas 461 muertes, en 23 países (OMS, 2023).

Durante la pandemia de COVID-19, las medidas adoptadas como el uso de mascarillas, el distanciamiento social y el lavado de manos, contribuyó de forma importante a disminuir los casos de influenza y otras infecciones respiratorias. Sin embargo, la influenza sigue generando preocupaciones importantes de salud pública que requieren de una vigilancia constante. La experiencia con la pandemia de COVID-19 ha demostrado la efectividad de ciertas medidas de salud pública que pueden aplicarse para controlar la influenza y otras infecciones respiratorias.



**Figura 1.** Pacientes con COVID-19 coinfectados con *C. auris*, identificados en diferentes países durante el periodo de 2020-2021. Algunos pacientes no presentaron una infección invasiva, sin embargo, otros desarrollaron candidemia. Tomado y modificado de [25].

*Candida auris* es un hongo levaduriforme oportunista que puede causar infecciones graves en humanos, especialmente en pacientes hospitalizados con sistemas inmunitarios débiles. Fue identificado por primera vez en el año 2009 en Japón y, desde entonces, se han reportado infecciones en varios países alrededor del mundo. Es un patógeno con potencial para generar una enfermedad reemergente y multirresistente, ya que una de sus características más preocupantes es su resistencia a desinfectantes comunes y a múltiples fármacos antifúngicos, lo que hace que las infecciones sean difíciles de tratar, cobrando gran importancia en el entorno hospitalario y en la salud pública. Debido a que la infección puede ocurrir en áreas superficiales tales como la piel y mucosas, es relativamente fácil su propagación en entornos hospitalarios<sup>23,24</sup>.

Durante la pandemia de COVID-19, se observó un aumento en los casos de *C. auris*. Esto se debió, en parte, a la alta tasa de ocupación de las UCI y el uso extensivo de catéteres y otros dispositivos invasivos en pacientes con COVID-19, aunados a los procedimientos quirúrgicos invasivos, lo que favoreció a la colonización de estas unidades por *C. auris* y la infección de los pacientes. Se han reportado infecciones por este microorganismo en pacientes con COVID-19, en países donde se presentaron brotes epidemiológicos (Figura 1)<sup>25</sup>. En México se presentaron dos brotes, uno en el estado de Nuevo León y otro en el estado de

Tabasco, provocados por *C. auris* de los clados IV y I, respectivamente. En el brote ocurrido en el norte del país se reportaron 6 casos de candidemia, los aislamientos de ambos brotes mostraron resistencia a fluconazol y en su mayoría fueron aislados de pacientes internados en las UCI para COVID-19<sup>26</sup>.

Las multirresistencia en bacterias es un problema creciente en la medicina moderna, particularmente en entornos hospitalarios. Estas cepas bacterianas se caracterizan por la adquisición de resistencia a varios tipos de antibióticos, ya sea por mutaciones genéticas o por adquisición genes de resistencia provenientes de otras bacterias, lo que las hace muy difíciles de tratar. Ejemplos de estas bacterias de interés médico son bacterias del grupo conocido como ESKAPE (cepas de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*). Las infecciones con estas cepas están asociadas con tasas altas de morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o con condiciones de salud preexistentes<sup>27</sup>.

Durante la pandemia, el desconocimiento y algunas malas prácticas profesionales provocaron un uso excesivo, y frecuentemente innecesario de algunos antibióticos para el tratamiento de pacientes con COVID-19. El uso excesivo de antibióticos para uso humano y de otros animales ha sido considerado como factor principal para la aparición de resistencia en los microorganismos. Se ha informado un aumento reciente en las infecciones por bacterias multirresistentes, en parte también por las dificultades para el control de infecciones, durante la Pandemia, en los entornos hospitalarios sobrecargados.

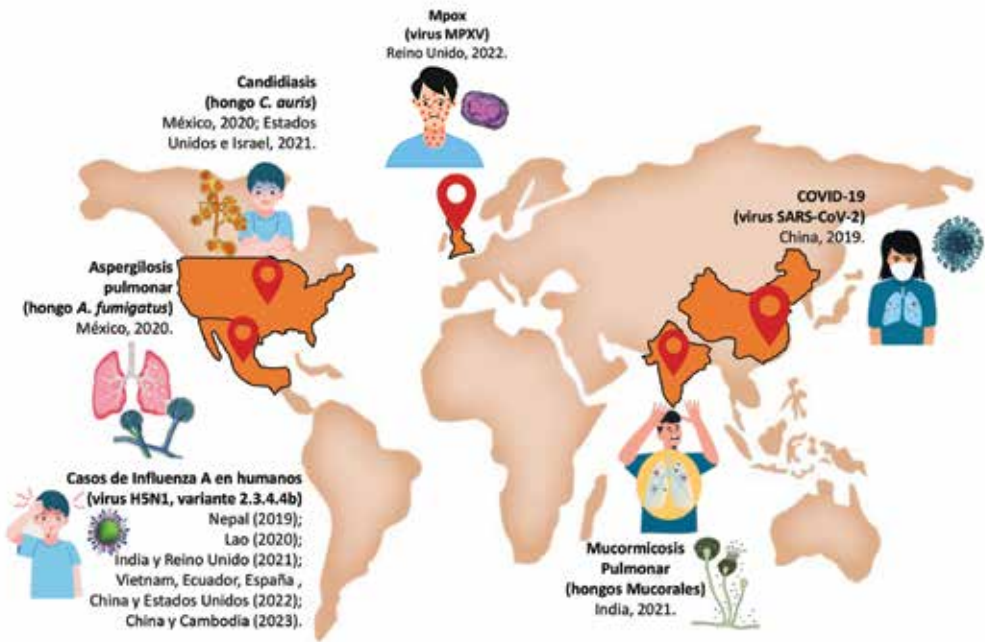
La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que ha afectado a la humanidad durante siglos y continúa siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial. Hasta la aparición del SARA-CoV-2, fue la principales causas de muerte por un solo agente infeccioso a nivel mundial, lugar que seguramente recuperará tras el uso extensivo de las vacunas contra COVID-19. La enfermedad se presenta principalmente en países en desarrollo. Es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, la cual afecta principalmente a los pulmones (tuberculosis

pulmonar), pero también puede afectar a otras partes del cuerpo (tuberculosis extrapulmonar). La enfermedad se transmite de persona a persona, a través de gotitas de saliva que expulsa un paciente con tuberculosis pulmonar activa cuando tose, estornuda o habla. Los síntomas incluyen tos persistente, fatiga, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, esputo con sangre, dolor en el pecho y dificultad para respirar. El tratamiento de la Tuberculosis es especialmente prolongado (generalmente 6 meses), lo que favorece la aparición de cepas, resistentes, multirresistentes (MDR) y, en algunos casos extremadamente resistentes (XDR) o, como se ha reportado en algunas cepas asiladas en la India, totalmente resistentes.

La pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto negativo en los programas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en todo el mundo. La falta de seguimiento en el tratamiento de los pacientes y la no detección de nuevos casos significa un retroceso en las estrategias globales de control de la enfermedad, por lo que, tras una disminución engañosa en el número de casos nuevos durante el periodo 2020-2022 debido al subregistro que se dio como consecuencia de concentrar la atención médica a la atención de la pandemia, en los próximos años se espera un repunte de los casos<sup>28,29</sup>.

La ecología y etiología de las EIE y EIR es muy compleja, requiere de una respuesta interdisciplinaria que incluya la prevención, la vigilancia e investigación continua, para reducir su impacto antes de convertirse en nuevas pandemias. Las investigaciones sociales y científicas han permitido incrementar nuestro conocimiento sobre los diversos contextos sociales, económicos y ambientales específicos que promueven la interacción entre patógenos, vectores y hospederos, y sobre los mecanismos de infección, virulencia y patogénesis de los microorganismos con potencial para generar EIE y EIR. Sin embargo, muchos de ellos aún siguen siendo desconocidos o no se comprenden completamente.

La comprensión de las características moleculares y genómicas de los patógenos emergentes y reemergentes puede ayudar a diseñar nuevos métodos terapéuticos específicos que ayuden



**Figura 2. Brotes significativos de EIR durante la Pandemia COVID-19.** Brotes de infecciones registradas en el mundo tras la pandemia de COVID-19. *Candida auris*<sup>30,31</sup>, aspergilosis pulmonar<sup>21</sup>, Mpox<sup>32</sup>, Mucormicosis<sup>33</sup>, COVID-19<sup>34</sup>, Influenza ([www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/h5n1-technical-report.htm#ref11](http://www.cdc.gov/flu/avianflu/spotlights/2022-2023/h5n1-technical-report.htm#ref11))

minimizar su incidencia en el mundo. Es necesario seguir trabajando en el diseño de medicamentos e implementación a corto plazo de estrategias específicas, rápidas y efectivas para enfrentar la aparición de la próxima EIE o EIR. Los avances tecnológicos han mejorado la capacidad de diagnóstico y una respuesta oportuna para el desarrollo de vacunas. Los métodos moleculares tales como la PCR específica, la secuenciación del DNA y la identificación proteómica realizada por la espectrometría de masas han ayudado a la identificación y clasificación de los patógenos con mayor rapidez y especificidad, en comparación con los métodos tradicionales de cultivo, morfológicos y bioquímicos.

Si bien es cierto que la pandemia COVID-19 acentuó las condiciones necesarias para la aparición de nuevos brotes infecciosos, también nos recordó el enorme valor que tiene el respeto por la naturaleza, la importancia de la prevención de enfermedades

a través de vacunas, la necesidad de políticas robustas de control de infecciones para prevenir la propagación de patógenos, y la promoción de la conciencia social sobre los programas de salud pública para la prevención y control de enfermedades.

### Referencias bibliográficas

1. da Silva MAD, Skotnes-Brown J. *Emerging Infectious Diseases and Disease Emergence: critical, ontological and epistemological approaches*. *Isis* 2023; **114**(Suppl 1): S26-S49.
2. Wang WH, Thitithyanonot A, Urbina AN, Wang SF. Emerging and Re-Emerging Diseases. *Pathogens* 2021; **10**(7).
3. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; **1**(1): a006841.
4. Hossain MG, Javed A, Akter S, Saha S. SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; **54**(2): 175-81.
5. Tang G, Liu Z, Chen D. Human coronaviruses: Origin, host and

- receptor. *J Clin Virol* 2022; **155**: 105246.
6. Tilly K, Rosa PA, Stewart PE. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin North Am* 2008; **22**(2): 217-34, v.
  7. Suarez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesus E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp (Barc)* 2020; **220**(8): 463-71.
  8. Dehghani A, Zokaei E, Kahani SM, et al. The potential impact of Covid-19 on CNS and psychiatric sequels. *Asian J Psychiatr* 2022; **72**: 103097.
  9. Ordóñez-González I, Basurto MA. [Primary health care during the COVID-19 pandemic in Mexico]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2023; **61**(4): 509-15.
  10. Zhang Y, Zhang H, Zhang W. SARS-CoV-2 variants, immune escape, and countermeasures. *Front Med* 2022; **16**(2): 196-207.
  11. van der Meij BS, Ligthart-Melis GC, de van der Schueren MAE. Malnutrition in patients with COVID-19: assessment and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021; **24**(6): 543-54.
  12. Altindis M, Puca E, Shapo L. Diagnosis of monkeypox virus - An overview. *Travel Med Infect Dis* 2022; **50**: 102459.
  13. Dobhal K GP, Ansori ANM, Jakhmola V. An International Outburst of New Form of Monkeypox Virus. *J Pure Appl Microbiol* 2022; **16**: 3013-24.
  14. Aden D, Zaheer S, Kumar R, Ranga S. Monkeypox (Mpx) outbreak during COVID-19 pandemic-Past and the future. *J Med Virol* 2023; **95**(4): e28701.
  15. El-Qushayri AE, Reda A, Shah J. COVID-19 and monkeypox co-infection: A rapid systematic review. *Front Immunol* 2022; **13**: 1094346.
  16. Azhar A, Khan WH, Khan PA, Alhosaini K, Owais M, Ahmad A. Mucormycosis and COVID-19 pandemic: Clinical and diagnostic approach. *J Infect Public Health* 2022; **15**(4): 466-79.
  17. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res* 2021; **201**: 111643.
  18. Galvez-Romero JL, Perea-Pena A, Huerta-Jurado P, et al. Rhino-orbital mucormycosis in a Mexican patient with COVID-19: Case report. *Rev Alerg Mex* 2023; **69**(2): 93-7.
  19. Salazar F, Bignell E, Brown GD, Cook PC, Warris A. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev* 2022; **35**(1): e0009421.
  20. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; **54**(1): 46-53.
  21. Roman-Montes CM, Martínez-Gamboa A, Díaz-Lomeli P, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2021; **64**(4): 364-71.
  22. Bordes L, Vreman S, Heutink R, et al. Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Virus Infections in Wild Red Foxes (*Vulpes vulpes*) Show Neurotropism and Adaptive Virus Mutations. *Microbiol Spectr* 2023; **11**(1): e0286722.
  23. Tsai CS, Lee SS, Chen WC, et al. COVID-19-associated candidiasis and the emerging concern of *Candida auris* infections. *J Microbiol Immunol Infect* 2023; **56**(4): 672-9.
  24. Khojasteh S, Jafarzadeh J, Hosseini SA, et al. *Candida auris* and COVID-19: A health threatening combination. *Curr Med Mycol* 2022; **8**(3): 44-50.
  25. Vinayagamoorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance *Candida auris* infections in Coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review. *Mycoses* 2022; **65**(6): 613-24.
  26. Gonzalez-Duran E, Contreras-Perez CU, Caceres DH, et al. The use of readily available laboratory tests for the identification of the emerging yeast *Candida auris* in Mexico. *Arch Microbiol* 2022; **204**(9): 592.
  27. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2023; **29**(3): 302-9.
  28. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology* 2021; **27**(2): 151-65.
  29. Shariq M, Sheikh JA, Quadir N, Sharma N, Hasnain SE, Ehtesham NZ. COVID-19 and tuberculosis: the double whammy of respiratory pathogens. *Eur Respir Rev* 2022; **31**(164).
  30. Villanueva-Lozano H, Trevino-Rangel RJ, Gonzalez GM, et al. Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clin Microbiol Infect* 2021; **27**(5): 813-6.
  31. Lyman M, Forsberg K, Sexton DJ, et al. Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Ann Intern Med* 2023; **176**(4): 489-95.
  32. Overton CE, Abbott S, Christie R, et al. Nowcasting the 2022 mpx outbreak in England. *PLoS Comput Biol* 2023; **19**(9): e1011463.
  33. Pasquier G. COVID-19-associated mucormycosis in India: Why such an outbreak? *J Mycol Med* 2023; **33**(3): 101393.
  34. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc* 2020; **83**(3): 217-20.



---

# ANUNCIOS

---

REALIZA TU SERVICIO SOCIAL, TESIS DE LICENCIATURA Y/O POSGRADO CON NOSOTROS.

**Se solicita estudiante para realizar su servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación en *Trichomonas vaginalis* y en cáncer de próstata.**

Requisitos: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 85% de los créditos de la licenciatura. Promedio mínimo de 8.

Informes: **Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez.** Email: [maria.alvarez@uacm.edu.mx](mailto:maria.alvarez@uacm.edu.mx)

**Se solicita estudiante para realizar su servicio social y/o tesis de Licenciatura en el proyecto: Control co-transcriptional de genes relacionados a la virulencia y el enquistamiento de Entamoeba.**

Requisitos: Estar inscrito en la UACM en las licenciaturas de Ciencias Genómicas o Nutrición o bien en una Institución de Educación Superior en el área de las Ciencias de la Vida. Contar al menos con el 80% de los créditos de la licenciatura.

Informes: **Dra. Elisa Azuara.** Email: [elisa.azuara@uacm.edu.mx](mailto:elisa.azuara@uacm.edu.mx)

**Solicito dos estudiantes para desarrollar proyectos en Genómica y Proteómica del Cáncer de Mama.**

Se desarrollarán proyectos de investigación enfocados al análisis funcional de microRNAs y análisis proteómico de biopsias de carcinomas mamarios.

Informes: **Dr. César López-Camarillo.** Email: [cesar.lopez@uacm.edu.mx](mailto:cesar.lopez@uacm.edu.mx)

**Se solicita estudiante interesado en desarrollar servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación sobre Diagnóstico molecular y vacunas.** Requisitos: Estar inscrito en alguna institución de educación superior, contar con al menos el 75% de los créditos de la licenciatura y con un promedio general mínimo de 8.0.

Informes: **Dra. Helena Solleiro Villavicencio.** Email: [helena.solleiro@uacm.edu.mx](mailto:helena.solleiro@uacm.edu.mx)

**Estudiantes interesados en desarrollar servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación relacionados con la interacción hospedero-patógeno o en proyectos relacionados con patógenos emergentes y reemergentes.** Requisitos: Contar con al menos el 75% de los créditos de la licenciatura.

Informes: **Dr. Mauricio Castañón Arreola.** Email: [mauricio.castanon@uacm.edu.mx](mailto:mauricio.castanon@uacm.edu.mx)

**Se solicita estudiante para realizar su servicio social en el Laboratorio de Genética Molecular de la Escuela Nacional de Antropología e Historia, apoyando proyectos de investigación en Genética Antropológica.** Requisitos: Estar inscritos en la licenciatura en Ciencias Genómicas, contar al menos con el 85% de los créditos de la licenciatura. Promedio mínimo de 8.

Informes: **Dra. Paola Everardo Martínez.** Email: [paola.everardo@uacm.edu.mx](mailto:paola.everardo@uacm.edu.mx)

**UACM**

Universidad Autónoma  
de la Ciudad de México  
NADA HUMANO ME ES AJENO

POSGRADO  
EN CIENCIAS  
**GENÓMICAS**

# Maestría en Ciencias Genómicas

Líneas de Generación y Aplicación del Conocimiento:  
Genómica de Bacterias y Virus  
Genómica de Parásitos  
Genómica Humana

## CONVOCATORIA Maestría 2024 - II

### REQUISITOS

Licenciatura en áreas afines a las Ciencias Biológicas, Bioquímicas o Biomédicas.  
Promedio mínimo de 7.8

Capturar la siguiente documentación en: <http://aspirantes-posgrado.uacm.edu.mx/inicio/>

- Título
- Cédula profesional
- Certificado total de estudios de licenciatura
- Comprobante de domicilio
- Identificación oficial
- CURP
- Acta de nacimiento
- \* PDF's completos, ambos lados con buena resolución que no excedan los 4 MB

Y enviar la siguiente documentación a: [posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx](mailto:posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx)

- 1 *Curriculum vitae* con copia de comprobantes
- 2 cartas de recomendación (no mayores a 3 meses de expedición)

**INICIO DE CURSOS: 12 de Agosto del 2024**

### PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez  
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga  
Dra. Minerva Camacho Nuez  
Dr. Mauricio Castañón Arceola  
Dra. Paola Everardo Martínez  
Dr. Mario César López Camarillo

Dra. Lilia López Cánovas  
Dr. José de Jesús Olivares Trejo  
Dra. Helena Soltero Villavicencio  
Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz  
Dra. Martha Yocupicio Monroy  
Dra. Claudia Selene Zárate Guerra

Para mayores informes  
visita:



Registro vigente en el  
Sistema Nacional de Posgrados (SNP)  
Número de Registro: 000027

**UACM**

Universidad Autónoma  
de la Ciudad de México  
NADA HUMANO ME ES AJENO

POSGRADO  
EN CIENCIAS  
GENÓMICAS

# Doctorado en Ciencias Genómicas

Líneas de Generación y Aplicación del Conocimiento:  
Genómica de Bacterias y Virus  
Genómica de Parásitos  
Genómica Humana

## CONVOCATORIA Doctorado 2024 - II

### REQUISITOS

Maestría en áreas afines a las Ciencias Biológicas, Bioquímicas o Biomédicas.

Capturar la siguiente documentación en: <http://aspirantes-posgrado.uacm.edu.mx/inicio/>

- \*Título de Licenciatura
- \*Cédula profesional de Licenciatura
- \*Título de Maestría
- \*Certificado total de estudios de Maestría
- \*Cédula profesional de maestría
- \*Comprobante de domicilio (no mayor a 3 meses de expedición)
- \*Identificación oficial
- \*CURP
- \*Acta de nacimiento
- \* PDF's completos, ambos lados con buena resolución que no excedan los 4 MB

Y enviar la siguiente documentación a: [posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx](mailto:posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx)

- \*Curriculum vitae con copia de comprobantes
- \*2 cartas de recomendación académicas (no mayor a 3 meses de expedición)
- \*Carta de postulación emitida por el profesor de la JAPCG responsable del aspirante, con el nombre del proyecto que presentará en el proceso de admisión.

**INICIO DE CURSOS: 12 de Agosto del 2024**

### PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez	Dra. Lilia López Cánovas
Dra. Elsa Irene Azuara Liceaga	Dr. José de Jesús Olivares Trejo
Dra. Minerva Camacho Nuez	Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Dr. Mauricio Castañón Arreola	Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz
Dra. Paola Everardo Martínez	Dra. Martha Yocupicio Monroy
Dr. Mario César López Camarillo	Dra. Claudia Seline Zárate Guerra

Para mayores informes  
visita:



Registro vigente en el  
Sistema Nacional de Posgrados (SNP)  
Número de Registro: 007059

# CIENCIArte

La UPIC de Xenakis

**Amadeo Estrada Nieto** 

Facultad de Ciencias, UNAM.

 [amadeo@ciencias.unam.mx](mailto:amadeo@ciencias.unam.mx)

La música electrónica, fuertemente desarrollada en diversos países desde hace, al menos, cinco décadas, tiene sus orígenes en el inicio del siglo XX con la popularización de la electricidad. La nueva era trajo consigo expectativas sobre cómo la electricidad podría cambiar los más diversos ámbitos de la vida humana, desde el transporte y la vida en las casas, hasta el arte. El theremín –o eterófono–, inventado por León Theremín (1896-1993), es uno de los instrumentos electrónicos más conocidos, y produce sonidos en respuesta a los movimientos de las manos que son captados por antenas. Así, el instrumento responde con cambios en la frecuencia, detectando una mano, y en la amplitud, volumen, detectando la otra. Este instrumento fue creado en 1920 y es, hasta hoy, uno de los más relevantes que se hayan producido

en el ámbito de la electrónica. Se diferencia de numerosos instrumentos posteriores porque no es un intento de imitar electrónicamente los sonidos de instrumentos no electrónicos preexistentes, como luego sucedió con los sintetizadores de teclado, con las guitarras, violonchelos o violines eléctricos. Una cualidad característica del theremín es la producción de sonidos con cambios de alturas continuas, no segmentados como ocurre en un piano. Este instrumento interesó a músicos como Edgar Varèse (1883-1965) o Frank Zappa (1940-1993) para escribir nuevas obras. Escúchese la obra *Équatorial*, para dos theremines, bajo, metales, teclados y percusión de Varèse. En esa misma línea –la de instrumentos de sonidos electrónicos propios y capaces de producir sucesiones continuas de alturas, sin

segmentaciones–, Iannis Xenakis (1922-2001) creó la *UPIC* (por su nombre en francés: *Unité Polyagogique Informatique CEMAMu*). El interés de Xenakis por los cambios de alturas con *glissandi*, como muestra en su obra *Metástasis*, de 1954, lo lleva a investigar en la informática una manera de representar este fenómeno acústico. Este arquitecto, ingeniero y músico griego, afincado en Francia la mayor parte de su vida, concibió con un equipo de ingenieros en electrónica, entre los años de 1975 y 1977, dicha computadora con la que se puede dibujar en una gran tableta digital. La altura se capta en el eje vertical (Y) y el tiempo se capta en el eje horizontal (X). Todo dibujo debe de ser producido, por tanto, de izquierda a derecha, para concordar con el transcurso del tiempo. La velocidad a la que la computadora lee ese dibujo puede ser seleccionada y cambiada, así como también llegó a hacer lecturas en tiempo real en versiones posteriores (en los años 1990). Por otra parte, la *UPIC* no tiene un timbre propio característico, sino que cada usuario puede crear su o sus propios timbres y asignar el volumen que quiere para las distintas partes del trazo descrito en altura y tiempo. Las capacidades de la *UPIC* incluían la transposición, la inversión y la reversión de los trazos, con lo que de manera muy rápida podía convertirse en una herramienta para obtener una escucha audiovisual de una música continua. Las obras podían tener duraciones tan cortas como fracciones de segundo o llegar a más de una hora.

Esta computadora fue en su momento una de las herramientas informáticas más sofisticadas en música y en sus orígenes fue propuesta para la exploración, creación y pedagogía musicales. La *UPIC* fue llevada en numerosas giras por distintos países para darla a conocer. En tres ocasiones, entre los años 1984 y 1989, fue traída a México por la Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, por Julio Estrada, y presentada en la Escuela Nacional de Música, hoy Facultad, y en Difusión Cultural de la UNAM, en donde se dieron conciertos de obras creadas exclusivamente para la *UPIC*, así como cursos sobre este aparato y se permitió al público y estudiantes utilizarla, hacer sus propios dibujos y escuchar los resultados. En dichos cursos se introdujo también a un público de niños para que tuvieran así una experiencia creativa con la *UPIC*.

El desarrollo de esta máquina musical fue producto de un centro de investigación creado por Xenakis con el apoyo del ministerio del gobierno francés para la cultura. Dicho centro tuvo sus orígenes en 1966, como un grupo de estudios de matemática musical, y en 1972 obtuvo el nombre de *Centro de estudios en matemática y automática musicales* (*CEMAMu*, por sus siglas en francés). El propósito del mismo era la investigación interdisciplinaria de la música y las ciencias, así como la enseñanza y divulgación de su producción. La *UPIC* atrajo el interés de diversos compositores, y se han creado numerosas obras para esta computadora. Algunas de las más conocidas son *Mycènes Alpha* (1978), de Xenakis, *Eua'ón* (1980), de Julio Estrada, *Hypérion* (1981), de François Bernard Mâche, o *Saxatile* (1992), de Jean-Claude Risset.

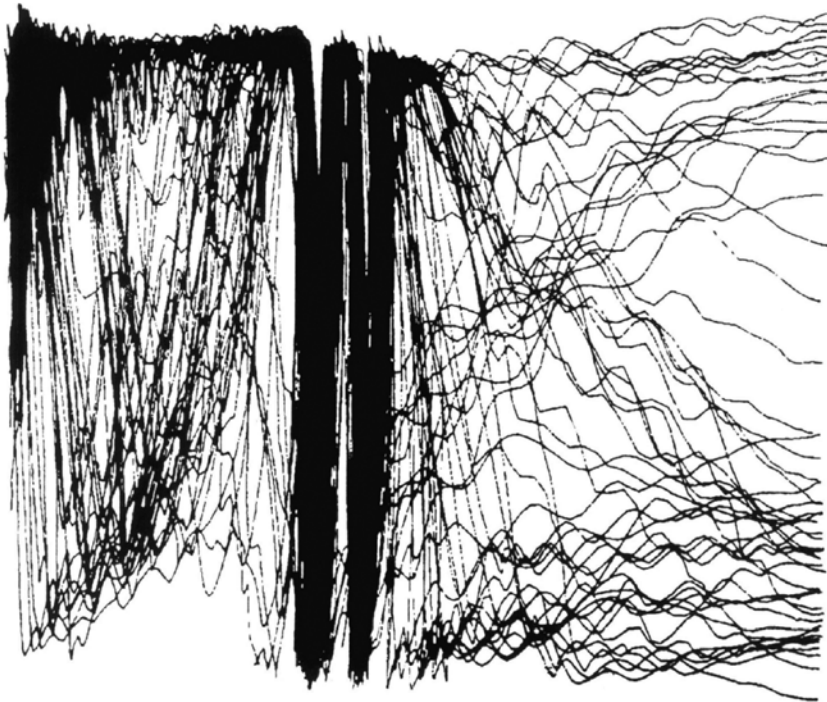
Si bien, la *UPIC* desde su creación hasta los inicios de los años 2000 fue acaso el aparato electrónico más sofisticado en relación con la música, otros sistemas, ya no computadoras especializadas sino programas, más fáciles de usar e integrados a las computadoras caseras fueron desplazando el interés por la misma en el siglo XXI. A mediados de los años 2000, se produjeron también versiones más compactas y versátiles basadas en la *UPIC* y con sistemas compatibles con la mayoría de las computadoras caseras, que sucedieron a la máquina original y que surgieron del mismo centro; sin embargo, estas versiones han tenido un impacto menor que el que tuvo la original desde su lanzamiento. Esto es comprensible, en tanto que ésta supuso una innovación única, claramente diferenciada de otros sistemas en su género, más de un cuarto de siglo antes.

El impulso de algunos compositores en el desarrollo de distintos instrumentos ha sido patente. El caso de Beethoven en el desarrollo del fortepiano, o el interés de Berlioz en algunos instrumentos de gran escala, lo que produjo el Octabajo, son algunos ejemplos. En el caso de Xenakis, quien defendía haber innovado en un nuevo tipo de música, a la que llamó música *estocástica*, hecha con ayuda de probabilidades, creó un importante interés en la música *contemporánea* desde los años 1950, escúchese su obra *Pithoprakta* (1955-1956), y ha generado seguidores hasta hoy. Independientemente de su obra como compositor,

el desarrollo tecnológico que hizo con la *UPIC* es una aportación muy relevante en el campo de la tecnología y la pedagogía musicales y que, quizás, no tuvo los suficientes desarrollos subsecuentes. Las distintas versiones posteriores se centraron sobre todo en la facilidad de manejo, quizás incluso en la idea de tener versiones comerciales, y no en el propósito inicial que tuvo ese proyecto enfocado en la tecnología musical como herramienta de creación, pedagogía e investigación, independientemente de los intereses del gran público y de la perspectiva comercial.

Por último, existe una relación cercana entre la *UPIC* y México, por la cercanía entre Iannis Xenakis y Julio Estrada. La última versión de la *UPIC* fue creada en 2001 bajo el diseño de Estrada, quien también creó, con el Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas, IIMAS, y el Instituto

de Investigaciones Estéticas, ambos de la UNAM, el sistema *Eua oolin* (en náhuatl  *echar a volar el movimiento*) entre los años 1987 y 1995. Este desarrollo estuvo inspirado en la *UPIC*, pero agrega una tercera dimensión. En este caso, la vertical es la frecuencia, la profundidad es la amplitud, la lateralidad es el color o timbre y el tiempo está integrado en la trayectoria del dibujo.



Fragmento de la obra *Eua'on*, 1980, de Julio Estrada, para la *UPIC*

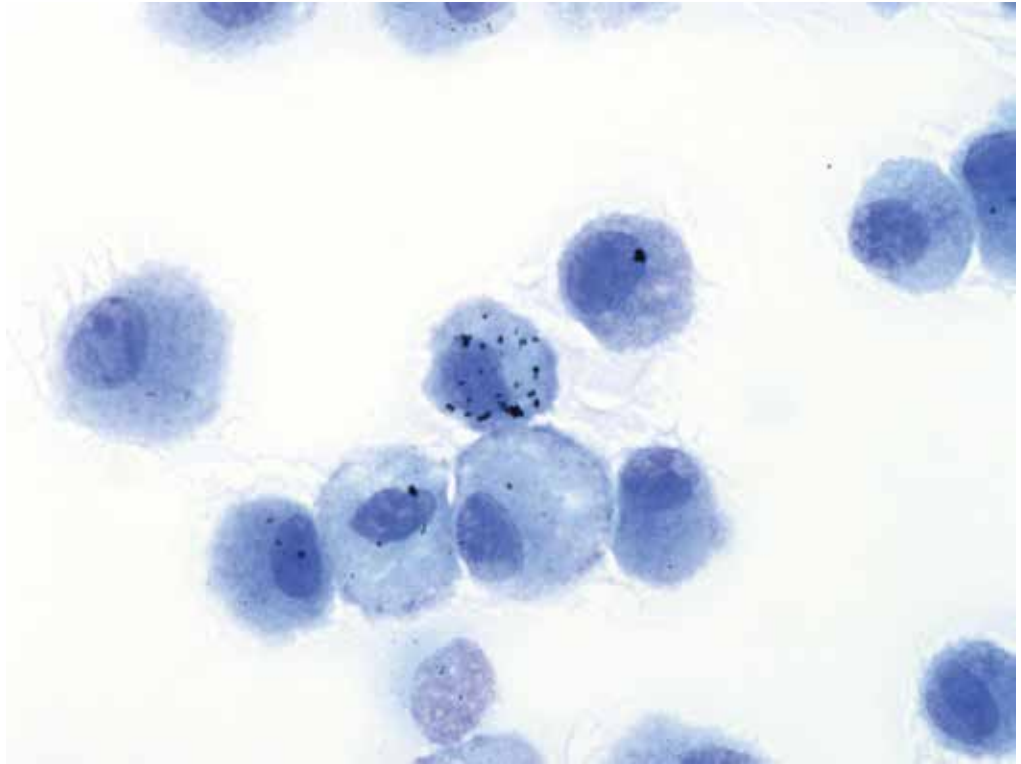
DESDE EL \_\_\_\_\_

---

# PORTA OBJETOS:

---

Imágenes del MicroUniverso



**Macrófagos alveolares obtenidos de un sujeto sano en los que se observan grandes partículas que fueron fagocitadas tras ser inhaladas.**

**Crédito:** M en C. Claudia Carranza Salazar, Laboratorio de Inmunobiología de la Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

# **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

Dra. Tania Hogla Rodríguez Mora  
**Rectora**

Mtro. César Enrique Fuentes Hernández  
**Coordinador Académico**

Museógrafo Fernando Fco. Felix y Valenzuela  
**Coordinador de Difusión Cultural y  
Extensión Universitaria**

Mtra. Erika Lorena Álvarez Ramirez  
**Coordinadora del Colegio de Ciencia y Tecnología**

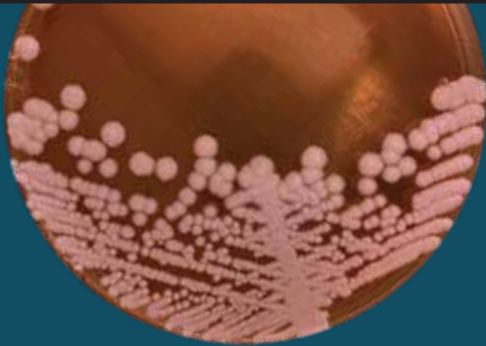
**CERTIFICADO DE DERECHOS AL USO EXCLUSIVO**  
con número **04-2023-113011184600-106**,  
de fecha treinta de noviembre de dos mil veintitrés,  
respecto al título "**GENÓMICAS HOY**".

## **GENÓMICAS HOY**

Boletín Cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas

Enero de 2024

Universidad Autónoma de la Ciudad de México



## POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

*Genómicas hoy* es una publicación del  
Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM

Diseño: Alfredo Padilla Barberi



Síguenos en:  
CienciasGenómicas UACM

# UACM

Universidad Autónoma  
de la Ciudad de México  
NADA HUMANO ME ES AJENO