



Revista de
Ciencias Médicas
Torreón

VOLUMEN 17, NO 33 ENERO- JUNIO 2025

ISSN: 2954-4777

LATINDEX FOLIO : 28144

RESERVA : 04-2022-102610190922-102

CONTENIDO

ARTÍCULOS ORIGINALES

Tendencia de género en los niveles de metahemoglobina en población infantil por consumo de agua contaminada por nitratos.

Uso de la técnica debriefing clínico en simulación médica para la toma de decisiones en estudiantes de Medicina en una Universidad privada del Norte de México.

Relación entre el coeficiente intelectual y el rendimiento académico en una escuela primaria del norte de México.

Validación de método microbiológico cilindro placa para la determinación de potencia antimicrobiana de la gentamicina en un producto farmacéutico inyectable veterinario.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Panorama actual de la preeclampsia en México y en el mundo.

El cilantro: La nueva cara de la medicina natural.

Combinación de cannabidiol y Medicamentos actuales.

CASOS CLÍNICO

Carcinoma basocelular gigante de piel cabelluda en un adulto mayor. Reporte de caso.

Lesión Hepática Aguda Asociada a DILI por Itraconazol: Reporte de Caso.

TSVP por reentrada AV típica, nuevos métodos diagnosticos: un análisis de caso.

Complicaciones, manejo y prevención de la hemorragia variceal.



UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE
COAHUILA

latindex



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
Y POSGRADO



Publicada desde 1977

Revista de Ciencias Médicas Torreón, volumen 17, No. 33 enero-junio 2025, es una publicación semestral editada por el área de investigación en Ciencias Clínicas, Ciencias Básicas e Investigación en Educación Médica de la Universidad Autónoma de Coahuila boulevard Venustiano Carranza s/n colonia república Oriente, C.P. 25380, Saltillo, Coahuila, Editor Responsable Dr. Javier Morán Martínez. Reserva de Derechos al uso exclusivo **No. 04-2022-102610190922-102, ISSN: 2954-4777** ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número Dpto. de Biología Celular y Ultraestructura de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Laguna, Av. Morelos No. 900 C.P. 27000, Torreón, Coahuila México. Última modificación: 01 de enero de 2025.



Revista de Ciencias Médicas Torreón

CONSEJO TÉCNICO EDITORIAL:

Dr. Javier Morán Martínez

Editor

Facultad de Medicina, Unidad Laguna

javiermoranmartinez@uadec.edu.mx

Dra. María Soñadora Niño Castañeda

Coordinadora

Facultad de Medicina, Unidad Laguna

maria.nino@uadec.edu.mx

Dr. David Castro Lugo

CISE- Universidad Autónoma de Coahuila

david.castro@uadec.edu.mx

M.C. Miriam De Labra Monsiváis

Departamento editorial

Universidad Autónoma de Coahuila

miriam.delabra@uadec.edu.mx

Lic. Fernando Anastasio García Villarreal

Asesor

Universidad Autónoma de Coahuila

fernandovillarreal@uadec.edu.mx

Juanita Imelda García Gómez

Tramites

garciaimelda@uadec.edu.mx

EDICIÓN:

Dpto. de Biología Celular y Ultraestructura
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de
Coahuila, Unidad Laguna
Av. Morelos No.900 C.P.27000,
Tel.(871) 7182768, Torreón, Coahuila México.
E-mail; javiermoranmartinez@uadec.edu.mx

Editor

Dr. Javier Morán Martínez

Comité Editorial Internacional

Dr. José Ignacio Méndez Martínez

University of Emory, Atlanta Georgia (USA).

Cardiología

Dr. Juan Carlos Zevallos

Universidad de Puerto Rico y Centro para Control y

Prevención de Enfermedades (CDC) USA

Cardiología-Salud Pública

Dr. Elkin Lucena

Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad

CECOLFES

Fertilización asistida-Biología de la

Reproducción.

Colombia

Dr. Nagamani Balagurusamy

Universidad Autónoma de Coahuila

Biocología ambiental y bioprocesos.

India/México.

Dr. Oscar Tarragó

División de Toxicología y Medicina Ambiental.

Centros de Prevención y Control de

Enfermedades

(CDC). Agencia de Registro de Sustancias

Toxicas y Enfermedades. USA.

Dr. Sami René Achem Karam

Jackson Ville Clínica Mayo

USA

Dr. Oscar Lonbana B.

Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad

CECOLFES

Ginecología y Obstetricia Biomedicina

Reproductiva

Colombia

Dr. Harold Moreno

Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad

CECOLFES

Ginecología y Obstetricia Biomedicina

Reproductiva

Colombia

Dr. Ulises Toledo

West Virginia University State

Associate Dean and Director of Business and

Fian USA

Dr. Gerald Hankins

Associate Professor Biology

West Virginia University State

USA

PhD. Jorge Alberto Carrasco

Coordinador

Sección Inmunología

Departamento de Bioanálisis e Inmunología

Escuela de Microbiología

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Honduras.

Dra. Erika Waleska Pérez Alemán

Departamento de Microbiología

Escuela de Microbiología

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Honduras.

PhD. Gustavo Fontecha Sandoval.

Departamento de Parasitología

Escuela de Microbiología

Facultad de Ciencias

Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Honduras.

Dr. Russell Abel Morales Rubio

University of California, Irvine

Department for Occupational and Environmental

Health.

Irvine, California

Comité Editorial Nacional

Dr. Gerardo Pérez Silva

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Ginecología

Dr. Luis Ruvalcaba Castellón

Instituto Mexicano de Infertilidad

Biología de la Reproducción

Dr. Mariano Enrique Cebrián García

CINVESTAV-IPN

Toxicología

Dr. Gonzalo Gerardo García Vargas

Facultad de Medicina, UJED

Toxicología

Dr. Ricardo Cerda Flores

Centro de Investigación Biomédica del Noreste,

IMSS

Genética de Poblaciones

Dr. Pablo Ruiz Flores

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Genética Clínica.

Dr. Hugo Barrera Saldaña

Facultad de Medicina, U.A.N.L.

Ingeniería Genética

Dra. Yolanda Garza García

Facultad de Ciencias Químicas, U.A. de C.

Biocología

Dr. Manuel Rosales González

Facultad de Medicina, UJED

Neurociencias

Dr. Jesús Rafael Argüello Astorga

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Inmunología

Dr. Christian A. García Sepúlveda

Facultad de Medicina, U.A.S.L.P.

Biología Molecular

Dr. Adolfo Soto Domínguez

Facultad de Medicina, AUNL

Histología

Dr. Luis Benjamín Serrano Gallardo

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Química Analítica y Fitoquímica.

Dr. Ignacio Méndez Lastra

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Neumología

Dr. Felipe Javier Uribe Salas

El Colegio de la Frontera Norte

Epidemiología

Dr. Daniel Arellano Perez-Vertti

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Traumatología

Dra. Macrina Beatriz Silva Cázares

Oncogénica y Bioinformática.

Universidad Autónoma De San Luis

Hospital Infantil de México, Federico Gómez

Dr. Horacio Márquez González

Hospital de Cardiología, Centro Médico

Nacional Siglo XXI

Pediatría/Cardiología

Dr. Arnulfo Albores Medina

CINVESTAV-IPN

Metabolismo de Xenobioticos

Dr. José Víctor Calderón Salinas

CINVESTAV-IPN

Bioquímica Medica

Dr. Pedro Cano Ríos

UAAAN-UL

Estadística

Dr. Esperanza Calleros Rincón

Facultad de Ciencias Químicas, UJED

Salud Ambiental

Dr. Héctor Lamadrid Figueroa

Instituto de Salud Pública

Epidemiología

Dra. Luz Helena Sanín Aguirre

Facultad de Enfermería

Universidad Autónoma de Chihuahua

Epidemiología

Dra. Pilar Carranza Rosales

Centro de Investigación Biomédica del Noreste,

IMSS

Ciencias Morfológicas

Dra. Maritza Argelia Macías Corral

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Ciencias Ambientales

Dra. Nadia Denys Betancourt Martínez

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Microbiología y Fitoquímica.

Dr. Abraham de Jesús Guerra Alanís

Escuela de Psicología, U.A. de C.

Dra. Marisela del Rocío González Martínez

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Microbiología

Dr. Faviel Francisco González Galarza

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Bioinformática

Dr. Rubén García Garza

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Histología

Dra. Nancy Elena Guzmán Delgado

Patología

Unidad Médica de alta Especialidad No 34

IMSS. Monterrey, N.L.

Dr. Rubén Darío Galván Zermeño

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Medicina interna

L.N. Claudia Nalleli Calderón González

Nutrición Clínica

ISSSTE, Gómez Palacio, Durango.

Dr. Ernesto Posada Núñez

Facultad de Medicina, U.A. de C.

Medicina Forense

Dr. Salvador Chavarría Vázquez

Traumatología y Ortopedia

Consejo Mexicano de Ortopedia y

Traumatología

Dr. Guillermo Daniel Almaraz Célis

Colegio Coahuilense de Cirugía

Dr. José De Jesús Román Sandoval

Medicina Interna / Medicina Crítica

CONTENIDO

PAGINA

ARTÍCULOS ORIGINALES

Tendencia de género en los niveles de metahemoglobina en población infantil por consumo de agua contaminada por nitratos.	1
Uso de la técnica debriefing clínico en simulación médica para la toma de decisiones en estudiantes de Medicina en una Universidad privada del Norte de México.	6
Relación entre el coeficiente intelectual y el rendimiento académico en una escuela primaria del norte de México.	14
Validación de método microbiológico cilindro placa para la determinación de potencia antimicrobiana de la gentamicina en un producto farmacéutico inyectable veterinario.	19

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Panorama actual de la preeclampsia en México y en el mundo.	29
El cilantro: La nueva cara de la medicina natural.	38
Combinación de cannabidiol y Medicamentos actuales.	45

CASOS CLÍNICO

Carcinoma basocelular gigante de piel cabelluda en un adulto mayor. Reporte de caso.	51
Lesión Hepática Aguda Asociada a DILI por Itraconazol: Reporte de Caso.	59
TSVP por reentrada AV típica, nuevos métodos diagnósticos: un análisis de caso.	62
Complicaciones, manejo y prevención de la hemorragia variceal.	67



Tendencia de género en los niveles de metahemoglobina en población infantil por consumo de agua contaminada por nitratos. Gender trend in levels of methemoglobin in children due to consumption of water contaminated by nitrates.

Calleros-Rincón E. Y^{1*}, Pérez-Morales R¹., Avalos-Calleros B. Y²., Olivas-Calderón E. H¹., Alba-Romero J. J¹., Ríos-Sánchez E³.

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

²Universidad Vizcaya de las Américas, Torreón Coahuila.

³Secretaría de Salud del Estado de Coahuila, Centro de Atención a Metales Pesados, Torreón Coahuila.

*Autor de correspondencia: Dra. Esperanza Yasmin Calleros Rincón
Correo: dra.ecallerosrincon@ujed.mx

RESUMEN

Introducción. Los nitratos son uno de los contaminantes del agua potable, producidos por la excesiva fertilización de los campos y la falta de gestión ambiental del estiércol por el ganado. Se analizaron los niveles de metahemoglobina en niños, y la asociación entre los niveles de N-NO₃⁻ en el agua potable. **Material y métodos.** De un universo de 1750 niños que radican en las diez comunidades, se tomó una muestra de 346 niños de 1 a 12 años de edad, 196 fueron niñas (56.64%); 150 niños (43.36%), con una exposición que va de 12 a 83 mg/L de N-NO₃⁻. **Resultados.** Al hacer una revisión de los datos algunos factores pueden potencializar el aumento de niveles de metahemoglobina como la ingesta de agua de pozo, OR=1.87 p<0.18 (95% IC). Uno de los hallazgos encontrados fue la tendencia de género ya que se encontró más riesgo de presentar niveles detectables de metahemoglobina en niños que en las niñas siendo 1.5 veces más en los niños que las niñas, p<0,05, lo cual es muy probable debido a las actividades que realizan los niños a muy corta edad en el campo, lo que resulta más fácil el consumo de agua de pozos agrícolas contaminados.

Palabras clave: nitratos, metahemoglobina, género.

ABSTRACT

Introduction. Nitrates are one of the contaminants in drinking water, produced by excessive fertilization of fields and lack of environmental management of manure by livestock. Methemoglobin levels in children were analyzed, as well as the association between N-NO₃⁻ levels in drinking water. **Material and methods.** From a universe of 1,750 children living in the ten communities, a sample of 346 children from 1 to 12 years of age was taken, 196 were girls (56.64%); 150 children (43.36%), with an exposure ranging from 12 to 83 mg/L of N-NO₃⁻. **Results.** When reviewing the data, some factors can potentiate the increase in methemoglobin levels, such as the intake of well water, OR=1.87 p<0.18 (95% CI). One of the findings found was the gender trend since a greater risk of presenting detectable levels of methemoglobin was found in boys than in girls, being 1.5 times more in boys than girls, p<0.05, which is very probable. Due to the activities that children carry out at a very young age in the countryside, it is easier to consume water from contaminated agricultural wells.

Keywords: nitrates, methemoglobin, gender.

INTRODUCCIÓN

Actualmente ha aumentado el interés en la investigación sobre la contaminación del agua y repercusiones en la salud humana. Los nitratos son uno de los contaminantes del agua potable, producidos en parte por la excesiva fertilización de los campos y la falta de gestión ambiental del estiércol generado por los hatos ganaderos (García Galindo, 2019).

La zona estudiada comprende una extensión de norte a sur de 69.5 Km y de oriente a poniente de 92.5 Km. Esta extensión de terreno incluye diez comunidades rurales pertenecientes al municipio de ciudad Lerdo, Durango, México. La normatividad actual menciona que el nivel máximo permisible es de 10 mg/L de N-NO₃⁻ (NOM 127, 2022). Sin embargo, en el Diario Oficial de la Federación (DOF) del día 2 de mayo del 2022, cambia a 11 mg/L de N-NO₃⁻ (DOF, 2022).

Por otro lado, la metahemoglobinemia es una condición heredada o adquirida en la cual el hierro de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre) es incapaz de transportar oxígeno. La cianosis es un signo clínico consistente en coloración azulada de piel y mucosas debida a un aumento de la hemoglobina reducida en los capilares, o menos frecuentemente, a la presencia de metahemoglobinemia (forma férrica de la hemoglobina) que puede ser ocasionada por contacto o ingesta de agentes oxidantes exógenos tóxicos, como tintes de anilina, nitrobenzeno, fármacos o compuestos nitrogenados de diferente procedencia, como las verduras con alto contenido en nitratos, así como el consumo de agua contaminada por nitratos (Fossen, 2019).

La metahemoglobina es peligrosa debido a su incapacidad de unirse con el oxígeno, y porque aumenta la afinidad del oxígeno de los grupos restantes hem en tetrámeros de hemoglobina, por ello disminuye el transporte de oxígeno hacia los tejidos, la oxidación también puede dar como resultado la desnaturalización de la hemoglobina (cuerpos de Heinz) dentro del eritrocito. La presencia de estos cuerpos altera la superficie de la membrana del eritrocito, produciendo un aumento de la rigidez y fuga, y la resultante hemólisis, la presencia de metahemoglobinemia o hemólisis oxidativa en una persona expuesta a un oxidante, depende de la vía de exposición de las sustancias químicas, la dosis, tiempo de exposición y la susceptibilidad personal. Las anomalías estructurales congénitas (hemoglobinas inestables), los trastornos de capacidades normales de reducción, como la deficiencia ligada a X de la enzima de oxidación reducción G6PD, son causa de que algunas personas sean más susceptibles al proceso oxidativo. La

metahemoglobinemia, es debida a la deficiencia de oxígeno en la sangre lo cual puede poner en peligro la vida de los niños menores de seis años (Umbreit, 2007).

Los valores normales de Metahemoglobina deben ser menores del 1% en hemoglobina circulante. Con valores de metahemoglobina de 10 a 25 % se presenta cianosis, y cuando los valores llegan a alcanzar 35 al 40 %, existe disnea y cefalea, niveles mayores de 60% hay letargo, mayor de 70% muerte (Gatseva, 2008). Los nitratos al entrar al organismo son convertidos en nitritos causando vasodilatación, los hallazgos patológicos, son sangre color achocolatado, como resultado de la conversión de la hemoglobina en metahemoglobina, y congestión de todos los órganos (Ward, 2018).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se cumplieron los lineamientos del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en sus artículos 13, 14, 17, 21 y 22. Se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango, con un número de registro único asignado R-2017-123301538X0201-026.

Se consideraron 11 pozos de agua para consumo humano y 216 pozos agrícolas, que correspondieron a la zona de estudio. El muestreo del agua se realizó de acuerdo a lo que marca la norma oficial mexicana NOM 014-SSA-1-1993 "Procedimientos sanitarios para el muestreo de agua para uso y consumo humano en sistemas de abastecimiento de agua públicos y privados".

Para la determinación de metahemoglobina se utilizó una técnica ya establecida, se basa en la lectura por espectrofotometría del hemolizado de dos longitudes de onda diferentes, 522 nm y 578 nm, determinando el porcentaje de metahemoglobina (Sakata, 1982).

El universo de trabajo fueron 1750 niños de 1 a 12 años de edad. Se seleccionó un tamaño de muestra de 346 niños la que permite el 95% de confiabilidad y el 80% de poder, con capacidad de discriminación entre regiones y con un 20% adicional. Todos los niños con una edad de 1 a 12 años, fueron invitados a participar en el estudio a través de sus padres, previa carta de consentimiento informado, las personas consideradas para formar el grupo expuesto fueron aquellos habitantes por más de un año de residencia en el lugar de estudio, así como también, el consumo de agua de la llave y de pozos domiciliarios.

RESULTADOS

Se buscó la asociación cruda y ajustada entre la variable dependiente (presencia o no de metahemoglobina) y la independiente (tipo de pozo) y de la misma con cada una de las covariables, mediante regresión logística y usando como medida de asociación la Razón de Momios (RM) con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

De un universo de 1750 niños que radican en las diez comunidades, se tomó una muestra de 346 niños de 1 a 12 años de edad distribuidos en los diferentes niveles de exposición a N-NO₃⁻ de acuerdo a la concentración de los pozos. Considerándose la exposición alta para concentraciones de nitratos en agua de 14 a 124, medio de 12 a 83.5 y bajo para concentraciones menores de 3 mg/L de N-NO₃⁻. Se aplicó un cuestionario para conocer los antecedentes de importancia de los niños el cual fue contestado por la madre, de un total de 346 niños, 196 fueron niñas lo que representa un 56.64% de la muestra y 150 niños, lo que representa el 43.36%. La distribución de niños y niñas en los niveles de exposición se representa en la tabla número 1.

Se encontraron niveles detectables de metahemoglobina en 48 niños en el medio alto, 96 niños en el nivel medio y 6 en el nivel bajo, como se puede observar en la tabla número 2.

Se buscó la asociación de los niveles de metahemoglobina con antecedentes de los niños como son la presencia con el consumo de agua de la llave o de pozo y el tabaquismo pasivo como se menciona, en la tabla número 3. De los 346 niños que fueron estudiados y que presentaron niveles detectables de metahemoglobina, 97 fueron niños (28%) y 53 niñas (15%). El riesgo de presentar niveles detectables de metahemoglobina fue de 1.5 veces más en los niños que en las niñas, p<0,05.

Esta asociación de género se atribuye a las diferentes actividades entre niños y niñas. Los niños en las comunidades rurales suelen trabajar en edades tempranas en las tareas agrícolas. Los pozos de riego tienen una mayor concentración de N-NO₃⁻. Debido a las altas temperaturas, los niños consumen más agua y, por lo tanto, están más expuestos al N-NO₃⁻ que las niñas que suelen quedarse en casa. En la relación de niños y niñas en cada una de las localidades fueron más niñas las que participaron en el estudio. En las niñas se tuvo 56.6% de participación y en los niños el 43.3%.

Tabla 1. Distribución de la participación por sexo en los diferentes niveles de exposición.

Nivel de exposición	Niños	Niñas	Total
Alto	48 (32%)	94 (48%)	142 (41%)
Medio	96 (64%)	92 (47%)	188 (54%)
Bajo	6 (4%)	10 (5%)	16 (5%)
Total	105 (100%)	196 (100%)	346 (100%)

Tabla 2. Niveles detectables de metahemoglobina en los tres escenarios de exposición.

Nivel de exposición	Metahemoglobina no detectable	Metahemoglobina detectable	Total
Alto	94 (66%)	48 (34%)	142 (41%)
Medio	92 (62%)	96 (51%)	188 (54%)
Bajo	10 (62%)	6 (37%)	16 (5%)

Tabla 3. Asociación de los niveles de metahemoglobina con antecedentes de los niños.

Niveles de metahemoglobina	Razón de momios	Error estándar	<i>p</i> (95% IC)
Toma agua de la llave	0.82	0.23	0.50
Toman agua de pozo	1.87	0.89	0.18
Fuman en casa	0.73	0.16	0.16

Tabla 4. Razón de momios en el sexo masculino.

Niveles de metahemoglobina	Razón de momios	Error estándar	<i>p</i> (95% IC)
Sexo masculino	1.54	0.33	<0.05

DISCUSIÓN

La contaminación ambiental puede tener una variedad de efectos negativos en la salud humana, y algunas enfermedades pueden estar asociadas con diferencias de género en cómo hombres y mujeres son afectados. Por perspectiva de género se entiende la consideración de las diferencias entre los hombres y las mujeres. Estas diferencias pueden ser, tanto biológicas, como las que conciernen a los roles que desempeñan, los trabajos que realizan, los salarios que reciben, el poder que detentan, las responsabilidades que asumen o las expectativas que presentan (Comisiones obreras, 2022).

Uno de los aspectos importantes es la incorporación de las mujeres al mercado laboral esto, ha provocado cambios sociales y laborales importantes que obligan a introducir la perspectiva de género en el análisis de las relaciones laborales. Por ejemplo, en España, según los datos anuales de la Encuesta de Población Activa para el año 2021, de los 20,18 millones de ocupados, 10,83 millones son hombres, el 53,66% de la población trabajadora, y 9,35 millones son mujeres, lo que supone el 46,34% de la población trabajadora. Los trabajos ocupados mayoritariamente por hombres predominan los riesgos relacionados con la seguridad y la manipulación de objetos de elevado peso. A consecuencia de ello, en los puestos ocupados más frecuentemente por los hombres son mucho más frecuentes las lesiones relacionadas con los accidentes de trabajo, que se reconocen más fácilmente por su relación inmediata entre la causa y el daño, mientras que en las mujeres se producen daños que aparecen de manera lenta y progresiva, como son las lesiones en el cuello y en los brazos y alteraciones de la salud psíquica, no reconocidas legalmente como enfermedades profesionales y consecuentemente no

visualizadas en su relación con el trabajo.(Unión General de Trabajadores , 2019).

CONCLUSIÓN

Las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) relacionadas a la metahemoglobinemia tienen principalmente un enfoque en la protección de niños de 0 a 12 años. Esta es una población vulnerable, ya que los niños son más susceptibles a los efectos tóxicos de ciertos contaminantes, incluido el nitrato, que puede llevar a la formación de metahemoglobina cuando se consume a través del agua o los alimentos.

Sin embargo, es importante considerar que la exposición a niveles elevados de nitratos y otros contaminantes puede afectar a personas de todas las edades, no solo a los niños. Los adultos, especialmente aquellos con condiciones preexistentes, como enfermedades cardíacas o respiratorias, también pueden sufrir complicaciones graves por la metahemoglobinemia y otros problemas de salud asociados.

Además, las normativas deben considerar el contexto más amplio de la salud pública, que incluye la prevención de enfermedades relacionadas con la calidad del agua, la alimentación y otros factores ambientales. Las condiciones como la intoxicación por metales pesados, exposición a contaminantes químicos y otras patologías relacionadas con la contaminación también son temas de gran relevancia.

Por lo tanto, es crucial que las normas y regulaciones de salud pública se expandan y actualicen para considerar las posibles afectaciones a todos los grupos etarios y así cubrir un espectro más amplio de enfermedades y condiciones de salud. Esto incluiría revisiones periódicas de los estándares de calidad del agua, la investigación sobre los efectos de diferentes contaminantes, y una atención integral a la salud de la población en general, no solo a grupos específicos.

Por otro lado, existen actividades que son realizadas según al sexo que pueden potencializar los efectos adversos en la salud.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

Comisiones Obreras. (2022). Análisis de las estadísticas de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales en España en 2021. Madrid: Comisiones Obreras. Recuperado el 12 de enero de 2023, de <https://www.ccoo.es/c3350d37087247715c0685edd807c211000001.pd>

Diario Oficial de la Federación (2 de mayo 2022) p. 63. https://www.dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?cod_diario=298701&pagina=63&seccion=0

Foment del Treball Nacional. (2021). Integración de la perspectiva de género en la gestión de la salud laboral: guía práctica para profesionales de la prevención de riesgos laborales. Barcelona: Foment del Treball Nacional. Recuperado el 12 de enero de 2023, de <https://www.foment.com/es/integracion-de-la-perspectiva-de-genero-en-la-prl/>

Fossen Johnson S. (2019). Methemoglobinemia: Infants at risk. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 49(3), 57–67 <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.03.002>

García Galindo, O., Figueroa Viramontes, U., Cueto Wong, J. A., Núñez Hernández, G., Gallegos Robles, M. Á., & López Martínez, J. D. (2019). Availability of nitrogen using two types of dairy cattle manure in forage corn and triticale. *Nova scientia*, 11(22), 124-141 <https://doi.org/10.21640/ns.v11i22.1709>

Gatseva, P .D. & Argirova, M. D. (2008) Iodine status and goitre prevalence in nitrate- exposed schoolchildren living in rural Bulgaria. *Public Health*, 122(5), 458–461. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2007.09.001>

Sakata, M., Yoshida, A. & Haga, M. (1982) Methemoglobin in blood as determined by double-wavelength spectrophotometry. *Clin Chem*, 28(3):508–511 <https://doi.org/10.1093/clinchem/28.3>.

UGT. (2019). La perspectiva de género en la prevención de Riesgos Laborales. Madrid: Secretaría de Salud Laboral y Medio Ambiente UGT-CEC. Recuperado el 17 de enero de 2023, de https://www.ugt.es/sites/default/files/folletogenero_web.pdf

Umbreit, J. Methemoglobin-it's not just blue: a concise review. (2007) *Am. J. Hematol.* 82(2), 134-44. <https://doi.org.10.1002/ajh.20738>

Ward, M.H., Jones, R.R., Brender, J.D., de Kok, T.M., Weyer, P.J., Nolan, B.T., Villanueva, C.M., Van-Breda, S.G. (2018). Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review. *Int J Environ Res Pub Health* 15(7), 15-57. <https://doi:10.3390/ijerph15071557>



Uso de la técnica debriefing clínico en simulación médica para la toma de decisiones en estudiantes de Medicina en una Universidad privada del Norte de México.

Use of the clinical debriefing technique in medical simulation for decision making in medical students at a private university in Northern Mexico.

Martínez Timoteo O.A. ¹, González Ramírez J.M.A. ¹, Pámanes González J. ¹, Betancourt Martínez N.D. ², Morán Martínez J. ^{1*}, Hernández Aguilar J.E. ², Hernández Aguilar M.S. ²

¹Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango Campus Laguna. Industrial Durango 5001, Emiliano Zapata, 35017 Gómez Palacio, Durango, México.

²Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón. Av. Morelos No.900 ote. Col. Centro. Torreón, Coahuila, México. CP 27000..

*Autor de correspondencia: Dr. Javier Morán Martínez
Correo: javiormoranmartinez@uadec.edu.mx

RESUMEN

Este estudio examina la eficacia de la simulación clínica, específicamente mediante el uso de debriefing, para fomentar habilidades psicomotrices y cognitivas cruciales para la toma de decisiones médicas en estudiantes de séptimo semestre de medicina en la Universidad Autónoma de Durango. Los resultados indican que los estudiantes demostraron una secuencia de acciones efectiva durante un escenario de RCP básico, alcanzando un alto nivel de competencia (81.17%) en los aspectos evaluados. Sin embargo, se identificaron áreas específicas de mejora, como la técnica de ventilación y la verificación del pulso. El debriefing proporcionó a los estudiantes una oportunidad reflexiva para comprender sus procesos de toma de decisiones, revelando desafíos como la ansiedad y la falta de atención. Al enfocarse en el modelo de debriefing de “buen juicio”, que enfatiza un entorno de aprendizaje seguro, los estudiantes participaron en un aprendizaje introspectivo, reconociendo patrones en sus modelos mentales e identificando áreas de crecimiento. Este enfoque promovió una cultura de mejora continua, con un entorno de equipo colaborativo que fortaleció habilidades como la comunicación y el pensamiento crítico. Los hallazgos destacan la importancia de la simulación como medio para mejorar el desempeño clínico y recomiendan que los facilitadores empleen representaciones gráficas durante el debriefing para aclarar fortalezas y debilidades.

Palabras clave: Debriefing, simulación médica, estudiantes

ABSTRACT

This study examines the efficacy of clinical simulation, specifically using debriefing, to foster psychomotor and cognitive skills critical for medical decision-making in seventh-semester medical students at the Universidad Autónoma de Durango. Results indicate that students demonstrated effective action sequencing during a Basic CPR scenario, achieving a high level of competence (81.17%) across evaluated aspects. However, specific areas requiring improvement were identified, including ventilation technique and pulse verification. Debriefing provided students with a reflective opportunity to understand their decision-making processes, revealing challenges such as anxiety and lack of attention. By focusing on the “good judgment” model of debriefing, which emphasizes a safe learning environment, students engaged in introspective learning, recognizing patterns in their mental models and identifying areas for growth. This debriefing approach promoted a culture of continuous improvement, with a collaborative team setting further enhancing skills like communication and critical thinking. Findings highlight the importance of simulation as a means to improve clinical performance and recommend that facilitators employ graphical representations during debriefing to clarify strengths and weaknesses.

Keywords: Debriefing, medical simulation, students.

INTRODUCCIÓN

La toma de decisiones es crucial para los médicos, y su desarrollo debe iniciarse en la formación académica y reforzarse durante el internado. La simulación, junto con la técnica debriefing, ha ganado relevancia como herramienta educativa. El debriefing, originario de la psicología, facilita la reflexión crítica sobre las decisiones tomadas durante simulaciones, promoviendo el aprendizaje en un ambiente seguro para estudiantes y pacientes. Es especialmente útil para estudiantes de séptimo semestre, quienes tienen menos experiencia clínica al comenzar su internado. En este contexto, la combinación de simulación y debriefing potencia el razonamiento clínico y la toma de decisiones en entornos supervisados. Este estudio, basado en el Examen Clínico Objetivo Estructurado (ECO), evaluó la reanimación cardiopulmonar básica en alumnos de séptimo semestre utilizando un maniquí. El debriefing, originado en 1983 para la atención de crisis, ha evolucionado para ser una técnica valiosa en la educación médica, ayudando a los estudiantes a identificar áreas de mejora y recibir retroalimentación constructiva sin sentirse juzgados. A continuación, se describen las fases de esta técnica aplicables a la simulación en medicina. **Cierre.** Se les permitirá a los alumnos nuevamente expresar su sentir al realizar la actividad y evaluar los cambios percibidos al inicio y al final de la sesión (Cimadevilla and Díaz, 2019). Toma de decisiones en medicina. Para los profesionales de la salud, es fundamental poseer habilidades psíquicas y prácticas que les permitan tomar decisiones enfocadas en el bienestar del paciente, con el objetivo de restaurar su salud física o mental. La toma de decisiones implica un proceso intelectual en el que se identifica y selecciona la mejor opción para resolver un problema (Corona and Fonseca, 2010). El éxito del manejo médico depende de este proceso, ya que un error en la toma de decisiones puede desencadenar una serie de fallos que afecten al paciente. Por ello, es crucial que los médicos, especialmente en el primer nivel de atención, reciban una capacitación sólida basada en evidencia científica y una metodología estructurada para realizar diagnósticos precisos y planes terapéuticos adecuados (Moncada and Cuba, 2013). La simulación en medicina. En los últimos años, la simulación ha ganado relevancia como una estrategia educativa en medicina, permitiendo que los estudiantes desarrollen habilidades en un entorno controlado que imita situaciones clínicas reales. Esta técnica facilita la adquisición de competencias necesarias para el cuidado de la salud, sin poner en riesgo la seguridad del estudiante ni del paciente (Dávila, 2014). A lo largo del tiempo, la simulación médica ha mejorado, replicando con mayor fidelidad tanto las regiones anatómicas como el entorno clínico, permitiendo a los estudiantes y sus equipos trabajar en condiciones seguras (Serna et al., 2012). Beneficios de la simulación médica. La simulación en medicina ofrece múltiples beneficios como estrategia educativa, especialmente desde una perspectiva ética, al evitar poner en riesgo a los pacientes durante el entrenamiento de los estudiantes (Serna et al., 2012). Esta

técnica permite reproducir escenarios reales, favoreciendo el desarrollo de habilidades técnicas, cognitivas y actitudinales. Además, facilita la certificación de competencias clave para la práctica médica y promueve una cultura de seguridad en el cuidado de la salud (Dávila, 2014). Uso del debriefing en simulación clínica. El uso correcto de la simulación en medicina requiere la implementación adecuada de la técnica debriefing, una herramienta tomada de la psicología que facilita la reflexión sobre experiencias de aprendizaje, centrada en el estudiante, con el fin de mejorar su rendimiento (Cerón et al., 2021). El debriefing es esencial en la simulación clínica, promoviendo la participación guiada por un instructor para cerrar brechas de conocimiento. Consiste en una conversación estructurada en la que los participantes analizan sus acciones, pensamientos y emociones durante la simulación, con el objetivo de mejorar su desempeño en futuras situaciones reales (Cimadevilla and Díaz, 2019). Uso de debriefing clínico para la toma de decisiones en medicina. El debriefing clínico (DC) se diferencia del debriefing educativo al enfocarse en el apoyo entre pares, el trabajo en equipo y la reflexión conjunta sobre lo ocurrido. Este proceso permite compartir perspectivas, identificar riesgos y comunicar ideas a los líderes, favoreciendo la mejora continua del sistema (Szyld et al., 2021). El DC también facilita la evaluación del aprendizaje y la adquisición de competencias profesionales, adaptándose a las necesidades del alumno y proporcionando retroalimentación para desarrollar los modelos mentales necesarios en futuras situaciones clínicas (Minehart et al., 2014). El objetivo de este estudio fue el de evaluar la técnica debriefing clínico en simulación médica para la toma de decisiones en alumnos de Medicina en una Universidad Privada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Este es un estudio descriptivo, prospectivo. En este estudio de investigación se realiza un análisis de la técnica debriefing clínico para la retroalimentación como parte de las estrategias de aprendizaje usadas por los alumnos al terminar el Examen Clínico Objetivo Estructurado (ECO).

Consideraciones Éticas. El protocolo fue aprobado por el comité de bioética de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Durango, Extensión Gómez Palacio, con domicilio en Industrial Durango 5001, Emiliano Zapata, 35017, Gómez Palacio, Durango, (No.de registro: 25.6002762 -103.4591958), en el periodo comprendido entre febrero 2023 a julio de 2023.

Sujetos de estudio. La población de estudio son todos los alumnos de séptimo semestre en Medicina General de la Facultad de Medicina de la UAD, que realizan simulación clínica al pasar de área básica a clínica, según el plan de estudios de dicha institución educativa, presentando el Examen Clínico Objetivo Estructurado (ECO).

Examen Clínico Objetivo Estructurado. El Examen Clínico Objetivo Estructurado (ECO) representa un encuentro entre un paciente simulado, que presenta una enfermedad predeterminada (caso clínico), y el estudiante de medicina, quien es evaluado en un escenario controlado (estación). En este estudio, se utilizó una estación de procedimientos, en la que el estudiante interactúa con un paciente simulado (maniquí de entrenamiento para RCP) para realizar una tarea específica, como la simulación de Reanimación Cardiopulmonar (RCP). Este ambiente controlado minimiza los riesgos, ya que no se utiliza un paciente real, y los materiales didácticos, proporcionados por la Escuela de Medicina, garantizan un entorno seguro para los alumnos. El ECO es una estrategia de evaluación del aprendizaje que permite medir el desempeño integral de los estudiantes, es decir, su competencia clínica, entendida como el conjunto de conocimientos, habilidades, actitudes y valores interrelacionados, que, basados en el razonamiento, la evidencia científica y el juicio crítico, permiten un desempeño profesional eficiente (Martínez-González et. al, 2016). Se considera el estándar de oro para evaluar la competencia clínica, abarcando atributos como la entrevista o interrogatorio, la exploración física, la interpretación de estudios de laboratorio y gabinete, el diagnóstico, el plan de manejo y la comunicación en la relación médico-paciente (Durante et al, 2012; Neufeld and Norman, 1985). Cada estación del ECO tiene como objetivo evaluar conocimientos, habilidades, actitudes y valores adecuados al nivel de estudios del examinado. En las estaciones dinámicas, se pueden evaluar actividades como el interrogatorio, la exploración física, el diagnóstico y la terapéutica del paciente, es decir, las relaciones interpersonales entre el paciente y el estudiante. También existen estaciones estáticas que no requieren la presencia de un paciente, sino que están orientadas a la demostración de habilidades como la interpretación de pruebas de laboratorio, radiografías o electrocardiogramas, la búsqueda en bases de datos o el análisis de trabajos de investigación. Cada estación cuenta con un evaluador, quien utiliza herramientas de evaluación, como listas de cotejo o rúbricas, para determinar el resultado de la evaluación. Este resultado debe ser considerado una oportunidad de aprendizaje, proporcionando retroalimentación efectiva al estudiante. Los alumnos de séptimo semestre realizaron una revisión teórica del tema de RCP básico, correspondiente a la materia de Medicina de Urgencias, conforme al plan de estudios. El docente facilitó el tema, aclarando dudas y brindando orientación teórica. Posteriormente, los estudiantes participaron en una revisión práctica del tema, utilizando los equipos requeridos, incluidos maniqués de RCP y accesorios, en el área de simulación clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Durango. Esta sesión fue supervisada por el docente de la materia, quien preparó a los alumnos para la evaluación del ECO, simulando la Reanimación Cardiopulmonar.

Las sesiones de simulación se realizaron en grupos reducidos de 12 a 15 alumnos. En este caso, el grupo consistía en 17

estudiantes, divididos en equipos de dos o tres personas, quienes trabajaron en los escenarios clínicos. Cada sesión de simulación tuvo una duración de una hora. En la primera sesión, se formaron los equipos, se explicó el funcionamiento de la sala de simulación y el maniquí, y se proporcionó información sobre los escenarios clínicos de RCP, estableciendo los objetivos de aprendizaje y fomentando un ambiente seguro y tranquilo (prebriefing). El Examen Clínico Objetivo Estructurado (ECO) se llevó a cabo del 8 al 10 de mayo de 2023, para los alumnos de séptimo semestre de la carrera de Medicina General. Durante esta evaluación, los alumnos realizaron las simulaciones de RCP en la sala de simulación. Cada estudiante pasó individualmente para su evaluación, realizando la práctica conforme a lo aprendido en clase, sin intervenciones por parte de los docentes o compañeros. Las decisiones tomadas por los estudiantes durante el proceso fueron evaluadas según una rúbrica correspondiente al tema de RCP básico. El debriefing posterior al escenario simulado se llevó a cabo entre el 15 y el 19 de mayo de 2023. Durante estas sesiones, los alumnos reflexionaron sobre lo ocurrido en el escenario simulado, favoreciendo el aprendizaje reflexivo y la mejora continua.

Selección de la muestra. El tamaño de la muestra fue por conveniencia, se incluyeron 17 alumnos del grupo de séptimo semestre de la Facultad de Medicina de la UAD.

Instrumentos de medida. Se analizaron las siguientes características académicas: debriefing utilizado, ECO realizado y las calificaciones obtenidas en simulación clínica. El instrumento integró lista de cotejo y evaluación del ECO de la materia de medicina de urgencias – Reanimación Cardiopulmonar Básico (Tabla 1).

Procedimiento. En la primera etapa del estudio, los estudiantes recibieron herramientas teóricas y prácticas para prepararse para la simulación clínica de RCP básico, la cual sería evaluada conforme a la rúbrica especificada (Tabla 1). Luego de la simulación, inició la fase de reconstrucción del caso. En esta etapa, se pidió a los alumnos que reflexionaran sobre sus decisiones durante la actividad, exponiendo los motivos detrás de cada acción y considerando las emociones involucradas. La retroalimentación se adaptó a las necesidades individuales, guiando a los estudiantes hacia la resolución de cualquier conflicto que surgiera durante la simulación. Además, de manera general, se llevó a cabo la retroalimentación general como parte de la siguiente etapa de síntesis, en la cual se abordaron las principales dudas del manejo del tema de Reanimación Cardiopulmonar, en la cual se obtuvo una participación buena por parte del grupo y buena relación con el docente. En la etapa final y cierre, se permite al alumno realizar nuevamente la actividad, en busca de mejoras a la hora de toma de decisiones en el área de simulación médica, esto para el desarrollo de nuevas habilidades psicomotrices y del pensamiento a la hora de afrontar de una situación en la vida real de manera eficaz y práctica, disminuyendo de manera considerada el riesgo de

tomar una mala decisión con el paciente real. El ejercicio de retroalimentación utilizando la técnica debriefing, permite al docente y alumno una buena comunicación, y a su vez, un buen trabajo grupal para los alumnos que estén en área clínica de esta Escuela de Medicina, reforzando la seguridad del

alumno para afrontar situaciones con el fin de buscar la causa (diagnóstico) y solucionar el problema del paciente (tratamiento).

Tabla 1.- Lista de cotejo y evaluación del Examen Clínico Objetivo Estructurado (ECO) de la materia de medicina de urgencias – Reanimación Cardiopulmonar Básico.

Nombre del alumno: _____ Fecha: _____
Semestre: _____ Matrícula: _____ Materia: _____
Escuela de procedencia: _____
Nombre del docente: _____ Nombre de la práctica: _____

MEDICINA DE URGENCIAS (RCP BÁSICO)	SI	NO
1. Verifica el estado de conciencia del paciente		
2. Al no haber respuesta, activa el sistema de emergencia		
3. Verifica pulso carotídeo		
4. Al no encontrar pulso, inicia maniobras de compresión (indica la técnica 2 cm. por arriba del apéndice xifoides, línea del esternón, colocando la base de la palma y encima la otra mano)		
5. Comprime al menos a una velocidad de 100 veces por minuto con una profundidad de aproximadamente 5 cm y permite expansión de tórax entre cada compresión verificar luces leds (puntos verdes significan buenas compresiones)		
6. Interrumpe compresiones al contar 30 veces para posicionarse en la vía aérea		
7. Inclina la cabeza y eleva el mentón cuidando de no lesionar, colocando resucitador manual y mascarilla		
8. Administra 2 ventilaciones, verificando que no haya fuga (maniobra en C)		
9. Menciona que se debe administrar 5 ciclos de 30 compresiones por 2 ventilaciones		
10. Verifica el pulso, sabe cuándo debe continuar y cuando detenerse		

RESULTADOS.

Calificaciones. De acuerdo a la figura 1, sobre la rúbrica de evaluación, la pregunta número 2 (ver figura 2), fue acertada en el 100% de los alumnos, en general hubo un buen desarrollo práctico de la simulación en cuanto al manejo de secuencia de acciones por parte del alumno sobre el tema de RCP básico, tomando en cuenta los puntos clave de la rúbrica de evaluación, de la cual, es perteneciente al consenso realizado a los docentes de área clínica de sexto al décimo semestre de la carrera de medicina y el tema es tomado de acuerdo al plan de estudios de la Facultad de Medicina. El 81.17% del total de rubros a calificar son aciertos, lo cual habla del aprendizaje psicomotriz y del pensamiento previamente adquirido por el grupo de séptimo semestre de Mientras que los índices de mayor error fueron las siguientes, el rubro número 8 (ver figura 3) y rubro número 10 (ver figura 4), “administra 2 ventilaciones, verificando que no haya fuga (maniobra en C)” y “verifica el pulso, sabe cuándo debe continuar y cuando detenerse”. Al momento de utilizar el debriefing clínico, los alumnos comentan omitir estas acciones ya que en el entrenamiento previo no prestaron atención suficiente sobre la secuencia en el manejo correcto del RCP básico, mientras que otros refieren en el momento de la simulación, no tenían el conocimiento de esas maniobras. Además, sobresalieron participantes emocionales

los cuales refieren que, por cuestión de inseguridad, ansiedad y miedo, no pudieron realizar estas tomas de decisiones.

La técnica Debriefing clínico posterior a la simulación médica, se realizó con la retroalimentación de la actividad con los alumnos de séptimo semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Durango – Extensión Gómez Palacio, acerca de la aplicación en el área de simulación, enfocado al tema “Reanimación cardiopulmonar básico” de la especialidad de medicina de urgencias, dentro de la cual, se observó y evaluó las habilidades psicomotrices y del pensamiento del alumno que les permita la toma de decisiones, esto para favorecer el desarrollo de dichas habilidades en los alumnos en ambientes controlados que evite el riesgo para estudiantes y pacientes. Se le pidió al alumno hacer comentarios acerca de qué factores negativos y positivos influyen al momento de la simulación y que lo motivó a realizar tales acciones dentro de la misma, que aspectos puede mejorar a la hora de encontrarse en una situación real. La mayoría de los alumnos comentaron que antes de acudir al área de simulación, sintió inseguridad, ansiedad, mientras que algunos alumnos participantes no se relacionaron con el tema debido al poco dominio e interés sobre el tema y dudas al realizar el abordaje del paciente. En general a la población de alumnos, fue asertiva con las acciones realizadas en simulación, sin embargo, al iniciar el módulo, no tienen la concentración

necesaria para escuchar instrucciones, además, menciona que el tiempo es limitado para una exploración completa. Dentro de la etapa final y cierre, se comentaron los factores positivos, se encontraron que la revisión teórica y práctica antes de la simulación final, influyen teniendo un dominio básico y completo del tema, además, al estar en un ambiente controlado, tiene seguridad y confianza en las acciones que

realiza para el abordaje correcto del paciente en el escenario que se plantea, realizando adecuadamente las maniobras y siguiendo los pasos que amerita la situación. Comentan que una de las herramientas que les permita desarrollar habilidades psicomotrices y del pensamiento es seguir en constante práctica en simulaciones específicas, con el fin de dominar la práctica clínica ante situaciones reales y así realizar un buen trabajo en equipo.

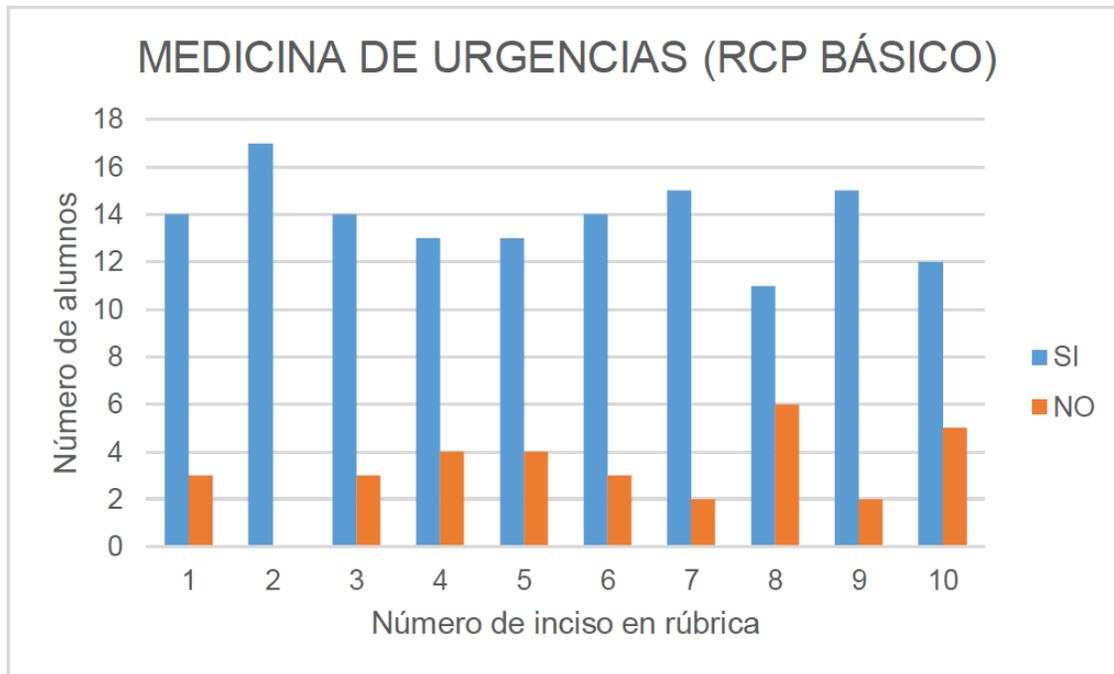


Figura 1.- Análisis de calificaciones de simulación correspondiente a 17 alumnos.

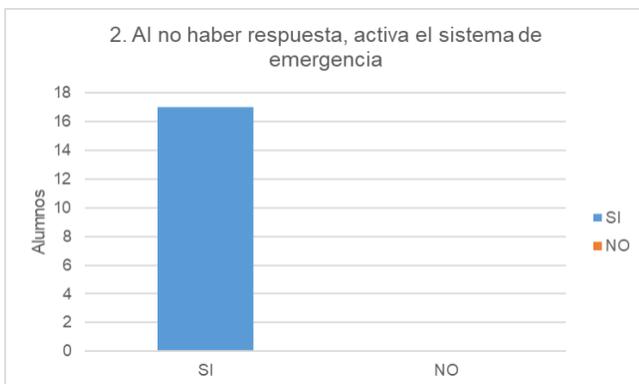


Figura 2.- Inciso correspondiente a la rúbrica de evaluación, “al no haber respuesta, activa el sistema de emergencia”.

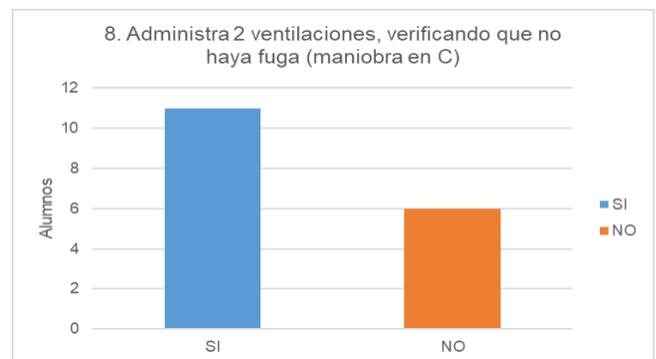


Figura 3.- Correspondiente al inciso 8 de la rúbrica de evaluación.

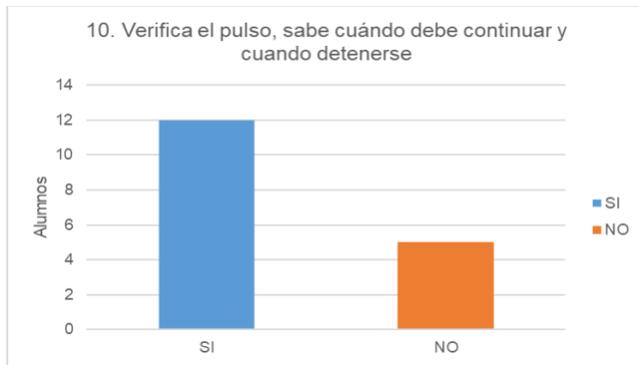


Figura 4.- Correspondiente al inciso 10 de la rúbrica de evaluación.

DISCUSIÓN

Las acciones humanas, especialmente en contextos tan complejos como el de la medicina, son el resultado de construcciones internas denominadas modelos mentales. Estos modelos representan cómo los individuos perciben, interpretan y responden a los fenómenos del mundo exterior, organizando y estructurando sus experiencias previas, conocimientos y emociones. En el contexto de la simulación clínica, el debriefing permite que tanto los estudiantes como el docente tengan la oportunidad de identificar y reflexionar sobre estos modelos mentales, ayudando a los estudiantes de séptimo semestre de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Durango a comprender mejor sus procesos de toma de decisiones. El debriefing, al ser una técnica reflexiva, no solo permite a los estudiantes identificar los errores o aciertos en sus decisiones, sino también explorar las razones que los llevaron a tomar esas decisiones. Este proceso es esencial para el aprendizaje profundo, ya que va más allá de la simple ejecución de acciones técnicas y se adentra en la comprensión de los factores internos que influyen en el comportamiento clínico. La reflexión consciente sobre los modelos mentales puede ayudar a los estudiantes a identificar patrones de pensamiento que podrían estar sesgados o que pueden mejorar, lo que finalmente conduce a un mejor desempeño clínico en situaciones reales. Para que el debriefing sea verdaderamente eficiente y no amenazante, es crucial que el educador no solo facilite el proceso, sino que también sea capaz de examinar y comprender sus propios modelos mentales. Antit (2023) menciona que la herramienta DASH permite a los educadores resaltar las fortalezas y áreas de mejora en el debriefing, esto es un paso clave para mejorar el razonamiento clínico y la calidad en la atención. Esto es fundamental porque los modelos mentales del educador, que están basados en su experiencia y perspectiva clínica, influirán en cómo percibe y evalúa las acciones de los estudiantes. Si el educador no tiene la capacidad de reflexionar sobre sus propios prejuicios

y suposiciones, puede resultar difícil interpretar correctamente las acciones de los estudiantes o, peor aún, imponer juicios que no fomenten un ambiente seguro para el aprendizaje. Un debriefing efectivo, por lo tanto, no se trata solo de señalar lo que salió mal, sino de crear un espacio donde el estudiante pueda explorar su pensamiento y mejorar su capacidad para tomar decisiones críticas en situaciones clínicas. Dentro de los modelos de debriefing, el estilo de “buen juicio” se ha identificado como uno de los más efectivos. Este enfoque se basa en la creación de un contexto seguro para el aprendizaje, en el que se favorezca la reflexión sobre las acciones y las causas subyacentes de esas acciones. Al centrarse en los modelos mentales que guían el comportamiento de los participantes, el educador puede ayudar a los estudiantes a cerrar las brechas entre su rendimiento actual y el nivel de competencia que se espera de ellos en situaciones clínicas reales. Además, este enfoque fomenta una mentalidad de mejora continua, ya que permite a los estudiantes reconocer que los errores son oportunidades para aprender y desarrollar habilidades. Sin embargo, no todas las sesiones de debriefing transcurren sin dificultades. La interacción entre los estudiantes y el educador puede generar momentos de tensión emocional y cognitiva. En este sentido, el debriefing puede convertirse en una conversación hostil o difícil si no se gestionan adecuadamente las emociones y la carga cognitiva de los participantes. Las emociones intensas, como la frustración o el miedo a la crítica, pueden nublar el juicio y dificultar la reflexión constructiva. Por ello, el debriefer debe desarrollar habilidades interpersonales, como la empatía, la autorregulación emocional y la capacidad de manejar conflictos, para evitar que el debriefing se convierta en un momento de resistencia o evasión por parte de los estudiantes. La creación de un ambiente seguro es clave para mitigar el impacto de una conversación difícil. Seleccionar un sitio tranquilo y privado, monitorear el lenguaje preverbal, mantener contacto visual adecuado, demostrar curiosidad honesta, y formular preguntas directas sin emitir juicios de valor son técnicas que ayudan a reducir la ansiedad y fomentar la apertura durante el debriefing. El educador debe ser consciente de su lenguaje corporal y tono de voz para asegurar que el espacio sea percibido como uno donde se valoran el aprendizaje y la mejora, no la crítica. Por otro lado, cuando el debriefing se lleva a cabo en un ambiente que favorece el trabajo en equipo, se hace posible identificar patrones de conducta que podrían no ser evidentes en un análisis individual. En un entorno colaborativo, los estudiantes pueden compartir sus experiencias y reflexionar sobre las acciones de sus compañeros, lo que enriquece el aprendizaje colectivo. Esta interacción puede ayudar a los participantes a pasar de una conversación difícil a una conversación más orientada al aprendizaje social, en la que se destacan tanto los errores como los aciertos, y se ofrece apoyo entre pares para fomentar un mejor desempeño en futuras situaciones clínicas. El aprendizaje social, facilitado por el debriefing en equipo, permite que los estudiantes desarrollen habilidades de comunicación, cooperación y

pensamiento crítico, esenciales para el ejercicio profesional en el ámbito médico. Además, el debriefing tiene el potencial de contribuir a la formación de un equipo de salud que no solo comparte conocimientos, sino que también está comprometido con la mejora continua y la seguridad del paciente, aspectos fundamentales en la medicina moderna (Wong, 2020). Este enfoque enriquece la discusión al enfatizar no solo la importancia de los modelos mentales, sino también el valor de crear un ambiente seguro para el aprendizaje, la necesidad de una autorreflexión tanto por parte de los educadores como de los estudiantes, y la importancia del aprendizaje colaborativo en el desarrollo de competencias clínicas, en instituciones de educación superior (Hu, 2024).

CONCLUSIÓN

Se observa una relación positiva entre el rendimiento académico y las estrategias de aprendizaje: habilidades de interacción social y aprendizaje con los compañeros, autoeficacia y expectativas, estado físico y anímico, valor de la tarea, control del contexto, control y autorregulación, atribución interna, conocimiento de objetivos y criterios de evaluación, concepción de la inteligencia como modificable, autoevaluación, motivación intrínseca, organización de la información, personalización y creatividad, pensamiento crítico, elaboración de la información, almacenamiento memorización, uso de reglas mnemotécnicas, uso y transferencia de la información adquirida y manejo de recursos para utilizar eficazmente la información. El debriefing clínico se presenta, a priori, como el más adecuado en base al mayor número de estrategias de aprendizaje utilizadas por los alumnos y al mejor rendimiento académico basado en las calificaciones de los mismos. Por tanto, a la luz del presente estudio, se recomienda que los facilitadores de simulación clínica utilicen la representación gráfica en la fase analítica del debriefing, cuando se discuten fortalezas y debilidades de los alumnos. Actualmente la simulación es parte integral del currículo de la educación en el área de la salud en nuestro país. Sus ventajas han sido ampliamente estudiadas como parte del aprendizaje basado en la experiencia; sin embargo, está demostrado que la experiencia por sí sola es insuficiente para lograr un aprendizaje efectivo. El *debriefing* es fundamental en este proceso de enseñanza, pero para obtener el resultado esperado exige un amplio conocimiento, experiencia y preparación en el área, con los costos económicos que esto implica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antit S, Mzoughi K, Fekih R, Zairi I, Zakhama L. Assessment of debriefing in high-fidelity mannequin simulation: study among students in cardiology. *Tunis Med.* 2023 Aug-Sep;101(8-9):674-679. French. PMID: 38445400.
- Cerón A, A., Rodríguez C, L. & Mendoza C, M., (2021). Debriefing en simulación clínica. *Revista de educación e investigación en emergencias.* 3(2). 74-77.
- Cimadevilla C. G. & Díaz G. E., (2019). Educación basada en Simulación-Debriefing sus bondades y dificultades. *Revista latinoamericana de simulación clínica* 1(2):95-103
- Corona M, L.A., Fonseca H, M., (2010). La toma de decisiones médicas como la habilidad profesional esencial de la carrera de medicina. 8(1):43-45.
- Dávila C, A., (2014). *Simulación en educación médica.* Elsevier. 3(10): 100-105.
- Dufresne, A., & Ziv, A. (2020). Debriefing in simulation-based medical education: The role of facilitator and feedback. *Journal of Medical Education and Curricular Development*, 7, 238212052090921.
- Durante, I., Lozano, J., Martínez, A., Morales, S., Sánchez, M. (2012). *Evaluación de competencias en ciencias de la salud* (Editorial Médica Panamericana, ed.). UNAM.
- Espinosa-Vázquez, O., Sánchez-Mendiola, M., Leenen, I., Martínez-González, A. (2020). Evaluación del desarrollo de la competencia clínica en odontopediatría con el examen clínico objetivo estructurado. *Investigación en Educación Médica*, 9(34), 53–62.
- Haugen, J., & Smith, J. (2019). Models of debriefing in simulation scenarios and their impact on clinical decision-making. *Journal of Clinical Simulation*, 12(4), 245-257.
- Hu Z. Strengthening critical thinking through debriefing - experiential learning theory: A case study. *J Educ Health Promot.* 2024 Mar 28;13:100. doi: 10.4103/jehp.jehp_787_23. PMID: 38726085; PMCID: PMC11081438.

- Kelleher, D., & Thompson, G. (2022). The effectiveness of debriefing for learning outcomes in simulation-based education: A meta-analysis. *Medical Education Review*, 40(5), 341-358.
- Lilley, R., et al. (2022). Structured debriefing in simulation: Improving teamwork, emotional management, and cognitive reflection. *Medical Education*, 56(6), 789-799.
- Minehart, R.D., Rudolph, J., Pian-Smith y M.C., Raemer, D.B. (2014). Improving faculty feedback to resident trainees during a simulated case: a randomized, controlled trial of an educational intervention. *Anesthesiology*, 120(1), 160-171.
- Moncada A., Cuba M.S., (2013). Toma de decisiones clínicas en atención primaria. *Revista médica HERED.* 24:319-323.
- O'Neill, P. K., & Carter, M. J. (2021). Debriefing in healthcare simulation: A comprehensive review of evidence-based strategies. *Clinical Simulation in Nursing*, 52, 52-63.
- Serna O, J.C., Borunda N, D. & Domínguez C, G., (2012). La simulación en medicina. La situación en México. *Rev Cirugía y cirujanos.* 80:301-305
- Smith, P. K., & Anderson, J. (2021). Enhancing clinical decision-making through structured debriefing: Insights from healthcare simulations. *Simulation & Gaming*, 52(3), 333-348.
- Stewart, M., & Armstrong, T. (2021). A systematic review of debriefing practices in healthcare: Emotional and cognitive dimensions. *Simulation in Healthcare*, 16(2), 99-110.
- Szyld D., Arriaga A. & León C, A., (2021). El debriefing clínico, retos y oportunidades en el ámbito asistencial; aprendizaje en la reflexión colectiva para mejorar los sistemas sanitarios y la colaboración interprofesional. *Revista de Simulación clínica.* 3(2): 69-73.
- Williams, S. R., & Jacobs, D. (2019). The impact of debriefing on clinical decision-making and teamwork in healthcare simulation. *Medical Education Research*, 45(2), 114-123.
- Wong JYH, Chan MMK, Tsang VWY, Pang MTH, Chan CKY, Chau PH, Tiwari A. Rubric-based debriefing to enhance nursing students' critical thinking via simulation. *BMJ Simul Technol Enhanc Learn.* 2020 Apr 29;7(1):11-16. doi: 10.1136/bmjstel-2019-000523. PMID: 35521073; PMCID: PMC8936748.



Relación entre el coeficiente intelectual y el rendimiento académico en una escuela primaria del norte de México.

Relationship between IQ and academic performance in an elementary school in northern Mexico.

Guerra-Alanís A. J^{1*}, Betancourt Martínez N. D², Moran-Martínez, J².

¹Escuela de Psicología. Universidad Autónoma de Coahuila

²Departamento de Biología Celular y Ultraestructura. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Laguna.

*Autor de correspondencia: Dr. Abraham de Jesús Guerra Alanís

RESUMEN

La inteligencia es un rasgo medible y comprobable, llamado Coeficiente Intelectual, el cual se define como un concepto global que envuelve una habilidad individual para actuar a propósito, para pensar racionalmente y de acuerdo al ambiente, este se encuentra determinado por factores sociales, ambientales y genéticos. Este se ha relacionado aparte de otros factores como el establecimiento de metas, autocontrol y nivel socioeconómico, con el rendimiento académico. El objetivo de este estudio fue determinar la relación del Coeficiente Intelectual y sus áreas con la calificación general del niño de 7 a 11 años en escuela primaria. La investigación se realizó en el Ejido el Lequeitio en 55 niños 25 niñas y 30 niños, de 7 a 11 años, se aplicó la prueba de Inteligencia Wisc- IV. El Coeficiente Intelectual Total se correlaciona con una $r^2 = 0.06$, ($p < 0.000$). Las subpruebas con mayor relación fueron NL y RD, el área con mayor relación fue Memoria de Trabajo (IMT). Estos resultados permiten establecer que estas áreas de inteligencia requieren mayor atención para su entrenamiento y estimulación para mejorar su rendimiento académico.

Palabras clave: Coeficiente Intelectual, Rendimiento académico, Calificaciones.

ABSTRACT

Intelligence is a measurable and verifiable trait, called IQ, which is defined as a global concept that involves an individual ability to act on purpose, to think rationally and according to the environment, this is determined by social, environmental and genetic factors. This has been related apart from other factors such as goal setting, self-control and socioeconomic level, with academic performance. The objective of this study was to determine the relationship of the IQ and its areas with the general grade of the child from 7 to 11 years old in primary school. The research was carried out in the Ejido el Lequeitio in 55 children 25 girls and 30 boys, from 7 to 11 years old, the Wisc-IV Intelligence Test was applied. The Total IQ is correlated with an $r^2 = 0.06$, ($p < 0.000$). The subtests with the highest correlation were NL and RD, the area with the highest correlation was Working Memory (IMT). These results allow us to establish that these areas of intelligence require greater attention for their training and stimulation to improve their academic performance.

Keywords: IQ, Academic performance, Grades.

INTRODUCCIÓN

La inteligencia se ha convertido en un rasgo medible y comprobable, el cual se nombra como Coeficiente Intelectual Total (CIT) evaluado por pruebas de inteligencia. Weschler define el CIT como un concepto global que envuelve una habilidad individual para actuar a propósito, pensar racionalmente y de acuerdo al ambiente (Legg y Hutte, 2007). Se ha establecido que el desarrollo cognitivo depende en una buena porción a los factores genéticos (Gosso, 2007; Meisenberg, 2005), sin embargo los factores ambientales son primordiales durante las primeras etapas del desarrollo del niño, factores como la alimentación de la madre durante la gestación (Litt et al., 2005; Walker et al., 2007), el embarazo a buen término, el bajo peso al nacer (Kerr-wilson et al., 2011) y la lactancia materna (Nisbett et al., 2012). En etapas posteriores siguen manteniendo una enorme influencia el consumo de nutrientes como el Yodo y Hierro (Walker et al., 2007), Existen factores ambientales como la exposición crónica a elementos químicos que se han relacionado con el rendimiento académico como los metales pesados (Zahran et al., 2012), y algunos de ellos se encuentran relacionados con la inteligencia directamente como el Plomo (Liu et al., 2013; Jusko et al., 2008), Manganeseo (Menezes et al., 2011), Flúor (Seraj et al., 2012), Cadmio (Jeong et al., 2015) y Arsénico (Von Ehrenstein et al., 2007; Wasserman et al., 2014), también la familia tiene una influencia sobre la inteligencia del niño tales como la inteligencia y la salud mental de la madre (Der et al., 2009; Walker et al., 2007), el número que ocupa entre el nacimiento de sus hermanos (Bjerkedal et al., 2007) y el número de miembros de la familia (Boomsma et al., 2008; Deary et al., 2015), entre otros factores sociales como: el nivel socioeconómico, el estrés, la educación, el género y el grupo étnico al que pertenecen (Nisbet et al., 2012) la exposición a pesticidas y parásitos intestinales (Walker et al., 2007)

Es importante el estudio del CIT, debido a que se ha relacionado con aspectos de la calidad de vida como logros académicos, rendimiento académico y el número de años que continua educándose, además en la edad adulta mantiene fuertes correlaciones con el ingreso, el rendimiento en el trabajo (Neisser et al., 1996) y con la salud física y mental, (Lager et al., 2011; Der et al., 2009; Gale et al 2010; Franz et al., 2011; Deary et al., 2009). El bajo CIT como componente del bajo rendimiento académico se asocia con trastornos de aprendizaje (Atuesta et al., 2008). El rendimiento académico además de mantener una relación con el CIT obedece a diversos factores internos en el niño entre ellos el establecimiento de metas, actividades de estudio (Niebla y Hernández, 2010) y capacidades de autocontrol (Navarro, 2003). Pero también obedece a factores externos como lo han descrito diversos autores: los factores familiares, el género y el nivel socioeconómico (Córdoba et al., 2010; Kovac et al., 2011). Tanto la inteligencia y el rendimiento académico dependen de numerosos elementos, sin embargo, existen

diversas áreas que componen la prueba de inteligencia Wis IV, la cual servirá como un indicador predictivo de un bajo rendimiento académico, que ayudará a la orientación. Además de que no existen estudios en comunidades de bajo nivel socioeconómico del Coeficiente Intelectual en comunidades de la Comarca Lagunera. El objetivo de este estudio fue determinar la relación del Coeficiente Intelectual y sus áreas de la calificación general del niño de 7 a 11 años en escuela primaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar y población de estudio

La investigación se realizó en el Ejido de El Lequeitio ubicado en el municipio de Francisco I. Madero en el Estado de Coahuila de Zaragoza en el Norte de México (OECD, 2014), con las coordenadas geográficas de latitud de 25.845833 y longitud -103.278333.

Consideraciones éticas

Se solicitaron los permisos con las autoridades regionales y autorización a los directivos de las escuelas, se citaron a los padres para explicar el método de investigación. Se les otorgó un consentimiento informado para que aceptaran a participar en la investigación y en la entrega del mismo disipar dudas sobre la investigación a realizar. El estudio fue aprobado por el comité de Bioética de la Facultad de Medicina Unidad Torreón de la Universidad Autónoma de Coahuila México No. (Aprobado por la secretaria de salud y comisión nacional de Bioética en México No. CONBIOETICA07CEI00320131015) con el número de referencia de aprobación: No. AUT.13-11/13.

Obtención de datos

Se solicitaron las calificaciones (CF) generales del curso grado anterior.

Se analizaron 55 niños en edades de 7 a 11 años descritos en la tabla 1.

Variables	\bar{x}, \pm
Hombres	30 ^a
Mujeres	25 ^a
CF	8±0.9
Edad	9±1.4
CIT	78 ±10.5

^aObservaciones, \bar{x} = Media, \pm = Desviación Estándar

Herramientas de evaluación

Se aplicó la prueba de inteligencia Wisc-IV, de forma individual, la prueba consiste en 15 subpruebas, las cuales 10 son obligatorias y 5 suplementarias, las subpruebas aplicadas en este estudio fueron: Diseño con cubos (DC), Semejanzas (SE), Retención de Dígitos (RD), Conceptos con dibujos (CD), Claves (CL), Vocabulario (VB), Sucesión de Números y letras (NL), Matrices (MT), comprensión (CM), Búsqueda de Símbolos (BS), las puntuaciones escalares promedio oscilan entre 8 y 12. Que se clasifican en 4 áreas principales: Como se muestra en la Tabla 2 se describe la pertenencia de la subpruebas a los índices: Índice de Comprensión Verbal (ICV), índice de memoria de trabajo (IMT), índice de Velocidad de Procesamiento e Índice de Comprensión Verbal. En las áreas de Inteligencia y en el Coeficiente Intelectual Total las puntuaciones menores a 69 se traduce como un CIT Muy bajo de 70-79 que se clasifica como Limite, 80-89 Promedio Bajo, 90-109 Promedio, 110-119 Promedio Alto, 120-129 Superior y 130 a más Muy superior (Wechsler, 2003).

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se utilizó la prueba Smirnov Kolmoronov para determinar normalidad, se realizó estadística descriptiva, se utilizó una t de student para determinar diferencias entre grupos separados por género. Se realizó correlación de Spearman entre las CF y las subpruebas, las áreas y el coeficiente intelectual total.

RESULTADOS

En la tabla 3 se observan las variables de los niños separadas por género, en la prueba de t de student no se encontraron

	\bar{x} y \pm de Género ^a	
	Mujeres	Hombres
Edad	9 \pm 1.4	9 \pm 1.3
CF	8.2 \pm 0.9	7.9 \pm 1
W. IV		
DC	7.4 \pm 2.2	7.6 \pm 2.8
SE	5.3 \pm 2.2	4.5 \pm 2.5
RD	8.1 \pm 2.5	7.7 \pm 2.2
CD	7.5 \pm 3.4	7.3 \pm 2.2
CL	7.2 \pm 2.6	7.5 \pm 2.9
VB	6.3 \pm 2.6	6.5 \pm 2.6
NL	6.3 \pm 3	6.7 \pm 2.4
MT	6.7 \pm 1.7	6.7 \pm 2.7
CM	6.9 \pm 2.7	6.6 \pm 2.7
BS	8 \pm 2.9	7.4 \pm 2.9
CIV	78 \pm 11.9	77.2 \pm 11.6
IRP	82.4 \pm 11.2	83.1 \pm 11.2
IMT	85.3 \pm 13.2	86.4 \pm 11.1
IVP	85.7 \pm 13.2	84.9 \pm 11.1
CIT	77.1 \pm 8	78.5 \pm 11.9

diferencias significativas en las variables valuadas entre el género.

Tabla 2. CF y CIT de la prueba de Inteligencia WISC-IV, separados por género.

\bar{x} = media \pm = desviación Estándar, ^a Se realizó la prueba de student para identificar diferencias entre los grupos.

La Tabla 3 muestra que la correlación del CIT con las CF fue de una r^2 de 0.6 (p<0.01).

Tabla r^2 entre	R^2		P	r^2 de 0.6 (p<0.01).	3. Valor de CF y
	DC	SE			
	0.33	0.012	0.012		
	0.27	0.047	0.047		
	0.40	0.002	0.002		
	0.31	0.019	0.019		
	0.27	0.048	0.048		
	0.30	0.029	0.029		
	0.43	0.012	0.012		
	0.25	0.066	0.066		
	0.31	0.021	0.021		
	0.43	0.001	0.001		
	0.38	0.004	0.004		
	0.42	0.001	0.001		
	0.53	0.000	0.000		
	0.43	0.001	0.001		
	0.60	0.000	0.000		

Puntuaciones de las subpruebas, áreas y el Cit.

DISCUSIÓN

Se encontró que el coeficiente intelectual no difiere entre género, entre las subpruebas que tienen una mayor relación al coeficiente intelectual son búsqueda de símbolos con una r^2 de 0.43, (p<0.001) y la subprueba de Números y Letras con una r^2 de 0.43, (p<0.012). El área con mayor relación a las calificaciones se encuentra en el área de Índice de Memoria de Trabajo con una r^2 de 0.53 (p<0.000), el coeficiente Intelectual Total se correlaciona con una r^2 de 0.6 (p<0.000).

Este estudio se realizó en una población con un nivel socioeconómico (NSE) bajo, el promedio del Coeficiente Intelectual Total encontrado fue de 77.8, el cual se clasifica como Coeficiente Intelectual por debajo del promedio, estos resultados son similares a estudios que relacionan el CIT con el Nivel socioeconómico (López, 2014; Herreño y Bañón, 2014a). El promedio de SE en nuestros resultados fue de un promedio de 5, esta es subprueba que se encuentra con una mayor relación entre el retraso con la lectura (Bohorquez y Quijano, 2014), ámbito que tiene mucho peso en la evaluación de las CF.

En nuestro estudio las CF del promedio general se correlacionan con el CIT con una r^2 = 0.6, estos resultados son similares con los resultados reportados por Gabriel en 2013 donde el CIT del WISC IV se correlaciona con las CF con una r^2 de 0.64, también los mismos resultados se observan en

el estudio de Orellana en 2011 donde se realizaron correlaciones con el CIT y con los promedios bimestrales y el promedio general, en el primer bimestre se observó una $r^2=0.467$ ($p=0.59$), en el segundo bimestre una $r^2=0.55$, ($p<0.05$), en el tercer bimestre una $r^2=0.6$, ($p<0.05$), en el cuarto bimestre una $r^2=0.59$ ($p=0.05$) y el promedio general con una $r^2=0.62$ ($p=0.01$). Otras correlaciones en la materia de lengua y matemáticas muestran una correlación altamente significativa de $r^2=0.64$ y 0.57 respectivamente, en niños de 9 a 12 años (Herrero y Bañón, 2014b). Se puede observar el papel que juega el coeficiente intelectual en el desarrollo del promedio general en los niños, sin embargo la limitación principal de este estudio fue la medición de diversas variables también relacionadas con el coeficiente intelectual para determinar el peso que tienen cada una de ellas en el rendimiento académico. Se sugieren diversos estudios que amplíen las mediciones de las variables que intervienen en el desenvolvimiento académico del niño.

CONCLUSIÓN

En relación a los resultados estadísticos no se encontraron diferencias significativas entre el CIT y el género. Se puede observar una gran relación entre el CIT y las Calificaciones del promedio general. Las supruuebas que más se relacionan con el promedio general son Sucesión de Números y Letras (NL) y Retención de Dígitos (RD), el área que se encuentra con mayor relación a las CF es el índice de Memoria de Trabajo (IMT). Estos resultados permiten establecer que estas áreas de inteligencia requieren mayor atención para su entrenamiento y estimulación para mejorar su rendimiento académico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Atuesta JY., Fajardo A., Vásquez RA., Urrego ZC. 2008. *Aspectos psicopatológicos del coeficiente intelectual limítrofe: un estudio en el Hospital de la Misericordia, 2000-2005. Rev Colomb Psiquiat.* (37) 2, 182- 193.
- Bjerkedal, T., Kristensen, P., Skjeret, GA., Brevik, JI. Intelligence test scores and birth order among young Norwegian men (conscripts) analyzed within and between families. *Intelligence.* 2007. 35. pp 503–514.
- Bohórquez Montoya, L. F., & Quijano Martínez, M. C. 2014. La comprensión verbal y la lectura en niños con y sin retraso lector. *Pensamiento Psicológico*, 12(1), 169-182.
- Boomsma DI., Beijsterveld TCEM., Beem L., Hoekstra RA., Polderman TJC., Bartels M., Intelligence and birth order in boys and girls. *Intelligence.* 2008. 36. pp 630-6334.
- Córdoba LG., García V., Luengo LM. Vizuet M., Feu S. 2011. Determinantes socioculturales, su relación con el rendimiento académico en alumnos de enseñanza secundaria obligatoria. *Revista de Investigación Educativa.* 29(1). 81-93.
- Deary IJ. Brett CE. Predicting and retrodicting intelligence between childhood and old age in the 6-Day Sample of the Scottish mental Survey 1947. *Intelligence.* 2015. 50. pp 1-9.
- Deary IJ., Gale CR., Stewart MCM., Fowkes GR., Murray GD., Batty GD., Price JF. Intelligence and persisting with medication for two years: Analysis in a randomised controlled trial. *Intelligence.* 2009. 37. pp 606-612.
- Der G., Batty GD., Deary IJ., The association between IQ in adolescence and a range of health outcomes at 40 in the 1979 US National Longitudinal Study of Youth. *Intelligence.* 2009. 37. pp 573-580.
- Franz CE., Lyons MJ., O'Brien R., Panizzon MS., Kim K., Bhat R., Grant MD., ToomeyR., Eisen S., Xian H., Kremen WS. 2011. *A 35 Year Longitudinal Assessment of Cognition and Midlife Depression Symptoms: the Vietnam Era Twin Study of Aging, Am J Geriatr Psychiatry.* 19, 559-570.
- Gabriel, R. C. 2013. Asociación entre factores neuropsicológicos, procesos cognitivos y niveles de lectura en niños de diferente nivel socioeconómico del Callao. *Revista de Investigación en Psicología*, 16(2), 89-103.
- Gale CR., Batty GD., Tynelius P., Deary IJ., Rasmussen F., 2010. *Intelligence in early adulthood and subsequent Hospitalization for Mental Disorders, Epidemiology.* 21(1), 70- 77.
- Gosso MF. 2007. Common genetic variants underlying cognitive ability. Unpublished doctoral dissertation Vrije Universiteit Amsterdam, the Netherlands.
- Herrero AD., & Bañón, AR. 2014a. Relaciones Entre Autoestima, Aptitudes Intelectuales Y Rendimiento Académico: Un Estudio En Alumnos De Educación Primaria. *Investigación Educativa en Educación Primaria.* Pp 126-136.
- Herrero AD., Bañón AR. 2014b. influye el nivel socioeconómico en el rendimiento académico de los alumnos de educación primaria?. *Investigación Educativa en Educación Primaria.* pp 300-310.
- Jeong KS., Park H., Hong YC., Ha M., Park H., Kim BN., Lee BE., Lee SJ., Lee KY., Kim JH., Kim Y. 2015. Performance IQ in children is associated with blood cadmium concentration in early pregnancy. *Toxicology.* 30, 107-11.
- Jusko TA., Henderson CR., Lanphear BP., Cory-Slechta DA., Parson PJ., Canfield RL. 2008. *Blood Lead concentration < 10 µg/dL and child intelligence at 6 year of age; Envirmental Health Perspectives.* 116(2), 243-248.

- Kerr-Wilson CO., Mackay DF., Smith GCS., Pell JP. Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *Journal of public health*. 2011. 34(2). pp 209-216.
- Kovacs FM., Gil T., Gestoso M., López J., Mufraggi N., Palou P. 2011. Relación entre hábitos de vida y calificaciones escolares en adolescentes. *Apuntes. Medicina de l'Esport*. 43(160). 181-186.
- Lager AC., Modin BE., De Stavola BL., Vagerö DH., *Social origin, schooling and individual change in intelligence during childhood influence long-term mortality: a 68-year follow-up study*. 2011. *international journal of epidemiology*. 41, 398-404.
- Legg S., Hutte M., 2007. *A collection of Definitions of intelligence, Advances in artificial General intelligence: Concepts, architectures and Algorithms*, B Goertzel and P. Wang Eds. 2007.
- Litt J., Taylor HG., Klein N., Hack M. 2005. Learning disabilities in children with Very Low Birthweight: prevalence, Neuropsychological Correlates, and Educacional Interventions, *Journal of Learning Disabilities*. 38(2), 130-141.
- Liu J., Li L., Wang Y., Yan C., Liu X. 2013a. *Impact of low Blood lead Concentrations on IQ and School perforce in chinese children; plosone*. 8, 1-8
- López I. 2014. Situación socioeconómica, Laboral e Implicación de la familia en el rendimiento académico de alumnado de 3er ciclo de educación primaria. *Investigación educativa en educación primaria* pp 289-288
- Meisenber G. *Genes for intelligence a review of Recent progress. The mankind quarterly*. 2005. 44(2). pp 134-164.
- Menezes JA., Cristiane ON., Moreira JC., Sarcinelli PN., Mergler D. 2011. *Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers, Environmental Research*. 111, 156-167.
- Navarro RE. 2003. *Revista Electronica Iberoamericana sobre Calidad, eficacia y Cambio en Educación*. 1(2).
- Neisser U., Boodoo G., Bouchard TJ., Wade A., Brody N., Ceci SJ., Halpern DF., Loehlin JC., Perloff R., Sternberg RJ., Urbina S. 1996, *Intelligence Knowns and UnknowAmerican Psychologist*. 51, 77-101.
- Niebla JC., Hernández L. 2010. Modelo explicativo del bajo rendimiento escolar: Un estudio con adolescentes Mexicanos. *Revista Iberoamericana de Evaluación Educativa*. 3(2). 146-150.
- Nisbett RE., Aronson J., Blair C., Flynn J., Halpern DF., Turkheimer R. 2012, *Intelligence New findings and theoretical developments, American Psychologist*. 67(2), 130-159.
- OCDE. 2014. *Ocde México Directorio, Lequeitio, Coahuila de Zaragoza*. <http://www.ocdemexico.org.mx/Coahuila/Lequeitio/> visitado el 17 de noviembre de 2016.
- Orellana PR. 2011. *Las Capacidades Cognitivas De Los Niños De Seis A Ocho Años Y Su Relación Con El Rendimiento En El Área De Las Matemáticas En Una Fundación De La Ciudad De San Salvador De Jujuy*. In *III Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XVIII Jornadas de Investigación Séptimo Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR*. Facultad de Psicología-Universidad de Buenos Aires.
- Seraj B., Shahrabi M., Shadfar M., Ahmadi R., Fallahzadeh M., Eslamlu HF., Kharazifard MJ. 2012, *Effect of high water fluoride concentration on the intelectual development of children in Makoo/Iran; Journal of dentistry*. 9.2, PP 221-229.
- Von Ehrenstein O., Poddar S., Yuan Y., Guha D., Eskenazi B., Basu A., Hira-smith M., Ghosh M., Lahiri S., Haque R., Ghosh A., Kalman D., Das S., Smith AH. 2007. *Children's Intellectual Function in Relation to arsenic exposure, Epidemiology*, 44-51.
- Walker SP., Wachs ED., Meeks J., Lozoff B., Wasserman GA., Pollitt E., Carter JA. 2007, *Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries, Child development in developing countries, Vol 369, pp 145- 157*
- Wasserman GA., Liu X., Lolocono NJ., Kline J., Litvak PF., Geen AV., Mey JI., Levy D. Abramson R., Schwartz A., Gaziano JH. 2014. *A cross-sexstional study of well wáter arsenic and child IQ in Maine schoolchildren, Environmental health*, 13:23
- Wechsler D., *Adaptado y estandarizado por Cristina Heredia Ancona, Pedro Antonio Sánchez Escobedo*. 2003, *Escala Wechler de inteligencia para niños IV WISC-IV*, Manual técnico David Wechsler, Manual Moderno, EE.UU.
- Zahran S., Mielke HW., Weiler S., Hempel L., Berry K., Gonzales CR. 2012. Associations between standardized school performance test and mixtures of Pb, Zn, Cd, Ni, Mn, Cu, Cr, Co y V, in comunity soils of New Orleans. *Environmental Pollution*, 169, 128-135.



Validación de método microbiológico cilindro placa para la determinación de potencia antimicrobiana de la gentamicina en un producto farmacéutico inyectable veterinario.

Validation of microbiological method cylinder plate for the determination of antimicrobial potency of gentamicin in a veterinary injectable pharmaceutical product.

Marmolejo-Ruiz, G. S.¹, Alba-Romero, J. J.¹, Ocampo-López, J. S.³, Rico-del-Río, A. E.³, Lozano-Moran, M.³, Téllez -López, M. Á.², Hernández-González, S. I.*¹

¹ Laboratorio B de Investigación del Departamento de Bacteriología Médica Diagnóstica y Salud Pública. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Artículo 123 s/n, Fracc. Filadelfia. C.P. 35010, Gómez Palacio, Durango, México.

² Departamento de Farmacia y Productos Naturales. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Artículo 123 s/n, Fracc. Filadelfia, C.P. 35010, Gómez Palacio, Durango, México.

³ Laboratorio de Control de Calidad Interno de Comercializadora Pecuaria de México S.A. de C.V. Calle Indé No. 824, Parque Industrial Carlos A. Herrera Araluce, C.P. 35079, Gómez Palacio, Durango, México.

*Autor de correspondencia: Dra. Sandra Isabel González Hernández
Correo: sandra.hernandez@ujed.mx

RESUMEN

La industria farmacéutica se centra en el desarrollo y distribución de medicamentos mediante la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, con énfasis en la innovación y la minimización de efectos secundarios. Sin embargo, estos avances enfrentan a desafíos científicos, sociales y económicos, junto con regulaciones de calidad. El objetivo de esta investigación fue determinar la potencia antimicrobiana de un producto farmacéutico inyectable con gentamicina como principio activo mediante el método Cilindro Placa, así como diseñar y validar la metodología. La metodología utilizada tiene como referencia el método general de análisis, valoración microbiológica de antibióticos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Lo que demuestra que el producto farmacéutico inyectable veterinario con contenido neto de 100 mL donde el 20% corresponde a Gentamicina como principio activo, el producto obtuvo una potencia antimicrobiana de 95.83%, por lo tanto, inhibe el crecimiento del microorganismo de prueba, *Staphylococcus epidermidis*. Mediante la implementación de este método validado, se garantiza la fiabilidad de los resultados..

Palabras clave: Industria farmacéutica, Cilindro Placa, Gentamicina, Potencia antimicrobiana.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry focuses on the development and distribution of medications through the research and development of new drugs, emphasizing innovation and the minimization of side effects. However, these advancements face scientific, social, and economic challenges, along with quality regulations. The objective of this research was to determine the antimicrobial potency of an injectable pharmaceutical product with gentamicin as the active ingredient using the Cylinder Plate method, as well as to design and validate the methodology. The methodology used references the general analysis method, microbiological evaluation of antibiotics from the Mexican Pharmacopoeia. This demonstrates that the veterinary injectable pharmaceutical product with a net content of 100 mL, where 20% corresponds to Gentamicin as the active ingredient, achieved an antimicrobial potency of 95.83%, thus inhibiting the growth of the test microorganism, *Staphylococcus epidermidis*. By implementing this validated method, the reliability of the results is ensured.

Keywords: Pharmaceutical industry, Cylinder Plate, Gentamicin, Antimicrobial potency.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica incluye actividades, procesos y operaciones relacionadas con el descubrimiento, desarrollo, producción y distribución de productos médicos y medicamentos, (Gligo, N., et al., 2023), sus pilares fundamentales son la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos, teniendo como horizonte la innovación y el tratamiento terapéutico con el menor número de efectos secundarios, (Inostroza-Ruiz L., et al., 2023), además, los laboratorios farmacéuticos deben garantizar mediante ensayos fisicoquímicos y microbiológicos la calidad del producto, la metodología empleada tiene que estar validada, cuando se amerite, evaluar la exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y robustez, según manuales de Buenas Prácticas Farmacéuticas, esto es para que proporcione un alto grado de confianza, (DIGEMID, 2018).

En México, como en el resto del mundo, la investigación por instituciones académicas y farmacéuticas ha seguido la tendencia general de la globalización y se ha movido inexorablemente a niveles de países de medianos y bajos ingresos. En 2019, las compañías farmacéuticas invirtieron 83 billones de dólares en investigación y desarrollo (diez veces más que en 1980). Es incuestionable, dado el monto destinado a la investigación en nuestro país (0.4 % del producto interno bruto, alrededor de 49 330 millones de pesos, comparado con 3.4 % de Japón o 2.7 % de Estados Unidos), indica una necesidad de llevar a cabo investigación financiada por la industria farmacéutica, (Mimenza-Alvarado A. J., et al., 2023).

La introducción de los antibióticos en el uso clínico fue el mayor avance médico del siglo XX, los antibióticos además de tratar enfermedades infecciosas hicieron posible la implementación de nuevas tecnologías, prolongo la expectativa de la vida humana y posibilitó procedimientos médicos, (Hutchings, M. I., et al., 2019), al tiempo que garantizaba la seguridad alimentaria y mejoraba la salud pública, (de la Fuente-Nunez, C., et al., 2023). Actualmente la resistencia a los antibióticos es una de las amenazas más graves para la salud pública mundial del siglo XXI, una vez que se introduce un nuevo fármaco en la clínica, la resistencia a los antibióticos puede surgir rápidamente a través de una fuerte presión selectiva poco después de la inducción, (Wang, C.H., et al., 2020). Un tema alarmante es la seguridad alimentaria ya que es vulnerada por el uso indiscriminado de los antibióticos en animales lo que origina un desarrollo de resistencia a los antimicrobianos (representan un grupo altamente diverso de moléculas que pueden detener el crecimiento (efecto bacteriostático) o provocar la muerte (efecto bactericida), específicamente de bacterias,

(Duijkeren., et al., 2018). Las bacterias son microorganismos que han vuelto resistentes a múltiples medicamentos, lo que las hace extremadamente difíciles de tratar, (Barrios-Villa, E., 2024), la cual está relacionada con el principio activo o con las propiedades farmacocinéticas del antibiótico que seguirá diferentes rutas de distribución dentro del organismo o en los tejidos del animal dejando residuos que dependen del tipo antimicrobiano, no se respetan los Límites Máximos de Residuos, el tiempo de carencia de los antibióticos administrados, los efectos de los antibióticos en los animales y las normativas regulatorias de uso de los antibióticos veterinarios, (Tejada Rodríguez, E. J., & Arreguín, A., 2024). Es de importancia resaltar que a través de los años la gestión de calidad ha sido objeto de varias investigaciones relacionándola con otros factores de crecimiento, (Díaz Muñoz, G. A., & Salazar Duque, D. A., 2021). Actualmente, los investigadores realizan estudios para obtener datos y desarrollar métodos, (Li, X., et al., 2019), los cuales, se deben someter a un análisis estadístico con el fin de trazar gráficos, evaluar el comportamiento del proceso, llevar un monitoreo y comprender cuándo tomar medidas y mantener el proceso bajo un estado de control, (Bar R., 2019). En México se recurre cada vez más a organizaciones privadas que ofrecen sus servicios para la gestión de procesos de la investigación farmacéutica, (Santillán-Doherty, P., & Pérez-Padilla, R., 2023).

Por lo expuesto, es de gran interés tener dentro del Laboratorio de Control de Calidad metodologías, instrumentos, equipos y personal capacitado que permitan determinar la veracidad y validez de los productos farmacéuticos. Dentro de la calidad de los productos farmacéuticos es de importancia la determinación de su potencia antimicrobiana, existen diferentes metodologías para evaluar este aspecto, una de ellas es el: método Cilindro Placa el cual se fundamenta en la difusión del antibiótico desde un punto de aplicación, se evalúa el diámetro de los halos de inhibición del crecimiento microbiano alrededor de los cilindros, este diámetro se relaciona directamente con la potencia antimicrobiana de las sustancias probadas, (FEUM 13ª edición 2021), es importante resaltar que en los antibióticos puede tenerse leves cambios químicos que derivan en la disminución de la actividad antimicrobiana que no puede mostrarse por métodos químicos, debido a esto, en caso de duda respecto a la actividad de un antibiótico los métodos de valoración microbiológica predominan sobre los métodos químicos, (USP 41, 2018).

El objetivo de esta investigación fue determinar la potencia antimicrobiana de un producto farmacéutico inyectable veterinario con principio activo la gentamicina por el método cilindro en placa (el cual es un antibiótico aminoglucósido bactericida que ejerce actividad contra bacilos gramnegativos

y cocos grampositivos, cuyo mecanismo de acción es activamente oxígeno-dependiente; y que luego de su difusión y posterior ingreso a la membrana externa bacteriana, para alcanzar el espacio periplasmático, es penetrar la membrana interna citoplasmática, alterando su funcionamiento al unirse a los polisomas (subunidad ribosómica 30s) provocando un error en la lectura del RNA-mensajero y produciendo una proteína anómala, la cual unido a las alternativas funcionales de la membrana induce a la pérdida de sodio, potasio y otros componentes esenciales; produciendo así, la muerte bacteriana, (Ploog, J. T., et al., 2009), (Krause, K.M., et al., 2016).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó la capacidad antimicrobiana de un producto farmacéutico con Gentamicina como principio activo. La metodología utilizada para el método Cilindro Placa (difusión en agar) tiene como referencia el MGA 0100, Valoración Microbiológica de Antibióticos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 13a edición, (2021) y para evaluar y establecer los lineamientos y criterios para la evaluación del desempeño del método de prueba tiene como referencia el CCAYAC-P-062, Guía para la Evaluación del Desempeño de Métodos de Prueba Microbiológicos para análisis de alimentos, (2012), el cual forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). La investigación se llevó a cabo en colaboración con la industria privada en el Laboratorio de Control de Calidad en el área de Microbiología de la Comercializadora Pecuaria de México S.A de C.V. y el Laboratorio B de Investigación del departamento de Bacteriología Médica Diagnóstica y Salud Pública de la Universidad Juárez del Estado de Durango, Facultad de Ciencias Químicas unidad Gómez Palacio, Durango.

Se trabajo bajo protocolos de bioseguridad establecidos dentro del Laboratorio de Control de Calidad de la Comercializadora Pecuaria de México S.A de C.V. para la manipulación de microorganismos y productos farmacéuticos.

Preparación de las diluciones de la Solución de Referencia (SRef)

Se preparó la solución madre de la solución de referencia (SRef) utilizando el disolvente inicial para Gentamicina con un estándar de 595.63 UI/mg. Para ello, se empleó la solución amortiguadora N°3 con el fin de obtener la concentración final de la solución madre (1 mg de Gentamicina), la cual tiene una duración de 30 días en refrigeración. A partir de la solución madre se prepara una concentración central (c) 0.1

µg/mL posteriormente se realizan las soluciones de prueba de referencia con las siguientes concentraciones, las cuales competirán con la concentración central (c), dos de estas estarán por debajo (a: 0.64 µg/100 mL; b: 0.8 µg/100 mL) y dos por encima (d: 1.25 µg/100 mL; e: 1.56 µg/100 mL).

Preparación de la suspensión del microorganismo de ensayo

Material biológico: se utilizó la cepa de Staphylococcus epidermidis la cual se obtuvo de las colecciones estandarizadas de la American Type Culture Collection (ATCC 12228) a partir de la cepa se realizó un cultivo de origen se sembró por agotamiento en placas con agar soya tripticaseína para su recuperación, incubándose por 24 h a 35 ± 2°C.

Preparación del inóculo: a partir del cultivo reciente se realizó una suspensión de la cepa en 3mL de solución salina al 0.9%. Esta suspensión se dispersó sobre la superficie de una placa con medio de cultivo para antibióticos N°1 y se incubó por 24 h a 35 ± 2°C. Al concluir la incubación, se recolectó el microorganismo en un frasco con rosca conteniendo 50 mL de solución salina 0.9%, obteniendo la suspensión madre.

Preparación de placas

Se prepararon placas de valoración utilizando cajas de Petri de 90 mm x 15 mm; para cada muestra se utilizaron tres placas, se llenaron tres cilindros de cada placa con la concentración central (c) y en forma alterna llenar con otros tres con la muestra preparada y las soluciones de referencia como lo describe el MGA 0100, Valoración Microbiológica de Antibióticos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 13a edición, pág. 279-280 (2021). Al finalizar, se llevó a incubar las placas de valoración por 18 h a 35 ± 2°C. Por consecutivo, se realizó una lectura del diámetro de las zonas de inhibición.

Valoración del método

Los datos obtenidos de la prueba se analizaron estadísticamente determinando las siguientes especificaciones: cálculo de potencia antimicrobiana, repetibilidad, reproducibilidad, recuperación, sesgo.

RESULTADOS

Potencia antimicrobiana

En Tabla 1, se observan datos obtenidos para calcular la potencia antimicrobiana, para los cálculos iniciales, se

obtuvieron nueve datos de cada suma de las diluciones de SRef (a, b, d, e) y nueve datos de la muestra (m). Para el caso de la concentración central (c) se cuenta con 36 valores. Para todos los casos se determinó el promedio (\bar{x}), la desviación estándar (σ) y coeficiente de variación (CV). Posteriormente

se realizó una corrección de variación de los halos de inhibición, como se describe en el MGA 0100, Valoración Microbiológica de Antibióticos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 13a edición, pág. 280-283, (2021); como resultado se obtiene la curva dosis-respuesta.

Tabla 1. Valoración del método Cilindro Placa para Gentamicina. Datos para curva dosis-respuesta de SRef.

Solución	Concentración (µg/100 mL)	Placa 1 (mm) Placa 2 (mm) Placa 3 (mm)									\bar{x}	σ	CV %
C _a	1	13.2	13.4	13.3	13.4	14.7	13.7	14.7	14.4	14.6	13.933	0.6146	4.411
A	0.64	12.9	12.6	12.8	13.0	12.9	12.9	12.9	12.9	12.8	12.856	0.1066	0.829
C _b	1	13.8	13.3	13.8	13.2	14.6	13.5	14.4	14.3	14.0	13.878	0.4637	3.342
B	0.8	13.3	13.2	13.3	13.5	13.2	13.1	13.3	13.5	13.3	13.3	0.1247	0.938
C _d	1	13.6	14.3	13.8	14.0	13.5	13.3	14.0	14.1	14.7	13.922	0.4049	2.908
D	1.25	14.1	14.6	14.4	14.2	14.6	14.7	14.8	14.0	14.3	14.411	0.2643	1.834
C _e	1	14.0	14.1	14.0	14.3	13.6	13.9	14.4	14.6	14.2	14.122	0.278	1.969
E	1.56	16.2	14.9	15.1	15.1	16.2	15.6	14.8	15.1	15.5	15.389	0.4954	3.219
C36											13.976 4	0.1693	1.211 4
Muestra: producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina													
Cmuestra		14.4	14.6	14.9	14.9	14.3	14.7	14.8	14.2	14	14.533	0.324	2.23
Muestra		14.8	14.4	14.3	14.2	14.8	14.1	14.8	14.5	14.1	14.444	0.2793	1.934

Donde \bar{x} es el promedio, σ es desviación estándar, CV el coeficiente de variación, SRef es la solución de referencia de Gentamicina, C es la concentración central, a, b, d, e las concentraciones de SRef.

De acuerdo a la FEUM, 13a edición, (2021), para los criterios de aptitud de variabilidad recomienda determinar un valor máximo aceptable para el coeficiente de variación, en este caso el límite sugerido para el coeficiente de variación (CV) es no más de 10%, pero, si sobrepasan ese máximo predeterminado los datos de la valoración no son adecuados y deben desecharse.

En la Tabla 2 se utilizó la medición de la zona promedio corregida en la ecuación de la línea de la curva dosis-respuesta (se graficaron las mediciones corregidas de los halos de inhibición en función del logaritmo de los valores de la concentración de la SRef) con el fin de determinar el logaritmo de la concentración de la muestra.

En la Figura 1 se observa la ecuación de la recta obtenida y el coeficiente porcentual (R^2) de la muestra, el cual sirve como criterio de aceptación de la prueba.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de la potencia antimicrobiana de la muestra del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina.

Análisis estadístico

En esta investigación, se establecieron lineamientos y criterios de evaluación del desempeño del método de prueba basándose en los Criterios de Validación de Métodos Microbiológicos de la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC-P-062, Guía para la Evaluación del Desempeño de Métodos de Prueba Microbiológicos para análisis de alimentos, 2012), el cual forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

A continuación, se presenta un resumen de los resultados obtenidos de la potencia antimicrobiana del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina en 10 repeticiones para la validación del método en días distintos (A y B), en el cual también se calculó el promedio y la desviación estándar, como se puede observar en la tabla 4. En

la tabla 5, se presentan los resultados y criterios de aceptación de la validación de acuerdo a los lineamientos establecidos para el desempeño del método.

Tabla 2.- Datos logarítmicos para la curva dosis-respuesta

Datos logarítmicos de la concentración del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina		Datos graficados de SRef de Gentamicina		
		X	Y	
m	13.8875	a	-0.1938	12.8994
f	5.9463	b	-0.0969	13.3984
g	13.9974	c	0	13.9764
		d	0.0969	14.4654
		e	0.1931	15.2434

Donde la muestra corregida es (m), la ordenada al origen es (f) y la pendiente es (g). La ordenada al origen y la pendiente se obtuvieron de los datos graficados: Y (halo de inhibición corregido) y X (logaritmo de la concentración de las diluciones del SRef (a, b, c, d, e)).

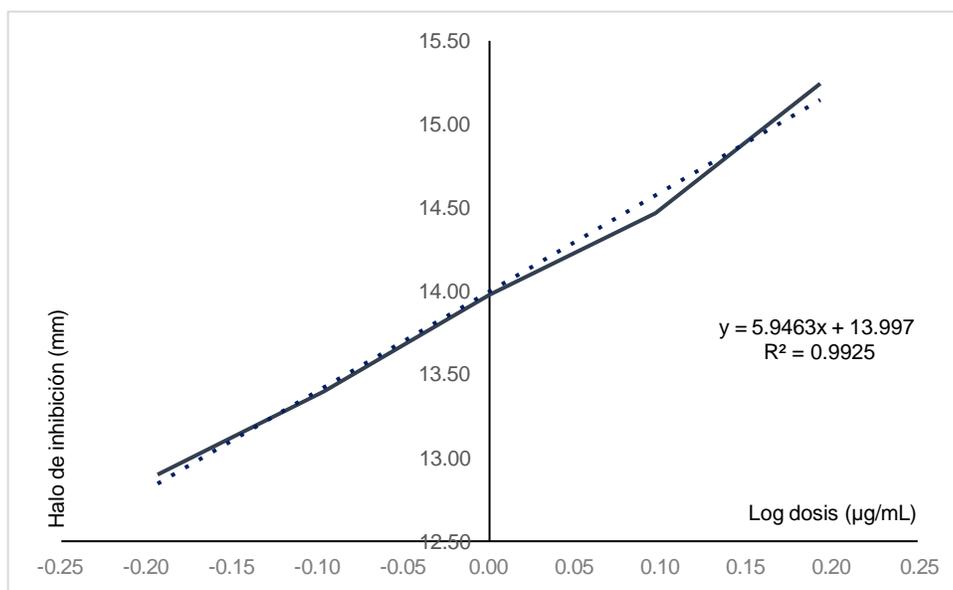


Figura 1.- Grafica de la curva dosis-respuesta de la SRef de Gentamicina y del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina

El límite sugerido según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 13ª edición, 2021, para el coeficiente porcentual de la muestra (R²) es no menos del 95%.

Tabla 3.- Resultados de la valoración microbiológica (potencia antimicrobiana) del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina

Log (m)	-0.0185
Concentración de la muestra	0.9583
Porcentaje de concentración	95.83

Tabla 4.- Datos obtenidos en los días A y B

Día A			Día B		
No. Ensayo	Log de la concentración (µg /mL)	Resultado de potencia %	No. Ensayo	Log de la concentración (µg /mL)	Resultado de potencia %
1	1.9256	84.25	1	1.9861	96.84
2	1.9618	91.58	2	1.9426	87.62
3	2.0183	104.30	3	1.9774	94.92
4	1.9473	88.57	4	1.9745	94.29
5	1.9401	87.11	5	1.9469	88.50
6	1.9937	98.55	6	2.0208	104.91
7	1.9661	92.50	7	2.0121	102.83
8	1.9531	89.76	8	1.9629	91.81
9	2.0067	101.55	9	1.9484	88.79
10	1.9372	86.53	10	1.9585	90.89
\bar{x}	1.9650		\bar{x}	1.9730	
σ	0.0297		σ	0.0256	

Donde \bar{x} es el promedio, σ es desviación estándar.

Tabla 5.- Resultados y criterios de aceptación de la validación del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina

Microorganismo de referencia <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228			
Parámetro de Validación	Criterio de Aceptación	Valor Obtenido	Aceptación o Rechazo
Repetibilidad	$r < 3$	Día A 1.02	Aceptación
		Día B 1.03	
Reproducibilidad	$R < 3$	1.04	Aceptación
Recuperación	Entre 90 y 100% log	Día A 98.65	Aceptación
		Día B 98.25	
Sesgo	Diferencia absoluta de lo inoculado y lo recuperado es $< 0.3\log$	Día A 0.027 log	Aceptación
		Día B 0.035 log	

Donde: r es repetibilidad, R es reproducibilidad.

La recuperación al ser expresado en porcentaje, se toma la concentración central de la SRef como 100% y el sesgo indica la diferencia absoluta de lo recuperado y lo inoculado es $< 0.3\log$.

DISCUSIÓN

Potencia antimicrobiana

En la figura 1 se puede observar la curva dosis-respuesta de la SRef de Gentamicina y del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina para la cual se utilizaron los datos de la tabla 2. En este ensayo el rango de aceptación para R^2 es no menos del 95%, para una regresión aceptable ocurre solo si el porcentaje (%) de R^2 obtenido excede el valor predeterminado, por lo que los valores se consideran válidos y se puede proseguir al cálculo final de la potencia antimicrobiana.

Cunha, E.K.A., & Estrela, M.A.A., (2021), en su estudio de sobre la amoxicilina realizo un análisis de regresión lineal simple con el propósito de verificar la linealidad del método para el rango de concentración establecido de (0,05mg/mL a 0,40 mg/mL), la estadística de regresión demostró una relación lineal estadísticamente significativa ($R^2 = 0,9975$), dando como valor al coeficiente de regresión 95% basándose en la Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (2019).

De acuerdo a la tabla 3 donde se muestran los resultados de la potencia antimicrobiana de la muestra, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 13a edición, (2021) hace mención sobre el criterio de aceptación en un rango de 80 a 125 %, si el coeficiente porcentual de la muestra excede el límite sugerido del 95%, el análisis es aceptable. En nuestro trabajo la potencia obtenida para el producto farmacéutico veterinario con Gentamicina fue de 95.83%, el cual es aceptable. Lo que demuestra que el producto farmacéutico veterinario inhibe el crecimiento del microorganismo de prueba, *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228).

La United States Pharmacopeia (2022) describe los resultados para la valoración de Gentamicina en solución inyectable, bajo la clasificación de venta genérica y de marca, obtiene un porcentaje de la cantidad declarada de Gentamicina, dentro de las especificaciones vigentes de la Farmacopea tiene un rango de 90,0% – 125,0%. En otro estudio Loor A. (2020) obtuvo para la Gentamicina un porcentaje promedio que fue de 102,02% para la clasificación genérica, y 103,83% para la de marca.

Análisis estadístico

Mahmoudi, A., *et al.*, (2020) comenta que, la metodología analítica es fundamental para el control de calidad de una forma farmacéutica y que se basa en varios factores. Actualmente, los investigadores realizan estudios para obtener datos y desarrollar métodos, (Li, X., *et al.*, 2019), una

selección de validación de método involucra evidencias que cumplan los requisitos para un uso en específico, garantizando la calidad, confianza y seguridad de los resultados analíticos obtenidos, (Díaz Muñoz, G. A., & Salazar Duque, D. A., (2021)).

De acuerdo a la norma oficial ISO/IEC 17025:2017, se debe validar los métodos no normalizados, métodos desarrollados y métodos normalizados utilizados dentro del laboratorio, la validación debe ser amplia, para los datos resultantes se deben aplicar técnicas estadísticas y se deben de registrar de manera que las tendencias sean detectables.

En esta investigación, se establecieron lineamientos y criterios de evaluación del desempeño del método de prueba basándose en el CCAYAC-P-062, Guía para la Evaluación del Desempeño de Métodos de Prueba Microbiológicos para análisis de alimentos, (2012), el cual forma parte de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Repetibilidad y Reproducibilidad

Se determino analizando 10 réplicas del producto farmacéutico inyectable con principio activo de Gentamicina la cual nos indicó la variación del mismo analista en diferentes días usando la metodología de Cilindro Placa en busca de la potencia antimicrobiana, bajo las mismas condiciones. Los datos obtenidos se pueden observar en la tabla 4 y 5.

Se midió la variabilidad del método cuando se ejecutó por un solo analista. Obteniendo resultados aceptables dentro de los criterios de aceptación verificando que existe concordancia (aproximación) entre los resultados realizado en las mismas condiciones (de repetibilidad, mismo analista, mismos medios, mismos equipos, misma área de trabajo). Al cumplir nos indica que el método es un ensayo repetitivo y reproducible, además de demostrar confiabilidad del analista. Estos resultados cumplen con el criterio de aceptación que es menor a 3, lo cual indica que la variación entre una misma serie analítica es aceptable y contribuye a la precisión de la técnica analítica.

Pop Lara, A. K., & Cardona Morales, C. F. (2024) considera precisión al grado de concordancia entre resultados; siendo una medida de repetibilidad las condiciones en las que se trabajó las muestras, realizadas por el mismo analista con repetición de tres veces de las cuales se calculó la desviación estándar, así como el coeficiente de variación obteniendo como resultado un resultado de $R < 2.2$ para la Gentamicina cumpliendo con un criterio establecido en su trabajo de $R < 5$.

Recuperación

En la tabla 5, la recuperación se midió en función del porcentaje de actividad respecto a la sustancia de referencia utilizada, partiendo del entendimiento de que existe un número verdadero de partículas (desconocido) del cual se recupera el 100% o menos. La recuperación está asociada con los errores sistemáticos.

Samayoa Ordoñez, A. D., & Hernández De León, S. D. (2024) en su estudio de validación, obtuvieron una media de porcentaje de recuperación de 94.46%, dicho resultado se encontró dentro del rango aceptable para este parámetro, que es de 90 a 110%.

Sesgo

En la tabla 5, el sesgo se llevó a cabo la suma de todos los errores sistemáticos inherentes al método. Este error representa la totalidad de la medida o su estimación en relación con un valor de referencia, es decir, la discrepancia entre el resultado esperado del método utilizado y un valor de referencia aceptado. Se expresa como la diferencia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor verdadero aceptado.

En el trabajo de Juárez López, C. J., & Ramos Ramírez, W. A. (2023) para la determinación del parámetro de sesgo con muestra de clorhexidina 4% en presencia de *Escherichia coli* ATCC 11229, los resultados obtenidos de cada una de las porciones muestran un sesgo menor al 0.3 para cada uno de los microorganismos, por lo tanto, se cumple con el criterio de aceptación como indica el parámetro de sesgo para la muestra de clorhexidina 4%.

El Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales, (2020), indica que se debe llevar a cabo la validación de procedimientos ya que al adaptarse un método se debe tomar medidas para demostrar que es adecuado y que posee las condiciones reguladas oficialmente y la calidad exigida con el fin de asegurar que al emplearlo se pueden seguir obteniendo resultados deseados. Considerando también la Norma Oficial Mexicana, NOM-012-SAG/ZOO-2020, Especificaciones para la regulación de productos para uso o consumo animal, (2020), menciona que cada producto terminado que se pretenda comercializar en México, debe analizarse en el laboratorio de control de calidad, conforme a lo establecido al artículo 171 del Reglamento de la Ley Federal de Sanidad Animal, 2012, (las personas físicas o morales que fabriquen productos para uso o consumo animal

deberán contar con un laboratorio de control de calidad interno, el cual deberá estar autorizado o aprobado por la Secretaría y en el caso de no contar con él, deberán de contratar a un laboratorio autorizado o aprobado), además la norma menciona que se debe garantizar la calidad del producto presentando el documento de análisis o de control de calidad efectuando técnicas analíticas internacionalmente reconocidas o los métodos analíticos descritos preferentemente en la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y/o suplementos; si el método analítico no está descrito en esta, se podrán utilizar farmacopeas de otros países o regiones del mundo, o en su métodos internacionales validados.

En este trabajo de investigación se empleó el MGA 0100, Valoración Microbiológica de Antibióticos de la FEUM, 13a edición, pág. 280-283, (2021), el cual demostró ser confiable puesto al seguir la metodología se obtuvo una potencia antimicrobiana del 95.83% del producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina teniendo un rango de aceptación del 80 a 125 %, así mismo, se seleccionaron los lineamientos y criterios de evaluación del desempeño del método de prueba guiándonos en el CCAYAC-P-062, determinando la repetibilidad, reproducibilidad, sesgo y recuperación, se realizó la validación de cada uno de los parámetros señalados presentando resultados dentro de los límites establecidos para cada uno de ellos, consiguiendo niveles altos de veracidad en los análisis, lo que a su vez se traduce en la confiabilidad de los resultados.

CONCLUSIÓN

El método demostró una capacidad precisa y específica para el principio activo de la Gentamicina, considerando la presentación farmacéutica del producto.

La potencia obtenida para el producto farmacéutico inyectable veterinario con Gentamicina fue de 95.83%, el cual es aceptable y confiable. Lo que nos muestra que el producto farmacéutico inyectable inhibe el crecimiento del microorganismo de prueba, *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228).

El método microbiológico Cilindro Placa para la valoración de potencia antimicrobiana de Gentamicina, cumple con los parámetros de validación recomendados por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 13ª edición, (2021), pues la evaluación estadística en base a el CCAYAC-P-062, Guía para la Evaluación del Desempeño de Métodos de Prueba Microbiológicos para análisis de alimentos, (2012) con los resultados de repetibilidad, reproducibilidad, recuperación, sesgo demostró que el método analítico es confiable y adecuado para su aplicación en el control de calidad de

productos farmacéuticos inyectables que contienen Gentamicina.

Mediante la implementación de este método validado, se garantiza la fiabilidad de los resultados.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

Bar R. 2019. Charting and Evaluation of Real-Time Continuous Monitoring Water Bioburden. *PDA journal of pharmaceutical science and technology*, 73(5), 496–509. Doi: <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2018.009837>.

Barrios-Villa, E. 2024. "Bacterias multidrogaresistentes ¿la pandemia que viene?" *RD-ICUAP* 10(28): 9-21. Doi: <https://doi.org/10.32399/icuap.rdic.2448-5829.2024.10.28.1233>.

Criterios de Validación de Métodos Microbiológicos de la Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura (CCAYAC-P-062). 2012.

Cunha, E.K.A., & Estrela, M.A.A. 2021. Método Espectrofotométrico para dosificación de Amoxicilina en Suspensiones Orales. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinaria - ISSN 2675-6218*, 2 (11), e211951. <https://doi.org/10.47820/recima21.v2i11.951>.

de la Fuente-Nunez, C., Cesaro, A., Hancock, R. E. W. 2023. Antibiotic failure: Beyond antimicrobial resistance. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 71, 101012. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2023.101012>

Diaz Muñoz, G. A., & Salazar Duque, D. A. 2021. La calidad como herramienta estratégica para la gestión empresarial. *Podium*, (39), 19-36. doi:10.31095/podium.2021.39.2.

Dirección General de Inocuidad Agroalimentaria, Acuícola y Pesquera "DGIAAP" y el Centro Nacional de Referencia de Plaguicidas y Contaminantes "CNRPyC". 2022. Criterios para el funcionamiento, aplicación e interpretación de los resultados y los métodos analíticos para la identificación y/o cuantificación de residuos de plaguicidas.

Doxandabarat, X. D., Paes-Rodríguez, J. D., Albarellos, G. A. 2020. Prueba in vitro de potencia de cefovecin luego de su conservación a distintas temperaturas. *In Vet*, 22(1), 1.

Duijkeren, E., Schink, A., Roberts, M. C., Wang, Y., Schwarz, S. 2018. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Microbiol Spectr* 6(1): ARBA-0019. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA0019-2017>.

Farmacopeia Brasileira. 2019. volume 1. 6.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Gligo, N., Peres, W., Plottier, C. 2023. Industria farmacéutica y sistemas de salud en la Argentina, el Brasil, Chile, México y el Uruguay: estructura, desempeño y políticas (No. 68655).

Naciones Unidas Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL).

Hutchings, M. I., Truman, A. W., Wilkinson, B. 2019. Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>

Inostroza-Ruiz L., et al. 2023. "Globalización e industria farmacéutica: la dimensión ética del cuidado de la salud." *Encuentros. Revista de Ciencias Humanas, Teoría Social y Pensamiento Crítico* 17: 26-38.

International Organization for Standardization (ISO) and International Electrotechnical Commission (IEC). 2017. ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.

Juárez López, C. J., & Ramos Ramírez, W. A. 2023. Propuesta de protocolo de validación para comprobar efectividad antimicrobiana de clorhexidina 4% y yodopovidona 10% en Laboratorio de Control de Calidad del Ministerio de Salud (Doctoral dissertation, Universidad de El Salvador).

Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., Connolly, L. E. 2016. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 6(6):a027029. Doi: 10.1101/cshperspect.a027029. PMID: 27252397; PMCID: PMC4888811.

Li, X., Cai, M., Wang, L., Niu, F., Yang, D., Zhang, G. 2019. Evaluation survey of microbial disinfection methods in UV-LED water treatment systems. *The Science of the total environment*, 659, 1415–1427. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.344>.

Loor, A. 2022. Determinación de límites de confianza en valoración microbiológica de gentamicina de dos formas farmacéuticas bajo la venta de medicamento genérico o de marca utilizando el método cilíndrico placa. Tesis maestría. Escuela Superior Politécnica. ESPOL. FCNM. del Litoral. <http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/56484>.

- Mahmoudi, A., Tertiş, M., Simon, L. M., Van Schepdael, A., De Francia, S., Junie, L. M., Săndulescu, R. 2020. Correlated quantification using microbiological and electrochemical assays for roxithromycin determination in biological and pharmaceutical samples. *Talanta*, 211, 120703. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120703>.
- Manual de Buenas prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de productos farmacéuticos. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, DIGEMID. Ministerio de Salud. 2018.
- Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales. 2020.
- MGA 0100, Valoración Microbiológica de Antibióticos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 13a edición. 2021.
- Mimenza-Alvarado A. J., et al. 2023. "Investigación clínica e industria farmacéutica." *Gaceta médica de México* 159(2): 91-92.
- Norma Oficial Mexicana, NOM-012-SAG/ZOO-2020, Especificaciones para la regulación de productos para uso o consumo animal. 2020.
- Ploog, J. T., Herrera, F. R., & Izaguirre, L. R. 2009. Evaluación de la Eficacia y la Tolerancia de una Suspensión Inyectable de larga acción sobre la base de Amoxicilina y Gentamicina (Amoxicgentin)* en el tratamiento de infecciones respiratorias en Ovinos de la Sierra Central.
- Pop Lara, A. K., & Cardona Morales, C. F. 2024. Validación de métodos de potencia antibiótica en disco-placa para Neomicina Sulfato y Gentamicina Sulfato en productos semisólidos (Doctoral dissertation).
- Reglamento de la Ley Federal de Sanidad Animal del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. 2012.
- Samayoa Ordoñez, A. D., & Hernández De León, S. D. 2024. Validación del método oficial AOAC 986.33 para el recuento de *Escherichia coli* en leche humana, bajo las condiciones del Laboratorio del Hospital Regional de Occidente (Doctoral dissertation).
- Santillán-Doherty, P., & Pérez-Padilla, R. 2023. On clinical research and the pharmaceutical industry. Sobre la investigación clínica y la industria farmacéutica. *Gaceta medica de Mexico*, 159(4), 354–355. <https://doi.org/10.24875/GMM.M23000790>.
- Tejada Rodríguez, E. J., & Arreguín, A. 2024. Construcción y validación de cuestionarios para evaluar el riesgo de los antibióticos veterinarios en el consumo de huevo e impacto en la seguridad alimentaria. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 15(1), 149-175.
- United States Pharmacopeia. 2022. "Sulfato de Gentamicina, Inyección", 43 NF 38., p. 49759.
- Wang, C.H., Hsieh, Y. H., Powers, Z. M., Kao, C. Y. 2020. Defeating Antibiotic-Resistant Bacteria: Exploring Alternative Therapies for a Post-Antibiotic Era. *Int J Mol Sci.*; 21(3):1061. doi: 10.3390/ijms21031061. PMID: 32033477; PMCID: PMC7037027.



Panorama actual de la preeclampsia en México y en el mundo

Current panorama of preeclampsia in Mexico and in the world

Fernández-Martínez T., Mauricio-Benavides J. E*, Sánchez-Castillo L.M.

Facultad de Medicina Unidad Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila.

*Autor de correspondencia: Dr. Juan Enrique Mauricio Benavides
Correo: juanmauricio@uadec.edu.mx

RESUMEN

Las enfermedades hipertensivas del embarazo comprenden la hipertensión gestacional, preeclampsia con o sin datos de severidad y la eclampsia; de estas la preeclampsia muestra altas tasas de morbilidad y mortalidad; por ello es importante conocer la actualidad de su panorama epidemiológico para su prevención, detección y atención de calidad. La presente investigación explora el panorama actual de la preeclampsia y la actualización en su diagnóstico, tratamiento, manejo y aspectos sociodemográficos que impactan en su incidencia a nivel nacional y global. La revisión sistemática de artículos relacionados muestra un aumento en la incidencia en pacientes mexicanas y retraso en el diagnóstico y tratamiento sobre todo en zonas aisladas. Este aumento se ha observado en los últimos diez años liderado principalmente por las regiones del centro y sur del país hasta con un 49%. La clasificación por niveles es sustituida por preeclampsia sin datos de severidad y preeclampsia con datos de severidad. Para el diagnóstico y tamizaje se incorpora el uso generalizado de ultrasonido Doppler de las arterias uterinas y la detección de niveles circulantes de factor de crecimiento placentario. El manejo de esta enfermedad se han actualizado los fármacos antihipertensivos utilizado y las metas de TA. Los efectos de esta patología en la sociedad se hacen más evidentes entre los países y comunidades debido a que la desconfianza en el personal de salud presente en algunas sociedades llevando a desenlaces desfavorables para las madres primerizas y sus familias. En México la diferencia en la incidencia, comparada con los países desarrollados no es significativa (2%), pero la mortalidad si reporta un aumento (WHO, 2005), lo que no se observa al compararlo con países no desarrollados, donde la morbilidad es similar pero la mortalidad es menor. Las estrategias de tamizaje son el factor más importante para llegar a un diagnóstico oportuno,

además de que es necesario una estandarización en el manejo y vigilancia de las pacientes obstétricas con riesgo de desarrollar preeclampsia.

Palabras clave: preeclampsia, epidemiología, trastornos hipertensivos del embarazo.

ABSTRACT

Hypertensive disorders of pregnancy include gestational hypertension, preeclampsia with or without severity indicators, and eclampsia. Among these, preeclampsia shows high rates of morbidity and mortality; therefore, it is important to understand the current epidemiological landscape for its prevention, detection, and quality care. This research explores the current landscape of preeclampsia and updates on its diagnosis, treatment, management, and sociodemographic factors that impact its incidence at both national and global levels. A systematic review of related articles shows an increase in incidence among Mexican patients and delays in diagnosis and treatment, especially in isolated areas. This increase has been observed over the last ten years, primarily led by the central and southern regions of the country, with rates up to 49%. The classification by levels is replaced by preeclampsia without severity indicators and preeclampsia with severity indicators. For diagnosis and screening, the widespread use of Doppler ultrasound of the uterine arteries and the detection of circulating levels of placental growth factor have been incorporated. The management of this disease has updated the antihypertensive medications used and the target blood pressure goals. The effects of this pathology on society become more evident among countries and communities due to distrust in healthcare personnel present in some societies, leading to

unfavorable outcomes for first-time mothers and their families. In Mexico, the difference in incidence compared to developed countries is not significant (2%), but mortality does report an increase (WHO, 2005), which is not observed when compared to developing countries, where morbidity is similar but mortality is lower. Screening strategies are the most important factor for achieving timely diagnosis, and standardization in the management and monitoring of obstetric patients at risk of developing preeclampsia is necessary.

Keywords: preeclampsia, epidemiology, hypertensive disorders of pregnancy

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hipertensivas del embarazo (EHE) son un grupo de patologías que abarcan los trastornos asociados a la presentación de cifras elevadas de tensión arterial en las embarazadas; entre ellas se encuentran la hipertensión gestacional, preeclampsia sin datos de severidad, preeclampsia con datos de severidad y eclampsia. La detección y el control de estas patologías es de suma importancia debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad que presentan, ya que la morbimortalidad materna es uno de los factores más importantes para determinar la calidad de vida de una región o un país.

De estas EHE la preeclampsia es la más crítica, esta es una patología en la cual se presenta hipertensión arterial sistémica de inicio reciente y súbito igual o mayor a 140/90 mm Hg después de las 20 semanas de gestación (sdg). La importancia de esta patología radica en que la mortalidad materna y fetal son mayores, además el alto índice de nacimientos pretérmino médicamente inducidos aumenta el riesgo de muerte neonatal 2.7 veces (Dimitriadis, y otros, 2023). La Asociación Americana del Corazón (AHA) considera la presencia de preeclampsia como un factor de riesgo para desarrollar patología cardiovascular incluso después de que se resuelve el embarazo (Garovic, y otros, 2022).

Por todo lo anterior es importante conocer la actualidad del panorama epidemiológico de la preeclampsia con la finalidad de optimizar las vías de prevención, detección y atención de calidad a las pacientes. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) reporta que a nivel mundial la preeclampsia se presenta en el 2 al 8 % de los embarazos (ACOG, 2020). Los trastornos hipertensivos del embarazo son la segunda causa más común de muertes maternas causando hasta 77,000 decesos y 500,000 muertes fetales y neonatales anualmente (Dimitriadis, y otros, 2023, Magee, Nicolaides, & von Dadelszen, 2022). Esta patología tiene una

prevalencia siete veces mayor en países en vías de desarrollo (2.4%) que en los desarrollados (0.4%), además de que la mortalidad es mayor (26% de las muertes maternas en América Latina) (WHO, 2005, Gathiram & Moodley, 2016). Comparativamente, en Asia y África una de cada diez defunciones maternas es causada por este trastorno, mientras que en América Latina es una de cada cuatro (OMS, 2014).

En México la prevalencia de preeclampsia es del 5 al 10 % de los embarazos según estimaciones de la OMS y de acuerdo con datos de la Secretaría de Salud se estima que al año mueren 4,000 mujeres y 20,000 bebés a causa de esta patología. De los 60,000 casos de preeclampsia reportados por año, la gran mayoría se presentan en el sector público, donde Coahuila y otros estados del norte del país ocupan uno de los primeros lugares a nivel nacional en incidencia de preeclampsia, esta estadística se extiende incluso a casos reportados de esta patología incluso en el grupo etario de niñas de 10-14 años. (Dirección General de Epidemiología, 2022). La presente investigación tiene como objetivo conocer el panorama actual de la preeclampsia en México, su diagnóstico, tratamiento, manejo actual y algunos aspectos sociodemográficos que impactan en su incidencia y comprender su contribución a la morbilidad y mortalidad materna a nivel nacional y global.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados previamente en bases de datos internacionales como Pubmed, Google scholar, Science Direct, MEDES, cuyo acceso es libre a documentos especializados en ciencias de la salud. Se eligieron términos clave como preeclampsia, enfermedades hipertensivas del embarazo, pronóstico y gravedad, que con distintas estrategias de búsqueda se utilizaron en los sitios antes mencionados. Luego de una revisión extensa en las bases de datos se seleccionaron 30 artículos científicos que cumplieran con los criterios definidos y que fueron utilizados para este estudio..

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Perspectiva epidemiológica sobre mortalidad materna y problemas hipertensivos en el embarazo

Durante los últimos 25 años, la Organización de las Naciones Unidas ha estudiado la mortalidad materna en 171 países, en donde 158 muestran una disminución en su incidencia. Sin embargo, en algunos países en vías de desarrollo continúa siendo un problema de salud pública. Los países con altas tasas de mortalidad materna son Bahamas, Georgia, Guyana, Jamaica, Corea del Norte, Santa Lucía, Serbia, Sudáfrica,

Surinam, Tonga, Estados Unidos, Venezuela y Zimbabwe (Ozimek, 2018).

En México la incidencia de muerte materna varía entre una comunidad y otra, basado entre otros factores en el limitado o nulo acceso a servicios de salud que tienen las mujeres de cada comunidad, presentando un aumento de casos en las comunidades que tradicionalmente tienen menor número de consultas médicas. Otros factores que influyen en este fenómeno son la desconfianza en el personal de salud por parte de las pacientes en comunidades aisladas, los posibles prejuicios por parte del clínico ante ellas y el pobre acceso a servicios de salud en estas comunidades (Mineheart, 2021); aunado a esto se reporta que las mujeres embarazadas tienen el doble de riesgo en violencia física, principalmente por parte de sus parejas, además de que son tres veces más propensas a morir por dichos actos comparado con mujeres no embarazadas (Ozimek, 2018).

Según informes internacionales los trastornos hipertensivos del embarazo se encuentran subdiagnosticados en México, lo cual lleva a un pronóstico desfavorable para las pacientes ya que las complicaciones de la preeclampsia ponen en riesgo la vida de la paciente y del feto, por ello la detección oportuna y el manejo adecuado de este trastorno son importante; la falta de acceso a servicios de salud en comunidades marginadas promueve el subdiagnóstico (English, Kenny, & McCarthy, 2015).

El aumento en la incidencia de preeclampsia en pacientes mexicanas tiene una etiología multifactorial que incluye altas tasas de comorbilidades, retraso en el diagnóstico y tratamiento sobre todo en zonas aisladas. Este aumento se ha observado en los últimos diez años con un total de 52,996 casos en 2014 en comparación con los 69,610 del 2022, liderado principalmente por las regiones del centro y sur del país hasta con un 49% (Figura 1) (Dirección General de Epidemiología, 2022).

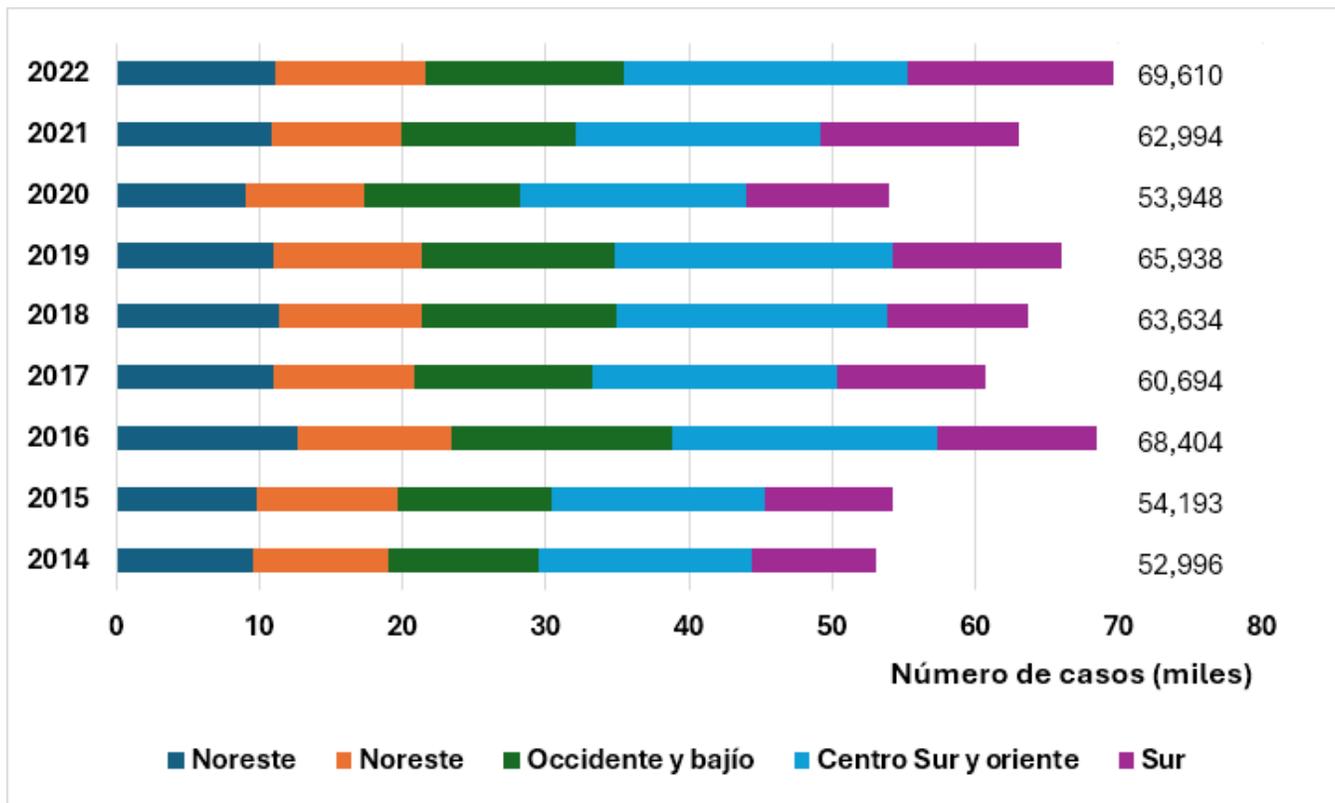


Figura 1. Casos de preeclampsia en México según región, de 2014 a 2022 (Dirección General de Epidemiología, 2022)

Aspectos fisiopatológicos relacionados con preeclampsia

Durante un embarazo normal el desarrollo de la placenta requiere la remodelación de las arterias espirales uterinas para aumentar su capacidad de volumen; esta remodelación tiene lugar durante el primer trimestre y termina antes del fin

del segundo trimestre en los embarazos normoevolutivos. En embarazos con preeclampsia no se logra una remodelación suficiente, que puede derivar a una alta probabilidad de isquemia placentaria de larga evolución causando estrés del sincitiotrofoblasto, liberando de citoquinas proinflamatorias,

especies reactivas de oxígeno y agentes antiangiogénicos que promueven disfunción endotelial, fallo de la vasodilatación, inflamación sistémica y trombosis en la madre, lo que conduce a hipertensión, daño hepático, daño renal, trombocitopenia y coagulopatías (Sava, 2018).

Otros factores de riesgo relacionados con esta patología son hipercolesterolemia, obesidad, antecedentes familiares, desnutrición, edad mayor a 35 años, comorbilidades crónico-degenerativas, nuliparidad, embarazo adolescente y embarazo gemelar (Benites & Razan, 2011, Salamanca-Sanchez, 2019).

Actualización en el diagnóstico y clasificación de preeclampsia

Los criterios diagnósticos y de clasificación de esta patología han sido actualizados en las guías internacionales para la atención médica de la preeclampsia en los últimos diez años. Inicialmente fue categorizada según el grado de severidad en leve, moderada y severa, sin embargo, desde el 2013 el ACOG sugiere evitar esta nomenclatura y ha recomendado clasificar esta patología en preeclampsia sin datos de severidad y preeclampsia con datos de severidad. Los criterios diagnósticos de preeclampsia sin datos de severidad toman en cuenta una elevación en la tensión arterial (TA) sistólica > 140 mm Hg o diastólica > 90 mm Hg en dos mediciones independientes, además de proteinuria mayor a 0.3g/24horas o, daño a órgano blanco después de las 20 sdg. La preeclampsia con datos de severidad se diagnostica con una elevación de TA sistólica > 160 mm Hg o diastólica > 110 mm Hg en dos mediciones independientes y datos de afectación a otros órganos que podría conducir a deterioro del estado de salud de forma rápida, inesperado e incluso fulminante. (ACOG, 2020).

Otro criterio de clasificación descrito por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es según las sdg en preeclampsia de inicio temprano (antes de las 34 sdg) o de inicio tardío (posterior a las 34 sdg) (Poon, Shennan, Hyett, & Kapur, 2019). La preeclampsia de inicio temprano presenta un mal pronóstico, con mayor riesgo de complicaciones a largo plazo, como daño a otros órganos en la madre y restricción del crecimiento intrauterino en el feto (Magee, Nicolaides, & von Dadelszen, 2022). Cerca del 90% de los casos a nivel mundial son de inicio tardío (Odigboegwu, Pan, & Chatterjee, 2018).

El abordaje diagnóstico continúa fundamentándose en la realización de estudios paraclínicos (laboratorio general y específicos) contenidos en el perfil de preeclampsia, que incluye biometría hemática, examen general de orina, química sanguínea básica de 5 elementos (glucosa,

colesterol, ácido úrico, creatinina, urea) y pruebas de función hepática que incluyan proteínas séricas (albúmina) y deshidrogenasa láctica; para detectar y corroborar el diagnóstico de preeclampsia y sus posibles complicaciones (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017). La Tabla 1 muestra los principales protocolos de tamizaje recomendados por organismos internacionales para cada trimestre para la detección oportuna de preeclampsia.

La preeclampsia de inicio temprano se ha relacionado con una placentación anormal durante el primer trimestre, caracterizada por una invasión trofoblástica anormal y remodelación anómala o insuficiente de las arterias espirales, reduciendo el aporte sanguíneo a la placenta. El bajo aporte sanguíneo al feto y la isquemia placentaria se relacionan directamente con la restricción de crecimiento intrauterino que frecuentemente acompaña a la preeclampsia pretérmino.

En la preeclampsia de inicio tardío no se encuentran las anomalías histopatológicas que se encuentran en la preeclampsia pretérmino. En este caso se han desarrollado dos teorías para las causas de estrés del sincitiotrofoblasto cuando la placenta es anatómicamente normal; la primera es la compresión coriónica a medida que la placenta aumenta su masa y la segunda se relaciona con calcificación temprana de la placenta. El estrés del sincitiotrofoblasto aumenta a medida que avanza el embarazo, debido a la brecha que continúa en aumento entre la perfusión materna y los requerimientos del feto, lo que ha llevado a desarrollar la teoría de que la preeclampsia se genera en cuánto la gestación sobrepasa la capacidad de la placenta (Dimitriadis, y otros, 2023).

Según el New England Journal of Medicine las guías actuales de preeclampsia establecen recomendaciones para el tamizaje y abordaje diagnóstico acorde a las sdg (Magee, Nicolaides, & von Dadelszen, 2022). Entre la 11ª y 13ª sdg se sugiere realizar el primer tamizaje para todas las mujeres embarazadas, en el cual se tiene que tomar en cuenta los factores de riesgo, presión arterial media, ultrasonido Doppler de arterias uterinas (índice de pulsatilidad) y medición de niveles circulantes de factor de crecimiento placentario: y el manejo se inicia de forma profiláctica antes de la 16ª sdg con 81 mg/día de ácido acetil salicílico (AAS) en paciente de alto riesgo (N. O'Gorman, 2017) (Rolnik, Wright, Poon, & Syngelaki, 2017); de la 19ª a la 24ª sdg se recomienda un segundo tamizaje con medición de TA y proteinuria y concientizar a la paciente sobre la aparición de síntomas sugestivos y datos de alarma del padecimiento; desde la 25ª sdg y hasta le término de la gestación se debe medir la TA de todas las pacientes independientemente del motivo de consulta.

El ensayo clínico ASPRE (Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia) estableció la importancia del tamizaje y el consecuente inicio de manejo con AAS a dosis bajas en pacientes obstétricas con alto riesgo de desarrollar preeclampsia. Este metaanálisis demostró la efectividad del tratamiento con 150 mg/día de AAS desde la 11^a-14^a y hasta la 36^a sdg disminuye la incidencia de esta patología, sin resultados fetales adversos (Rolnik, Wright, & Poon, 2017); adicionalmente el ACOG recomienda dosis de 60-80 mg de aspirina en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia (ACOG, 2020).

A pesar de que no existe una recomendación oficial por parte de los organismos internacionales, un metaanálisis reciente encontró que el ejercicio aeróbico regular de 30 a 60 minutos, 2 a 7 veces por semana, disminuye la incidencia de EHE y la necesidad de resolución por cesárea en 16% (Magro-Malosso ER, 2017). Por lo anterior es recomendable sugerir que se realice actividad física a pesar de que esta indicación no se encuentre actualmente en las guías nacionales e internacionales.

Alternativas recientes para el manejo de preeclampsia

Tabla 1. Estrategias de tamizaje recomendadas según los organismos internacionales para cada trimestre. (Dimitriadis, y otros, 2023)

<i>Primer trimestre</i>	Ultrasonido a las 11-13 semanas de gestación en todas las mujeres embarazadas y, si está disponible: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y niveles circulantes de factor de crecimiento placentario. En pacientes con alto riesgo iniciar aspirina antes de la semana 16.
<i>Segundo trimestre</i>	Monitoreo de cifras de TA en cada consulta, ultrasonido obstétrico en la semana 19-24. En pacientes con alto riesgo de presentar preeclampsia incrementar la frecuencia de las consultas en las semanas 24-31 de gestación.
<i>Tercer trimestre:</i>	<i>Pacientes detectadas como de alto riesgo para preeclampsia en el segundo trimestre:</i> monitoreo de TA y clínica de la paciente y, si está disponible: niveles circulantes de crecimiento placentario y sFLT1 (soluble FMS-related receptor tyrosin kinase 1). Incrementar la frecuencia de vigilancia de estas pacientes. <i>Pacientes de bajo riesgo para preeclampsia en el segundo trimestre:</i> tamizaje con monitoreo de TA a todas las pacientes hasta la resolución del embarazo paciente y, si está disponible: niveles circulantes de crecimiento placentario y sFLT1.

En México la guía de CENETEC (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud) recomienda el manejo farmacológico con los siguientes antihipertensivos: metildopa, labetalol, hidralazina, antagonistas de canales de calcio y beta bloqueadores, para mantener la TA entre 130-155/80-105 mm Hg, y en pacientes que presentan comorbilidades deberá mantenerse entre 130-139/80-89 mm Hg (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017).

El manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo y específicamente de la preeclampsia se basa en un monitoreo estrecho del binomio madre – feto para determinar la mejor conducta a seguir en cada momento del embarazo, este monitoreo incluye la determinación de cifras de TA y parámetros bioquímicos, además de la vigilancia del bienestar fetal. Actualmente el tratamiento se estratifica en función de la evolución de la paciente, manejo de la TA y la necesidad de neuroprotección (ACOG, 2020).

En cuanto a la hipertensión, las guías internacionales más recientes establecen que los medicamentos de primera línea para el manejo de la TA en preeclampsia a nivel mundial son: alfa-metil-dopa (0.5-3 g/día dividido en 2 dosis), nifedipino (10 mg VO pudiendo repetir en 30min), labetalol (20 mg IV en bolo) e hidralazina (5 mg IV en infusión, o 30-120 mg diariamente), aunque este último es el más estudiado, el nifedipino ha demostrado mayor reducción en el riesgo de hipertensión persistente posterior al nacimiento. El objetivo es mantener las cifras de TA en el rango de 140-155/90-105 mm Hg (Dimitriadis, 2023; Garovic, 2022; Abalos, Cuesta, & Carroli, 2014).

Para la neuroprotección y prevención de eclampsia se recomienda la administración de sulfato de magnesio en esquema Zuspan (4g IV para 20 min seguido de 1g/h) en mujeres con preeclampsia con datos de severidad, ya que evita la progresión a eclampsia en 1 de cada 50 pacientes (Duley L, 2010). Además, se sugiere que todas las mujeres con preeclampsia con datos de severidad reciban sulfato de magnesio durante el periodo perinatal (Magee, LA, & Helewa, 2014) (Secretaría de Salud, 2017).

Además, las guías de Práctica Clínica de CENETEC sugieren medidas no farmacológicas, que comprenden recomendaciones sobre la hospitalización, monitoreo y seguimiento ambulatorio de las pacientes. Aquellas pacientes que presentan cualquier signo o síntoma de preeclampsia con datos de severidad (hipertensión severa, dolor en epigastrio o en hipocondrio derecho, náusea y vómito), deben hospitalizarse incluso en ausencia de proteinuria; se debe monitorear frecuentemente la TA, cuantificación de diuresis (oliguria), proteinuria y pruebas de función hepática. (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017, NICE, 2010) El manejo ambulatorio de pacientes con embarazo de alto riesgo incluye citas médicas semanales con toma de TA, determinación de proteinuria con tira reactiva, biometría hemática, creatinina sérica, ácido úrico, electrolitos séricos y pruebas de función hepática, y la paciente debe realizar toma de TA diariamente en casa; con relación al feto se debe monitorear su peso cada dos semanas para valorar la curva de crecimiento. En caso de que el feto presente restricción del crecimiento intrauterino, realizar un perfil biofísico completo y Doppler de la arteria umbilical, cerebral media y el ductus venoso. (Magee, LA, & Helewa, 2014)

La hipertensión severa durante el embarazo (> 160/110mmHg) conlleva complicaciones severas en la madre que incluyen hemorragia intracerebral, eclampsia y desprendimiento de placenta, por lo que la paciente debe recibir tratamiento inmediato y preeclampsia con datos de severidad se debe considerar anticipar el nacimiento independientemente de la edad gestacional (Secretaría de Salud, 2017). La demora de la interrupción del embarazo puede causar la progresión de la patología generando insuficiencia placentaria y disfunción orgánica materna. Las posibles complicaciones de la preeclampsia son la eclampsia y el síndrome de HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet syndrome) (OMS, 2014). Las causas de mortalidad materna asociadas a la preeclampsia son hemorragia postparto, desprendimiento prematuro de placenta, coagulopatía, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracerebral y síndrome de HELLP (Sánchez, 2006). En cuanto a la epidemiología de estas complicaciones, se ha reportado una continua disminución en su incidencia durante el último siglo, sin embargo, esta disminución sufrió una desaceleración en las últimas décadas hasta alcanzar una meseta que finalmente ha presentado un aumento en la incidencia en los últimos 15 años (Ozimek, 2018).

Los efectos de esta patología en la sociedad y en las pacientes son desde complicaciones cardiovasculares a largo plazo hasta desestructuración del núcleo familiar asociado a la mortalidad materna, además, las diferencias culturales entre

los países y comunidades la hacen todavía más relevante, debido a que la desconfianza en el personal de salud presente en algunas sociedades lleva a desenlaces desfavorables para las madres primerizas y sus familias. (WHO, 2005)

A pesar de esto, el tamizaje oportuno ha permitido tener mejor detección de casos en estas pacientes, reduciendo la mortalidad y complicaciones a largo plazo asociadas. El abordaje multidisciplinario de estas pacientes en el ambiente intrahospitalario ha contribuido también a un mejor pronóstico incluso en pacientes que presentan complicaciones. (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2017) Las guías tanto nacionales como internacionales se ven sometidas a constantes actualizaciones en cuanto al diagnóstico, prevención y tratamiento de esta patología, las cuales fueron mencionadas en párrafos anteriores; por lo cual es de suma importancia la actualización médica constante.

En México la diferencia en la incidencia, comparada con los países desarrollados no es significativa (2%), pero la mortalidad sí reporta un aumento (WHO, 2005), lo que no se observa al compararlo con países no desarrollados, donde la morbimortalidad es similar; esto podría estar vinculado al diagnóstico tardío, debido a que el seguimiento de las pacientes embarazadas es de vital importancia y a pesar de que a nivel mundial la OMS recomienda más de 12 citas médicas durante el embarazo, en México la GPC sugiere un mínimo de 5 consultas, dificultando la detección oportuna de complicaciones potencialmente mortales en pacientes embarazadas, aumentando el riesgo de mortalidad y complicaciones maternas por esta causa. (Organización Panamericana de la Salud, 2019). Lo anterior permite sugerir que las guías de práctica clínica nacionales deben apegarse a las sugerencias globales para realizar un seguimiento más estrecho durante el embarazo.

Las intervenciones comunitarias de salud pública específicas para la concientización de la población sobre esta patología son potencialmente beneficiosas debido a que la información proporcionada a la población de riesgo puede llevar a la detección oportuna y la disminución de complicaciones.

Existen numerosos artículos que abordan actualizaciones en la intervención en pacientes con diagnóstico de preeclampsia, la Tabla 2 muestra algunos de ellos y las conclusiones a las que llegaron.

CONCLUSIÓN

La preeclampsia sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad materna en México y en el mundo, La relevancia de su estudio y las deficiencias de su diagnóstico

temprano derivan en el aumento en la incidencia en la última década y que está relacionado principalmente con los cambios en el estilo de vida de la sociedad occidental en el último siglo. Los factores de riesgo estrechamente ligados con esta patología incluyen: sedentarismo, obesidad, síndrome metabólico e hipercolesterolemia. En México el diagnóstico tardío afecta negativamente el pronóstico de las pacientes, la razón para esto va desde el pobre acceso a la salud en ciertas comunidades hasta factores culturales de desconfianza en el sistema de salud. El tamizaje con ultrasonido en la semana 11 a 13 de gestación permite proporcionar a las pacientes el tratamiento adecuado y oportuno para disminuir complicaciones. Implementar esta estrategia, así como también, mantener una vigilancia más

estrecha de las pacientes obstétricas en México conduciría a una menor tasa en la mortalidad materna y fetal. Las nuevas alternativas de tamizaje incluyen la determinación de niveles de factor de crecimiento placentario en el primer trimestre. En base a lo anterior, se concluye que es de suma importancia estandarizar las guías de práctica clínica mexicanas de acuerdo con lo indicado por las guías internacionales para el seguimiento de las pacientes; incluyendo nuevas alternativas de diagnóstico y tamizaje con métodos de ultrasonido y bioquímicos, además de proporcionar una vigilancia estrecha de las pacientes y establecer un manejo médico y farmacológico acorde a las últimas recomendaciones, con hidralazina, nifedipino, labetalol o alfametildopa y neuroprotección con sulfato de magnesio.

Tabla 2. Artículos sobre actualizaciones en las intervenciones en pacientes con diagnóstico de preeclampsia.

<i>Autor y año</i>	<i>Título</i>	<i>Conclusiones</i>
Rolnik, Wright, & Poon, 2017	Ensayo clínico ASPRE	Demostó la efectividad del tratamiento con 150 mg/día de AAS desde la 11 ^a -14 ^a y hasta la 36 ^a sdg disminuye la incidencia de esta patología, sin resultados fetales adversos.
Magro-Malosso ER, 2017	Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis	El ejercicio aeróbico regular de 30 a 60 minutos, 2 a 7 veces por semana, disminuye la incidencia de EHE y la necesidad de resolución por cesárea en 16%
N. O’Gorman, 2017	Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation	Demostó que el tamizaje con ultrasonido Doppler, monitoreo de cifras de TA y niveles séricos de factor de crecimiento placentario en el primer trimestre es efectivo para detectar al 100% de las pacientes en riesgo de padecer preeclampsia.
Obinnaya Odigboegwu, 2018	Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia	Las mujeres con antecedentes personales de preeclampsia tienen un riesgo 2 veces mayor de presentar patología cardiovascular a largo plazo y de 5 a 12 veces mayor de presentar enfermedad renal crónica KDIGO 5, por lo que se recomienda el seguimiento de estas pacientes después de la resolución del embarazo.
ACOG, 2019	Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period	El sulfato de magnesio es el fármaco de elección para neuroprotección en las pacientes con estados hipertensivos severos durante el embarazo. Recomendado para pacientes con preeclampsia con criterios de severidad y eclampsia.

AHA, 2022

Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association

El inicio temprano de tratamiento antihipertensivo en pacientes con EHE evita la progresión a hipertensión severa hasta en 50%.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Abalos, E., Cuesta, C., & Carroli, G. (2014). Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*, 14-24.
- ACOG. (2020). Gestational Hypertension and Preeclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists, 135(6), 1-17.
- Benites, Y., & Razan, S. (2011). Factors associated with the development of pre-eclampsia in a hospital of Piuria, Peru. *Cimel*, 77-82.
- Dimitriadis, E., L. Rolnik, D., Zhou, W., Estrada-Gutierrez, G., Koga, K., P. V. Francisco, R., & Whitehead, C. (2023). Preeclampsia. *Nature Reviews, Disease Primers*, 1-22.
- Dirección General de Epidemiología. (2022). Anuarios de morbilidad y mortalidad. Dirección General de epidemiología.
- Duley L, M. H. (2010). Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 8. Art. No.: CD007388.), 1-9.
- English, F. A., Kenny, L. C., & McCarthy, F. P. (2015). Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*, 7-12.
- Garovic, V., Dechend, R., Easterling, T., Karumanchi, A., McMurty Baird, S., Magee, L., & Rana, S. (2022). Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *American Heart Association Journals*, 1-21.
- Gathiram, P., & Moodley, J. (2016). Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journey of Africa*, 27(2), 1-8.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2017). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. *CENETEC*, 1-90.
- Magee L, L. v. (2013). Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*, Issue 4. Art. No.: CD004351. 1-14.
- Magee, L., LA, & Helewa, M. (2014). Clinical Practice guideline: Diagnosis, evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obs Gynaecol*, 1-13.
- Magee, L., Nicolaides, K., & von Dadelszen, P. (2022). Preeclampsia. (D. L. Longo, Ed.) *The New England Journal of Medicine*, 386(19), 1-16.
- Magro-Malosso ER, S. G. (2017). Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96, 921–931.
- Mineheart, R. D. (2021). Racial/Ethnic Inequities in Pregnancy-Related Morbidity and Mortality. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 31-51.
- N. O’Gorman, D. W. (2017). Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2-6.
- National Institute for Health and Care Excellence NICE. (2010). Hypertension in Pregnancy: diagnosis and management. *NICE*, 1-24.
- Odigboegwu, O., Pan, L., & Chatterjee, P. (2018). Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5, 1-7.
- OMS. (2014). Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y eclampsia. *WHO Reproductive health*, 4-48.
- Organización Panamericana de la Salud. (2019). Día de Concientización sobre la Preeclampsia. *OPS*, 1.
- Ozimek, J. A. (2018). Maternal Mortality in the Twenty-First Century. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 175-186.
- Poon, L., Shennan, A., Hyett, J., & Kapur, A. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*, 145(1), 1-33.
- Rolnik, D., Wright, D., & Poon, L. (2017). ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495.

- Rolnik, D., Wright, D., Poon, L., & Syngelaki, A. (2017). ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2-6.
- Salamanca-Sanchez, A., Nieves Diaz, L., & Arenas-Cardenas, Y. (2019). Preeclampsia: prevalencia y factores asociados en gestantes de una institución de salud en Boyacá en el periodo 2015-2017. *Revista Investig Salud Univ Boyacá*, 40-52.
- Sánchez, S. E. (2006). Epidemiología de la Preeclampsia. *Rev Per Ginecol Obstet*, 213-218.
- Sava, R. (2018). Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Wiley Clinical Cardiology*, 1-8.
- Secretaría de Salud. (2017). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. CENETEC, 1-91.
- WHO. (2005). Make Every Mother and Child Count. The World Health Report, 1-62.



El cilantro: La nueva cara de la medicina natural. Cilantro: The new face of natural medicine.

De la Fuente-Salcido, N. M.^{1*}, Escalante González, M. A.²

¹Universidad Autónoma de Coahuila, Centro de Estudios e Investigaciones Interdisciplinarios, Ciudad Universitaria, Arteaga, Coahuila

²Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Gómez Palacio, Carretera El Vergel-La Torreña Km. 0 820, El Vergel, Gómez Palacio, Dgo.

*Autor de Correspondencia: Dra Norma M De la Fuente Salcido
Correo: normapbr322@gmail.com

RESUMEN

Los beneficios que aporta el consumo de cilantro se conocen desde tiempos ancestrales a través de la herbolaria Mexicana. Los compuestos bioactivos derivados del cilantro (*Coriandrum sativum* L.) tienen una amplia variedad de aplicaciones médicas y bioterapéuticas más allá de su reconocida relevancia gastronómica. Las investigaciones científicas enfatizan el gran aporte nutritivo del cilantro y confirman la acción de sus componentes fitoquímicos en la prevención y tratamiento de múltiples enfermedades crónicas degenerativas como cáncer, diabetes, hipertensión arterial, Alzheimer, entre muchas otras.

Actualmente, el cilantro está generando una gran atención para investigar científicamente sus bioactividades y potencial para aplicaciones biotecnológicas en el desarrollo de alimentos y nuevos fármacos.

El cilantro, sin duda alguna, proporciona múltiples beneficios para alcanzar un envejecimiento saludable, mejorar la salud y promover el bienestar de la población mundial.

Palabras clave: cilantro, bioactividad, fitoquímico, enfermedades crónicas generativas.

ABSTRACT

The benefits of consuming cilantro have been known since ancient times through Mexican herbal medicine.

The bioactive compounds derived from cilantro (*Coriandrum sativum* L.) have a wide variety of medical and biotherapeutic applications beyond its recognized gastronomic relevance. Scientific research emphasizes the great nutritional contribution of cilantro and confirms the action of its phytochemical components in the prevention and treatment of multiple chronic degenerative diseases such as cancer, diabetes, high blood pressure, Alzheimer's, among many others.

Currently, cilantro is generating great attention to scientifically investigate its bioactivities and potential for biotechnological applications in the development of foods and new drugs.

Cilantro, without a doubt, provides multiple benefits to achieve healthy aging, improve health and promote the well-being of the population.

Keywords: Coriander, bioactivity, phytochemical, chronic degenerative diseases.

INTRODUCCIÓN

La alimentación de los seres humanos ha cambiado drásticamente en los últimos años, pues además de alimentos que aporten los nutrientes básicos (azúcares, proteínas, lípidos) las personas demandan alimentos que posean un valor agregado que contribuya en gran medida, a llevar una vida plena.

Los consumidores actualmente orientan su alimentación al consumo productos que permitan una nutrición de calidad con alimentos que tengan un mayor valor nutricional y además, una dieta enfocada en los efectos medicinales, farmacológicos o terapéuticos.

Los alimentos en general poseen compuestos nutrientes y no nutrientes. Los nutrientes en determinada proporción incluyen los hidratos de carbono (azúcares), lípidos (grasas), proteínas, minerales, vitaminas y agua, y son esenciales para la vida. Los constituyentes no nutricios son conocidos como compuestos químicos o bioactivos de los alimentos con un efecto beneficioso para la salud.

Los efectos farmacológicos atribuidos a los alimentos por lo general se derivan de los componentes no nutricios porque tiene actividades biológicas, y son reconocidos por mantener a las personas física y mentalmente saludables para vivir plenamente.

Para lograr una alimentación saludable y balanceada, se debe incluir en la dieta más productos vegetales (plantas, hierbas) porque son reconocidos por su alto valor agregado que se atribuye a la cantidad y diversidad de compuestos fitoquímicos (compuestos químicos no nutricios producidos por las plantas).

Estos compuestos fitoquímicos de las plantas son los responsables de las actividades biológicas que ayudan en los procesos de prevención o recuperación de muchos malestares, combatiendo las enfermedades y/o infecciones, además, coadyuban en el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas y degenerativas (Kumar et al. 2023). En México, la población ha heredado por generaciones el conocimiento y uso de las plantas y hierbas medicinales como un remedio curativo de las enfermedades, encontrando en estos vegetales un alimento valioso para una buena nutrición y efectos medicinales.

Nuestros ancestros desde la época prehispánica utilizaban plantas con propiedades para aliviar el dolor físico y “espiritual” aplicando rústicamente la herbolaria. La herbolaria es una tradición médica muy antigua aplicada por los “curanderos” para prevenir y/o curar las enfermedades. Los hechos más destacados ubican la aplicación de la herbolaria Mexicana en diversas terapias mediante baños de temazcal, palabra que deriva del náhuatl “temazcalli” (temas:sudor; calli:casa), conocidos también como “baño de asiento” o “baño de hierbas” (UNAM 2023; Torres Carsi, 2021).

Actualmente, a través de estudios científicos se realizan grandes esfuerzos para descubrir nuevos compuestos químicos que contienen las plantas consideradas medicinales,

así como la cantidad que producen. Al saber con certeza que componentes poseen las plantas, se puede determinar cuánto se debe consumir de cada compuesto fitoquímico para promover la salud. Por lo anterior, una mayor información de la calidad y cantidad de los fitoquímicos podrían dar lugar a numerosos tratamientos médicos alternativos derivados de las propiedades curativas de las plantas, mismas que tradicionalmente ya sean utilizado.

Estos tratamientos alternativos, podrían poner numerosos medicamentos al alcance de una gran parte de la población mediante algún tratamiento accesible y más barato. Además, los tratamientos que incluyan derivados de plantas proporcionarían múltiples alternativas, principalmente por la enorme variedad de plantas que tenemos en México, y por lo tanto, con numerosas aplicaciones clínicas o médicas.

Los compuestos de las plantas pueden extraerse producirse medicinas (fármacos) mediante procesos más económicos y su precio sería más bajo, lo que haría más accesible su compra por personas que pertenecen a sectores económicamente vulnerables de la sociedad. El beneficio principal sería para pacientes que sufren por enfermedades largas, muy costosas, y desafortunadamente muy frecuentes en México y en todo el mundo, como por ejemplo las enfermedades crónicas y degenerativas (Asfaw, 2021).

Para la elaboración del presente documento se realizó una búsqueda de artículos científicos que refleja un enfoque particular del panorama más reciente 2018 y 2024 que implican a los fitoquímicos valiosos del cilantro, así como la ingesta dietética recomendada, y además, con potencial farmacológico reportados en PubMed y páginas con datos y registros estadísticos publicados por organizaciones internacionales como la OMS, Instituto Nacional de Cáncer (NIH), base de datos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA), Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) y reportes de organizaciones nacionales Instituto Nacional de Cancerología (InCan), mismos que se seleccionaron por relevancia y originalidad, además del índice de impacto.

Cilantro, la hierba más utilizada en el mundo

Considerada la especie herbácea mas utilizada en el mundo, el cilantro, posee un incomparable sabor fuerte y un aroma considerado como agradable y persistente. Esta hierba aromática comúnmente nombrada en México como cilantro, puede ser conocida también con los nombres de culantro europeo, coriandro, anisillo, cilandro, cilántrico, culántrico, perejil chino o japonés o como culantro Castilla en países como Ecuador, Honduras, Costa Rica, Guatemala y Perú.

El cilantro por su característico aroma es ampliamente popular, reconocido y utilizado como un excelente ingrediente culinario en muchos alimentos de todo el mundo, pero con mayor presencia en las culturas India y Mexicana. Esta hierba además de proporcionar aroma a un platillo puede agregar determinadas características sensoriales a los comestibles en los que se agrega porque incrementa el sabor y proporciona una mayor potencia a ciertos aromas derivados de las combinaciones que se producen entre los aceites esenciales del cilantro con los demás ingredientes del alimento.

Los principales países productores de cilantro son Rusia, India, Marruecos, México, Rumania, Argentina, Irán y Pakistán, siendo India el país mayor productor y exportador de semillas de cilantro del mundo, representa un 80% la producción total (CESAVEP 2023).

En México se cultivan anualmente alrededor de 132, 705 toneladas de cilantro y los principales productores son el estado de Puebla con 58, 000 toneladas, Sonora con una producción de 8, 985 toneladas y Zacatecas más de 8,000 toneladas (www.gob.mx/).

Es importante destacar desde el punto de vista económico el valor de esta hierba aromática, tanto por los volúmenes de producción mencionados, así como el rendimiento que se obtiene pues la planta de cilantro se aprovecha completamente, es decir, las semillas que son valoradas para exportación y particularmente en la preparación de bebidas o para enmascarar sabores extraños. Las hojas frescas o deshidratadas son ampliamente utilizadas en gastronomía por su esencia y sabor único, incluso en muchos países se utiliza cotidianamente como agente aromatizante, además de condimento y se adiciona como un conservador de la calidad de diversos productos de la industria alimentaria.

Los tallos delgados y ramificados también son muy solicitados para variadas recetas culinarias y además, popularmente se emplea en remedios medicinales derivados de los compuestos químicos (fitoquímicos) contenidos en el vegetal.

El cilantro cuyo nombre científico es *Coriandrum sativum* L. es una hierba reconocida por su apariencia común de arbustillo, observándose una raíz alargada delgada y ramificada, con tallos cilíndricos, de aproximadamente 40 a 60 centímetros de altura. Desarrolla pequeñas flores blancas o rosas que nacen del mismo punto que el tallo. Las hojas del cilantro son verdes o verde oscuro, brillante, peculiarmente lobuladas y separadas entre sí. Esta característica es su sello distintivo entre otras hierbas como el perejil. Los frutos del cilantro son ovalados de aproximadamente 6 milímetros de diámetro y guardan las semillas que contienen los aceites esenciales y componentes fitoquímicos (Figura 1).



a) Tallos y hojas b) flores c) Semilla- Fruto

Figura 1. Apariencia característica del cilantro.

A pesar de que el cilantro es la hierba aromática de mayor versatilidad y uso en todo el mundo, principalmente como condimento culinario, la mayoría de las personas desconocen la riqueza nutritiva del cilantro. Conocer más del cilantro en este sentido nos puede proporcionar la certeza de qué cantidad de energía, nutrientes, vitaminas o minerales podemos encontrar en las hojas y/o semillas para aprovechar al máximo las bondades de su consumo. Además esta información presentada aquí, indica cuál es la proporción o cantidad ideal de los componentes esenciales que aporta el

consumo de cilantro. A esta referencia, se le conoce como consumo diario suficiente o más formalmente como la *ingesta diaria recomendada* para contribuir a preservar y/o mejorar la salud y a prevenir o tratar enfermedades.

Los nutrientes contenidos en cilantro los podemos observar en la Figura 2, de acuerdo con información de la base de datos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA United States Department of Agriculture por sus siglas en inglés). (USDA 2021).

Es muy importante observar que se incluye en la tabla el dato correspondiente a la ingesta diaria recomendada que mencionamos anteriormente, también la podemos encontrar como la *ingesta dietética recomendada* (IDR). La IDR representa la cantidad de un nutriente considerado suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales de casi todas las personas (98%) consideradas sanas, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el organismo de las Naciones Unidas que se ocupa de los temas de salud para que todos los habitantes del mundo puedan alcanzar el *grado máximo de salud* que se pueda lograr (OMS).

Propiedades fitoquímicas del cilantro

Es importante saber que los compuestos bioactivos están en cantidades muy pequeñas en los alimentos de la dieta habitual, y en su mayoría provienen de fuentes alimentarias vegetales.

Comentamos anteriormente que las tendencias alimentarias actuales se enfocan hacia alimentos nutritivos vegetales para obtener beneficios óptimos para la salud. Sin embargo, pocos conocen que los beneficios y las propiedades medicinales se deben a los compuestos no nutritivos, es decir los componentes fitoquímicos. Los compuestos fitoquímicos son los responsables de las actividades biológicas asociadas con los múltiples efectos farmacológicos derivados de vegetales, y el cilantro no es la excepción. Resulta interesante mencionar que la “moda” para ingerir productos como cilantro son los tés y las infusiones de la hierba, y claro adaptadas al gusto de los mexicanos.

En los últimos años, la composición fitoquímica del cilantro se ha estudiado profundamente con respecto a sus valiosos constituyentes fitoquímicos. En general, se destaca la presencia de una amplia gama de compuestos bioactivos incluyendo *aceites esenciales, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides y terpenos*, entre otros.

Particularmente en la semilla del cilantro se encuentra la mayor proporción de linalol, el *aceite esencial* y volátil de la planta, que posee un alto contenido de triglicéridos, *ácidos grasos* como linoleico, oleico, palmítico y esteárico, y en menor proporción palmitoleico, α -linolénico y araquídico (Assefa et al. 2024). El linalol se encuentra también en las hojas en menor cantidad y con diferentes componentes grasos.

Los *compuestos fenólicos* dominantes en la semilla del cilantro son derivados del ácido fenólico (gálico, clorogénico, cafeico, vainílico, p-cumárico, ferúlico, rosmarínico, o-cumárico, transhidroxicinámico, salicílico y transcinámico) y los *flavonoides* (quercetina-3-ramnósido, trihidrato de rutina, luteolina, quercetina).

Figura 2. Composición nutricional del Cilantro con la Ingesta Dietética Recomendada (IDR) de cada componente.

Modificado de USDA: National Nutrient data base <https://ndb.nal.usda.gov>

Se encuentran también los *esteroles*, fitoquímicos de interés en la salud por sus efectos antioxidantes. Los principales esteroides son β -sitosterol, el campesterol, el estigmasterol y el 7-estigmasterol en la semilla de cilantro.

En las hojas del cilantro los fitoquímicos más importantes son los que generan su aroma característico, derivado de compuestos *aldehídos* como el decanal, el aldehído predominante. También se han detectado en hojas *ácidos grasos*, principalmente ácido α -linoléico, seguido de los ácidos linoleico, heptadecenoico y palmítico. Los *compuestos fenólicos* detectados en las hojas se conocen como flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, estilbenos y lignanos. Estos componentes fenólicos al igual que los esteroides, son importantísimos para aplicaciones médicas debido a su actividad antioxidante. Los α -caroteno y β -carotenos al igual que la *luteína* y la *zeaxantina*, son fitocomponentes exclusivos de las hojas del cilantro y también le confieren elevada actividad antioxidante con potencial terapéutico (Önder, 2018).

Propiedades medicinales del cilantro

Los beneficios medicinales y/o farmacéuticos del cilantro conferidos por los fitoquímicos que posee, lo han posicionado como una de las hierbas más populares para el tratamiento médico exitoso de muchas enfermedades, principalmente crónicas y degenerativas.

Las *enfermedades crónico degenerativas* son las que avanzan progresivamente y deterioran física y/o mentalmente a las

personas que las padecen, causando daños en órganos y tejidos del cuerpo. En estas enfermedades, el carácter crónico indica que se mantienen con el tiempo, y ser progresivas indica que continúan avanzando. Las enfermedades con estas características suelen manifestarse en personas de edades avanzadas, sin embargo, también pueden afectar a personas jóvenes dependiendo del tipo de enfermedad.

Las enfermedades crónico-degenerativas más conocidas y de mayor incidencia entre la población son la Diabetes Mellitus, Obesidad, diferentes tipos de Cáncer, Hipertensión Arterial Sistémica, Osteoartritis, Enfermedades Cardio-cerebrovasculares, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Enfermedades Reumáticas (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren, etc.), Esclerosis Múltiple, Depresión, Enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson, entre otras (Azemi et al. 2022).

Aplicaciones multi-terapéuticas del Cilantro

El cilantro posee un gran potencial y resulta ser muy prometedor para una gran variedad de aplicaciones terapéuticas debido a su diversa bioactividad (Figura 3). Sus inigualables propiedades antioxidantes y antiinflamatorias lo hacen adecuado para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, incluidas las enfermedades cardiovasculares y los trastornos relacionados con la edad (Al-Khayri et al. 2023). Se describen a

continuación brevemente algunas aplicaciones de los constituyentes fitoquímicos del cilantro.



Figura 3. Beneficios nutricionales del cilantro y potencial fitoquímico para mejorar la salud y promover el bienestar de la población de todo el mundo.

Actividad anti-diabética

Diabetes mellitus. La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre (o azúcar en sangre), que con el tiempo conduce a daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios. En todo el mundo, aproximadamente 422 millones de personas padecen diabetes, la mayoría vive en países de ingresos bajos y medianos, y se considera que 1.5 millones de muertes en todo el mundo se deben a este padecimiento año, según datos de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS).

Los antioxidantes del cilantro (fenoles, flavonoides, esteroides) regulan y/o reducen los niveles de azúcar en la sangre, porque mejoran la función de las células del páncreas que producen la insulina. Este efecto se respalda con estudios científicos y resulta ser una eficiente ayuda para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2.

Actividad anti-cancerígena

Cáncer. El cáncer es una de las causas principales de muerte en el mundo, reportándose anualmente 20 millones de casos nuevos y 9,7 millones de muertes por cáncer en el mundo (2022) de acuerdo a las cifras del Instituto Nacional de Cáncer (NIH National Cancer Institute, por sus siglas en inglés). En México se diagnostican cada año alrededor de 195, 500 casos de cáncer de diferentes tipos según el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Los antioxidantes del cilantro como el β -caroteno y la vitamina C, quercetina y apigenina, pueden ayudar a combatir el daño causado por los radicales libres, o bien causando la muerte de células anormales (apoptosis), impiden la proliferación de células malignas y evitando el crecimiento de los tumores (Elmas, et al. 2019; Aligita et al. 2018). Estos compuestos también tienen propiedades antiinflamatorias que pueden inhibir el crecimiento de células cancerígenas y por lo tanto, el consumo de cilantro en la dieta puede reducir el riesgo de desarrollo de diversos tipos de cáncer.

Actividad neuroprotectora y anti-inflamatoria

Los flavonoides y terpenos presentes en el cilantro han demostrado efectos neuroprotectores al reducir el estrés oxidativo y la inflamación, además en preservar la función neuronal y mejorar el rendimiento cognitivo (Hosseini et al. 2021; Caputo et al. 2020). Estas propiedades sugieren el uso potencial del cilantro en la prevención y el tratamiento de ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson.

Estas enfermedades están asociadas con una inflamación que puede protegerse con las propiedades antiinflamatorias del cilantro, y estudios de laboratorio muestran que el extracto de cilantro puede proteger contra el daño de las células nerviosas, mejorar la memoria y controlar la ansiedad, lo que mejora la memoria y la esperanza de vida.

Actividad antiinflamatoria

El efecto antiinflamatorio de los compuestos fenólicos y los terpenos del cilantro, suprimen la producción de sustancias y enzimas proinflamatorias e inhiben la activación de procesos inflamatorios (Mechchate et al. 2021). Esta actividad antiinflamatoria lo convierte en un agente terapéutico potencial para enfermedades inflamatorias como la artritis y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Actividad cardioprotectora, anti-hipertensiva, anti-lipídica

El cilantro mejora la salud del corazón, pues reduce los factores de riesgo de enfermedades cardíacas, como la *presión arterial alta* (hipertensión) y los *niveles altos de lípidos y colesterol* (Das et al. 2019; Scandar et al. 2023). Como el cilantro es un diurético, ayuda al cuerpo a eliminar el exceso de sodio y agua, lo que ayuda a regular la presión arterial. Algunas investigaciones sugieren que el cilantro puede reducir los niveles de colesterol (Tang et al. 2023).

Se ha demostrado que los esteroides bioactivos, del cilantro reducen los niveles de triacilglicéridos y colesterol total, lo que indica su potencial para disminuir el perfil de lípidos en sangre, y beneficios para contrarrestar la obesidad. Los antioxidantes polifenoles, vitaminas y esteroides del cilantro son importantes en la promoción de la salud cardiovascular, pues reducen daño al miocardio e incidencia de aterosclerosis (Mahleyuddin et al., 2021; Das et al. 2019).

Actividad antimicrobiana

El aceite esencial de cilantro posee actividad antimicrobiana de amplio espectro contra diversas bacterias, hongos y virus (Molina et al. 2020). Se ha demostrado que inhibe el crecimiento de patógenos transmitidos por los alimentos, incluidos causantes de tifoidea (*Salmonella*) e infecciones gastrointestinales (Pellegrini et al. 2020). Las propiedades antimicrobianas del cilantro lo convierten en una posible alternativa natural a los agentes antimicrobianos sintéticos que dañan la salud.

Sistema urinario, mejora el funcionamiento de los riñones

Las semillas de cilantro son eficaces para tratar las infecciones del tracto urinario, ya que al contener compuestos retención de agua en el cuerpo y una mayor eliminación de toxinas y microbios (Kačaniová, et al. 2020). Todo lo anterior ayuda a mantener limpio el sistema urinario y evitar infecciones de vías urinarias.

Sistema digestivo, promueve la digestión y la salud intestinal

El linalol, aceite de las semillas de cilantro incrementa y modula la digestión saludable. El té de semillas de cilantro reduce significativamente el dolor abdominal, la hinchazón y el malestar estomacal (Anusha et al. 2018). También alivia trastornos gastrointestinales como flatulencia, diarrea, indigestión y náuseas. Se cree que el cilantro ejerce estas acciones al estimular el hígado para aumentar la secreción de bilis y otras enzimas digestivas que acortan el tiempo de paso de los alimentos a través del tracto gastrointestinal.

CONCLUSIÓN

El cilantro indudablemente exhibe una notable bioactividad, atribuida a su diversa composición fitoquímica. Sus propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias, anticancerígenas, antidiabéticas y neuroprotectoras lo convierten en un valioso recurso natural con un amplio potencial bioterapéutico para el tratamiento de las enfermedades crónicas y degenerativas, promover la salud y el bienestar durante el envejecimiento de la población de todo el mundo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Khayri, J.M. (2023). Essential Oil from *Coriandrum sativum*: A review on its phytochemistry and biological activity. *Molecules*, 28(2):696. <https://doi.org/10.3390/molecules28020696>
- Aligita, W., Susilawati, E., Septiani, H., Atsil, R. (2018). Antidiabetic activity of Coriander (*Coriandrum Sativum* L) leaves' ethanolic extract. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 8: 59-63. <https://ejppr.com/g0YW8P3>
- Anusha, M.B., Shivanna, N., Kumar, G.P., Anilakumar, K.R. (2018). Efficiency of selected food ingredients on protein efficiency ratio, glycemic index, and in vitro digestive properties. *Journal of Food Science and Technology*, 55:1913-192. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3109-y>
- Asfaw, M.D. (2021). A Review on the chemical constituent, pharmacological and medicinal properties of *Coriandrum sativum*. *Natural Products Chemistry & Research*. 1:248-258
- Assefa, M., Yaya, E.E., Chandravanshi B.S., Assefa, M. (2024). Fatty acid and essential oil compositions of seeds of coriander (*Coriandrum sativum* L.) cultivated in different regions of Ethiopia. *Bulletin*
- diuréticos mejoran la filtración de los riñones, generándose más rápidamente la orina. Esto conlleva a una menor
- of the Chemical Society of Ethiopia. <https://dx.doi.org/10.4314/bcse.v38i4.4>
- Azemi, A.K., Nordin, M.L., Hambali, K.A., Noralidin, N.A., Mokhtar, S.S., Rasool, A.H.G. (2022). Phytochemical Contents and Pharmacological Potential of *Parkia speciosa* Hassk. for Diabetic Vasculopathy: A Review. *Antioxidants*, 11(2):431. <https://doi.org/10.3390/antiox11020431>
- Caputo, L., Piccialli, I., Ciccone, R., de Caprariis, P., Massa, A., De Feo, V., Pannaccione, A. (2020). Lavender and coriander essential oils and their main component linalool exert a protective effect against amyloid- β neurotoxicity. *Phytotherapy Research*, 35(1):486-493. <https://doi.org/10.1002/ptr.6827104>
- Comité Estatal de Sanidad Vegetal del Estado de Puebla, cesavep (2023). <http://www.cesavep.org/>
- Kumar, A., P, N., Kumar, M., Jose, A., Tomer, V., Oz, E., Proestos, C., Zeng, M., Elobeid, T., K, S., & Oz, F. (2023). Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(2), 887. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>
- Das, S., Rajadnya, V., Kothari, R., Tilak, A.V., Raveendran, S., Deshpande, T. (2019). Hypolipidemic activity of *Coriandrum sativum* in diabetic dyslipidemic rats. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(6), 1393-1397. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20192208>
- Elmas. L., Secme, M., Mammadov, R., Fahrioglu, U., Dodurga, Y. (2019). The determination of the potential anticancer effects of *Coriandrum sativum* in PC-3 and LNCaP prostate cancer cell lines. *Journal of Cell Biochemistry*, 120:3506-3513. <http://doi.org/10.1002/jcb.27625>
- Hosseini, M., Boskabady, M.H., Khazdair, M.R. (2021). Neuroprotective effects of *Coriandrum sativum* and its constituent, linalool: A review. *Avicenna journal of phytomedicine*, 11(5), 436-450. <https://doi.org/10.22038/AJP.2021.55681.2786>
- Instituto Nacional de Cancerología (INCan). (<https://www.gob.mx/salud/prensa/294-mexico-registra-al-ano-mas-de-195-mil-casos-de-cancer-secretaria-de-salud>)
- Kačaniová, M., Galovičová, L., Ivanišová, E., Vukovic, N. L., Štefániková, J., Valková, V., Borotová, P., Žiarovská, J., Terentjeva, M., Felšöciová, S., Tvrdá, E. (2020). Antioxidant, antimicrobial and antibiofilm activity of coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil for its application in foods. *Foods*, 9:282. <https://doi.org/10.3390/foods9030282>
- Mahleyuddin, N. N., Moshawih, S., Ming, L. C., Zulkifly, H. H., Kifli, N., Loy, M. J., Sarker, M. M. R., Al-Worafi, Y. M., Goh, B. H., Thuraingam, S., Goh, H. P. (2021). *Coriandrum sativum* L.: A Review on Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Cardiovascular Benefits. *Molecules* (Basel,

- Switzerland), 27(1), 209. <https://doi.org/10.3390/molecules27010209>
- Mechchate, H., Es-Safi, I., Amaghnoije, A., Boukhira, S., A Alotaibi, A., Al-Zharani, M., A Nasr, F., M Noman, O., Conte, R., Amal, E. H. E. Y., Bekkari, H., Boustia, D. (2021). Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antidiabetic Proprieties of LC-MS/MS Identified Polyphenols from Coriander Seeds. *Molecules* (Basel, Switzerland), 26(2): 487. <https://doi.org/10.3390/molecules26020487>
- Molina, R.D.I., Campos-Silva, R., Macedo, A.J., Blázquez, A.M., Rosa, M.E.A. (2020). Antibiofilm activity of coriander (*Coriander sativum* L.) grown in Argentina against food contaminants and human pathogenic bacteria. *Journal of Industrial Crops and Products*, 151:112380. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112380>
- Önder A. (2018), Coriander and its phytoconstituents for the beneficial effects. *Intech Open*, <http://10.5772/intechopen.78656nder>.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (2023). (PAHO/WHO).(2022) www.paho.org
- OMS. (2020). Organización Mundial de la Salud, Enfermedades no transmisibles. https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1
- Park K. (2023). The Role of Dietary Phytochemicals: Evidence from Epidemiological Studies. *Nutrients*, 15(6):1371. <https://doi.org/10.3390/nu15061371>
- Pellegrini, M., Rossi, C., Palmieri, S., Maggio, F., Chaves-López, C., Sterzo, C., Paparella, A., De Medici, D., Ricci, A., Serio, A. (2020). *Salmonella enterica* control in stick carrots through incorporation of coriander seeds essential oil in sustainable washing treatments. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 4 (14). <https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.00014>
- Scandar, S., Zadra, C., Marcotullio, M. C. (2023). Coriander (*Coriandrum sativum*) Polyphenols and Their Nutraceutical Value against Obesity and Metabolic Syndrome. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(10), 4187. <https://doi.org/10.3390/molecules28104187>
- Secretaría de Salud, Gobierno de México (2023) <https://www.gob.mx/salud/prensa/294-mexico-registra-al-ano-mas-de-195-mil-casos-de-cancer-secretaria-de-salud>)
- Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera (SIAP), Gobierno de México (2018)
- Tang Y, Huang Y, Zhang B, Luo T and Zhong W. (2023). Food rich in phenolic compounds and their potential to fight obesity. *Front. Nutrients*,; <http://doi:10.3389/fnut.2023.1204981>
- UNAM Hablemos de Herbolaria (2023). https://unamglobal.unam.mx/global_revista/hablemos-de-herbolaria-mexicana/
- Torres Carsi, E. (2008). *Herbolaria Mexicana: Enciclopedia Medicinal* (Spanish Edition), Grupo Editorial Tomo, ISBN 10: 9706661425 / ISBN 13: 9789706661425
- U.S Department of Agriculture (USDA) National Nutrient data base (2021) <https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-national-nutrient-database-standard-reference-legacy-release>
- Zamany, S., Malek, A., Tabriz, M., Pirouzpanah, S., Barzegar., A. (2022): The effects of coriander seed supplementation on serum glycemic indices, lipid profile and parameters of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Research Square*, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-262149/v2>.



Combinación de cannabidiol y Medicamentos actuales Combination of Cannabidiol and Current Medicinal Drugs

Jesús Vélez-Huerta ¹, Adolfo Soto-Domínguez ², Myrna L. Yeverino-Gutierrez³, Ma. del Rosario González-González⁴, Omar González-Santiago^{5*}, Mónica A. Ramírez-Cabrera ^{1*}

¹Molecular Pharmacology Laboratory, Faculty of Chemical Sciences, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México.

²Histology Department. Faculty of Medicine. Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México.

³Pharmacology Laboratory, Faculty of Chemical Sciences, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México.

⁴Microbiology Laboratory, Faculty of Chemical Sciences, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México.

⁵Posgraduate División, Faculty of Chemical Sciences, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México.

*Autor de correspondencia: Omar González de Santiago, Mónica A. Ramírez Cabrera

Correo: omar.gonzalezst@uanl.edu.mx; monica.ramirezabr@uanl.edu.mx

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura científica sobre el cannabidiol, solo y en combinación con fármacos que se usen en la actualidad. Se realizó una búsqueda en PubMed y Google Scholar, utilizando las siguientes palabras clave combinadas en inglés: Cannabidiol más analgésicos, anticonvulsivantes, antibióticos, antipsicóticos, antidepresivos, antineoplásicos, antieméticos y anestésicos. Se seleccionaron artículos con ensayos *in vitro*, *in vivo* y ensayos clínicos. Los resultados muestran que la literatura actual es sobre estudios *in vitro* e *in vivo*. Se han realizado estudios de cannabidiol combinado con antiepilépticos, analgésicos, antidepresivos, antiinfecciosos y antipsicóticos con resultados prometedores. Aunque los estudios de combinación de cannabidiol con otros fármacos son escasos, estos sugieren que el cannabidiol podría actuar sinérgicamente, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo. El cannabidiol es un potente inhibidor del CYP3A4 y del CYP2C9 por lo que se debe considerar esta posible interacción.

Palabras clave: cannabidiol; interacciones farmacocinéticas; combinación; efecto sinérgico.

ABSTRACT

This work aimed to review the literature on the combination of Cannabidiol and current medicinal drugs. A search in PubMed and Google Scholar was performed. We use the following keywords combination: CBD plus, analgesic, anticonvulsants, antibiotics, antipsychotics, antidepressants, antineoplastics, antiemetics, and anesthetics. Original articles with *in vitro*, *in vivo* assays, and clinical trials were selected. Current literature reports mainly *in vitro* and *in vivo* studies where CBD is evaluated in combination with other medicinal drugs for epilepsy, pain, depression, infections, and psychosis with promising results. There are few studies on the combination of CBD plus medicinal drugs, however, they suggest that CBD seems to act synergically with the studied drugs, and more confirmatory studies are needed. CBD is a potent CYP3A4 and CYP2C9 inhibitor; therefore, potential interactions should be considered.

Keywords: Cannabidiol; pharmacokinetic interactions; combination; synergistic effect.

INTRODUCTION

Cannabidiol (CBD) or 2-[(6R)-6-isopropenyl-3-methyl-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzene-diol, is the main component isolated from *Cannabis sativa* (*C. sativa*), and, in contrast with the other most important cannabinoid isolated from this plant, delta-9 tetrahydrocannabinol (THC), it lacks euphoric and psychoactive effects. Two pharmaceutical products containing CBD approved by the FDA are available. SATIVEX® (GW Pharmaceuticals) is a combination of THC plus CBD indicated for spasticity and neuropathic pain in multiple sclerosis and as adjunctive analgesia for moderate to severe cancer pain. The other product, EPIDIOLEX, which contains only CBD, is indicated for seizures associated with Lennox–Gastaut or Dravet syndromes. In addition to these pharmaceutical products, there are several products on the market used as drugs or supplementary food containing CBD that have not been approved by the FDA. These products are prepared from the hemp plant, a variety of *C. sativa*, and contain less than 0.3% THC.

The therapeutic uses of CBD include chronic pain, cancer, chemotherapy-induced nausea/vomiting, appetite and weight loss, irritable bowel syndrome, epilepsy, spasticity of multiple sclerosis, Tourette syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington’s disease, Parkinson’s disease, dystonia, Alzheimer’s disease/dementia, glaucoma, traumatic brain injury/spinal cord injury, addiction, anxiety, depression, sleep disorders, posttraumatic stress disorder, and schizophrenia (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017).

Despite the potential benefits, CBD is not exempt from adverse effects. These effects include developmental toxicity, embryo-fetal mortality, central nervous system inhibition and neurotoxicity, hepatocellular injuries, spermatogenesis reduction, organ weight alterations, male reproductive system alterations, and hypotension, although at higher than recommended doses for human pharmacotherapy. Human CBD studies of epilepsy and psychiatric disorders reported CBD-induced drug-drug interactions, liver abnormalities, diarrhea, fatigue, vomiting, and somnolence (Huestis, MA et al., 2019).

In addition to their potential use as monotherapy, CBD could be combined with other compounds, including medicinal drugs. This combination could have beneficial and adverse effects which merit more research. This narrative review aims to summarize current information regarding studies where the combination of CBD and other medicinal drugs has been tested *in vitro*, *in vivo*, and clinical settings.

CBD has been evaluated in combination with anticonvulsants, opioids, antineoplastics, antidepressants, antibiotics, and antipsychotic drugs with promising results making their use as an adjuvant in the treatment of epilepsy, pain, depression, infectious disease, and psychosis possible.

Most of these studies have been performed in cell and murine models. Clinical trials are scarce.

CBD PLUS OPIOIDS

Opioids such as morphine are widely used for treating moderate to severe pain; however, their adverse effects, such as sedation, constipation, and respiratory depression, are of concern. A combination that reduces the amount of opioids could avoid these undesired adverse effects. In this sense, crude extracts of cannabis, 6-THC, and 9-THC have been shown to enhance the effect of morphine (Ghosh P et al., 1979; Cichewicz et al., 2004).

The combination of morphine/CBD has been assessed in the following assays: acetic acid-stimulated stretching; acetic acid-decreased operant response for palatable food, and hot plate thermal nociception in rats. This combination produced synergistic effects in reversing acetic acid-stimulated stretching behavior but subadditive effects in the hot plate thermal nociceptive and acetic acid-decreased operant response for palatable food assays (Neelakantan H et al., 2015).

CBD/morphine has been studied as a morphine addiction treatment in rats. The results showed that this combination attenuates the development of morphine reward in the conditioned place preference paradigm test (Markos JR et al., 2018). The administration of CBD + naltrexone has also been studied in the context of alcohol addiction in rats. This combination significantly reduced motivation and ethanol intake in the oral self-administration procedure in a greater proportion than the drugs given alone (Viudez-Martínez A et al., 2018).

CBD PLUS ANTIDEPRESSANTS

Antidepressants are used for the treatment of several conditions, in addition to major depression. These conditions include panic disorder, OCD, PTSD, attention deficit–hyperactivity disorder, bulimia, physical pain, and premenstrual dysphoric disorder (Sabella D, 2018). Although their efficacy has been proven, their adverse effects are considerable.

It has been suggested that the endocannabinoid system may be involved in the physiopathology of depression (Zhou D et al., 2017) and that CBD may have agonist activity in the 5-HT1A receptor; thus, CBD could have therapeutic potential in depression (Russo EB et al., 2005).

Co-administration of ineffective doses of CBD (7 mg/kg) and fluoxetine (5 mg/kg) or desipramine (2.5 mg/kg) resulted in antidepressant-like effects in mice submitted to the forced swimming test (FST), implicating synergistic and/or additive mechanisms. The antidepressant-like effect induced by CBD depends on serotonin levels in the central nervous system (Sales AJ et al., 2018).

The administration of CBD (10 mg/kg) and S-ketamine (10 mg/kg and 30 mg/kg), alone or combined in mice, induced antidepressant-like effects in the FST. This effect is due to the activation of the AMPA receptor, suggesting that CBD and S-ketamine share the same mechanism of action. This

combination prevents the psychostimulant effects of ketamine (Sartim AG et al., 2021).

CBD PLUS ANTICONVULSANTS

CBD has proved its efficacy in the treatment of severe epileptic syndromes. Its adverse effects are usually mild, and discontinuation is low (Silva GD et al., 2020). Its activity in combination has been studied *in vivo*.

An animal study using maximal electric shock and audiogenic seizure models showed that CBD potentiated the anticonvulsant effects of phenytoin twofold and modestly potentiated the effect of phenobarbital. CBD also reduced the anticonvulsant properties of chlorthalidone, clonazepam, and ethosuximide (Consroe P et al., 1977).

Combined administration of CBD and low doses of clonazepam in a conditional mouse model of Dravet syndrome achieved seizure control in an additive manner to reduce thermal sensitivity for seizure induction and seizure duration. This additive action may result from combining GABA-enhancing effects in both presynaptic and postsynaptic compartments of GABAergic synapses (Chuang SH et al., 2021).

Meta-analyses indicate CBD plus clobazam is effective in Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. The most common adverse events with this combination are somnolence, rash, pneumonia, or aggression (Devinsky O et al., 2020). Furthermore, this combination enhanced inhibitory GABA_A receptor activation (Anderson LL et al., 2020). CBD and clobazam have a bidirectional pharmacokinetic interaction that increases plasma levels of active metabolites of each drug.

Some potential pharmacokinetic interactions between CBD (Epidiolex) and antiepileptic drugs were identified in an open-label safety study. The results showed increases in topiramate, rufinamide, zonisamide, eslicarbazepine, and N-desmethylclobazam and a decrease in clobazam serum levels with increasing CBD doses. However, the mean level changes were within the therapeutic range. AST and ALT levels were significantly higher with concomitant valproate administration (Gaston TE et al., 2017).

CBD PLUS ANTICANCER DRUGS

Cannabinoid receptors are expressed in several tumors. Cannabinoids inhibit tumor cell growth and induce apoptosis by modulating different cell signaling pathways in gliomas and lymphomas, prostate, breast, lung, skin, and pancreatic cancer cells (Sarfaraz S et al., 2008). Several combinations of CBD and antineoplastics have been evaluated *in vitro*.

A combination of THC+CBD/temozolomide decreased viability and enhanced autophagy and apoptosis of U86MG and T98G glioma cell lines. This combination also decreased tumor volume in a U87MG cell-derived tumor xenograft model (Torres S et al., 2011). These results support the use of this combination for glioblastoma multiforme treatment. In another study, cotreatment regimens combining CBD and DNA-damaging agents temozolomide, carmustine, or cisplatin produced synergistic antiproliferation and cell-

killing responses over a limited range of concentrations in all human GBM cell lines (T98G, U251, and U87MG) and mouse PDGF-GBM cells and in mouse neural progenitor cells (Deng L et al., 2016).

The combination of THC + CBD, as well as in combination with cyclophosphamide, has cytotoxic effects on medulloblastoma and ependymoma cell lines. However, the results of *in vitro* evaluations, in which synergism is reported, do not translate to orthotopic models because there was no survival advantage. The main anticancer mechanisms were ROS production and cell cycle sequestration through apoptosis and autophagy (Andradas C et al., 2021).

CBD in combination with TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) produces a synergistic effect and induces apoptosis by increasing DR5 expression through endoplasmic reticulum stress on colorectal cancer cells and decreases tumor growth in xenograft models. However, this effect was not observed in normal colonic cells (Kim JB et al., 2019).

Combined treatment of CBD and cisplatin, 5-fluorouracil, and paclitaxel enhanced the efficacy of these chemotherapeutics on HNSCC cell lines and in a xenograft model. The main processes involved in CBD-induced cytotoxicity were apoptosis and autophagy (Go YY et al., 2020).

It was found that the CBD and THC combination can reduce cell viability by inducing autophagic-dependent necrosis and multiple myeloma (MM) cell migration. This combination can act in synergy with carfilzomib, an immune-proteasome inhibitor, to increase MM cell death and inhibit cell migration (Nabissi M et al., 2016). In another study, CBD alone or in synergy with bortezomib strongly inhibited growth, arrested cell cycle progression, and induced MM cell death by regulating the ERK, AKT, and NF- κ B pathways with major effects on TRPV2+ cells (Moreli MB et al., 2013). Pre-administration of CBD in solution enhanced the effect of paclitaxel and doxorubicin in the breast cancer cells, MCF-7 and MDA-MB-231. The co-administration of CBD and both drugs also showed a synergistic effect. On the other hand, the combination of microparticles of CBD with paclitaxel or doxorubicin in pre- and co-administration showed a significant increase in paclitaxel and doxorubicin antiproliferative activity using MDA-MB-231-derived tumors (Fraguas-Sánchez AI et al., 2019).

Combined administration of CBD and gold nanoparticles (AuNPs) conjugated with hypericin used in photodynamic therapy as a photosensitizer in breast cancer will allow a substantial treatment advancement. Both CBD and photodynamic therapy induce cancer cell death by apoptosis, necrosis, and autophagy. This combination will reduce side effects and toxicity to normal cells and improve the patient's quality of life (R Mokoena D et al., 2019).

CBD, in combination with other cannabinoids (cannabigerol and cannabigeravarin in their neutral and acid forms), has been evaluated in leukemic cells such as the human cancer cell lines CEM and HL60. Cannabinoids have cytostatic activity and cause the arrest of the cell cycle. The treatment schedule proposed, reculturing pre-treated cells in a drug-free medium, resulted in reductions in cell viability, and combining cannabinoids was not antagonistic (Scott KA et al., 2013).

CBD PLUS ANTIBIOTICS

The antimicrobial activity of CBD has been reported for Gram-positive and Gram-negative bacteria (Blaskovich MAT et al., 2021); however, its potential use in combination with other antibiotics has been scarcely studied. A study reported that CBD enhances the effect of bacitracin against Gram-positive bacteria (*Staphylococcus* species, *Listeria monocytogenes*, and *Enterococcus faecalis*) but was ineffective against Gram-negative bacteria (Wassmann C.S et al., 2020).

CBD plus antiemetic drugs

Nausea and vomiting are frequent adverse effects of antineoplastics which alter the quality of life of cancer patients. Some do not respond to current treatments to prevent and treat these conditions; therefore, the search for alternative antiemetic drugs continues.

Despite the demonstrated activity of CBD in treating nausea, there are no studies in animal models that have evaluated the effect of combining CBD with antiemetic drugs. Until now, a single case report has examined the effect of adjunct CBD treatment in two male patients with gliomas who underwent chemotherapy and radiation. During their treatment period, the patients reported few symptoms of nausea (Dall' Stella PB et al., 2019).

CBD plus antipsychotic drugs

CBD has shown antipsychotic properties by an unknown mechanism of action in rodents and rhesus monkeys (Rohleder C et al., 2016); thus, their use in combination with current antipsychotic drugs has been studied in animal models and clinical trials. The literature has reported its potential as adjuvant therapy, and due to its different mechanism of action, this compound could be a new class of treatment for psychosis.

In a study in rats using the methylazoxymethanol acetate model, the combination of CBD and the atypical antipsychotic iloperidone showed a good therapeutic effect which was more notable in men than women (Thériault RK et al., 2021).

In a clinical trial, CBD plus concomitant therapy (CBD+CT) was well tolerated after six weeks of treatment. Concerning the placebo group, CBD+CT had fewer negative symptoms and was more likely to be rated with improvement. Patients also showed greater improvement in cognitive performance and overall functioning (McGuire P et al., 2018).

In a randomized placebo-controlled open-label trial evaluating the effects of smoked CBD cigarettes as adjunctive therapy for psychotic symptoms, results revealed no significant difference in primary outcomes. After four weeks of acute treatment, the mean Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Beck Depression Inventory (BDI) decreased in both groups, while an increase in the antipsychotic medication equivalent (expressed as mg of olanzapine) was observed in the placebo group (Köck P et al., 2021).

In another randomized, placebo-controlled, parallel-group, fixed-dose study of oral CBD (600 mg/day) or placebo augmentation in 36 stable antipsychotic-treated patients,

there was a significant decrease in PANSS total scores over time. Side effects were similar in both groups, except sedation, which was more frequent in the CBD group (Boggs DL et al., 2018).

CONCLUDING REMARKS

Although most current studies are *in vitro* and animal models, CBD in combination with other drugs can potentially increase the therapeutic effects of these drugs synergistically. More *in vivo* studies are needed to corroborate these interesting findings and support the start of clinical trials. Because CBD is a potent CYP3A4 and CYP2C19 Inhibitor, the probability of adverse effects with some drugs could be more frequent when combined with CBD. Studies are needed that should focus on finding the appropriate dose.

Declaration of conflict of interest.

The authors report no potential conflicts of interest

Acknowledgments

We thank Sergio Lozano-Rodríguez, MD, for his help in editing this article.

Sources of financing

This work was supported by the Universidad Autónoma de Nuevo León under grant PAICYT-2021. Dra Mónica A. Ramírez-Cabrera has the Grant Ciencia de Frontera 2023, Clave CF-2023-I-1563 by the Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andradas C, Byrne J, Kuchibhotla M, Ancliff M, Jones AC, Carline B, Hii H, Truong A, Storer LCD, Ritzmann TA, Grundy RG, Gottardo NG, Endersby R. Assessment of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Mouse Models of Medulloblastoma and Ependymoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 18;13(2):330. doi: 10.3390/cancers13020330. PMID: 33477420; PMCID: PMC7829707.
- Blaskovich MAT, Kavanagh AM, Elliott AG, Zhang B, Ramu S, Amado M, Lowe GJ, Hinton AO, Pham DMT, Zuegg J, Beare N, Quach D, Sharp MD, Pogliano J, Rogers AP, Lyras D, Tan L, West NP, Crawford DW, Peterson ML, Callahan M, Thurn M. The antimicrobial potential of cannabidiol. *Commun Biol*. 2021 Jan 19;4(1):7. doi: 10.1038/s42003-020-01530-y. PMID: 33469147; PMCID: PMC7815910.
- Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Schnakenberg Martin AM, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC, Ranganathan M. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*.

- 2018 Jul;235(7):1923-1932. doi: 10.1007/s00213-018-4885-9. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29619533.
- Chuang SH, Westenbroek RE, Stella N, Catterall WA. Combined Antiseizure Efficacy of Cannabidiol and Clonazepam in a Conditional Mouse Model of Dravet Syndrome. *J Exp Neurol*. 2021;2(2):81-85. doi: 10.33696/neurol.2.040. PMID: 34308420; PMCID: PMC8301289.
- Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci*. 2004 Jan 30;74(11):1317-24. doi: 10.1016/j.lfs.2003.09.038. PMID: 14706563.
- Consroe P, Wolkin A. Cannabidiol--antiepileptic drug comparisons and interactions in experimentally induced seizures in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977 Apr;201(1):26-32. PMID: 850145.
- Dall'Stella PB, Docema MFL, Maldaun MVC, Feher O, Lancellotti CLP. Case Report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients With Secondary High-Grade Glioma Treated With Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. *Front Oncol*. 2019 Jan 18;8:643. doi: 10.3389/fonc.2018.00643. PMID: 30713832; PMCID: PMC6345719.
- Deng L, Ng L, Ozawa T, Stella N. Quantitative Analyses of Synergistic Responses between Cannabidiol and DNA-Damaging Agents on the Proliferation and Viability of Glioblastoma and Neural Progenitor Cells in Culture. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017 Jan;360(1):215-224. doi: 10.1124/jpet.116.236968. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821713; PMCID: PMC5193074.
- Devinsky O, Thiele EA, Wright S, Checketts D, Morrison G, Dunayevich E, Knappertz V. Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2020 Dec;142(6):531-540. doi: 10.1111/ane.13305. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32592183; PMCID: PMC7689899.
- Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido A, Simancas-Herbada R, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI. CBD loaded microparticles as a potential formulation to improve paclitaxel and doxorubicin-based chemotherapy in breast cancer. *Int J Pharm*. 2020 Jan 25;574:118916. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118916. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31811927.
- Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017 Sep;58(9):1586-1592. doi: 10.1111/epi.13852. Epub 2017 Aug 6. PMID: 28782097.
- Ghosh P, Bhattacharya SK. Cannabis-induced potentiation of morphine analgesia in rat--role of brain monoamines. *Indian J Med Res*. 1979 Aug;70:275-80. PMID: 574857.
- Go YY, Kim SR, Kim DY, Chae SW, Song JJ. Cannabidiol enhances cytotoxicity of anti-cancer drugs in human head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Nov 26;10(1):20622. doi: 10.1038/s41598-020-77674-y. PMID: 33244087; PMCID: PMC7692486.
- Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):974-989. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901. PMID: 31161980; PMCID: PMC7052834.
- Kim JL, Kim BR, Kim DY, Jeong YA, Jeong S, Na YJ, Park SH, Yun HK, Jo MJ, Kim BG, Kim HD, Kim DH, Oh SC, Lee SI, Lee DH. Cannabidiol Enhances the Therapeutic Effects of TRAIL by Upregulating DR5 in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 May 9;11(5):642. doi: 10.3390/cancers11050642. PMID: 31075907; PMCID: PMC6562873.
- Köck P, Lang E, Trulley VN, Dechent F, Mercer-Chalmers-Bender K, Frei P, Huber C, Borgwardt S. Cannabidiol Cigarettes as Adjunctive Treatment for Psychotic Disorders - A Randomized, Open-Label Pilot-Study. *Front Psychiatry*. 2021 Nov 4;12:736822. doi: 10.3389/fpsy.2021.736822. PMID: 34803760; PMCID: PMC8599279.
- Markos JR, Harris HM, Gul W, ElSohly MA, Sufka KJ. Effects of Cannabidiol on Morphine Conditioned Place Preference in Mice. *Planta Med*. 2018 Mar;84(4):221-224. doi: 10.1055/s-0043-117838. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28793355.
- McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Mar 1;175(3):225-231. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29241357.
- Morelli MB, Offidani M, Alesiani F, Discepoli G, Liberati S, Olivieri A, Santoni M, Santoni G, Leoni P, Nabissi M. The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2. *Int J Cancer*. 2014 Jun 1;134(11):2534-46. doi: 10.1002/ijc.28591. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24293211.
- Nabissi M, Morelli MB, Offidani M, Amantini C, Gentili S, Soriani A, Cardinali C, Leoni P, Santoni G. Cannabinoids synergize with carfilzomib, reducing multiple myeloma cells viability and migration.

- Oncotarget. 2016 Nov 22;7(47):77543-77557. doi: 10.18632/oncotarget.12721. PMID: 27769052; PMCID: PMC5363603.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/24625.
- Neelakantan H, Tallarida RJ, Reichenbach ZW, Tuma RF, Ward SJ, Walker EA. Distinct interactions of cannabidiol and morphine in three nociceptive behavioral models in mice. *Behav Pharmacol*. 2015 Apr;26(3):304-14. doi: 10.1097/FBP.000000000000119. PMID: 25485642.
- R Mokoena D, P George B, Abrahamse H. Enhancing Breast Cancer Treatment Using a Combination of Cannabidiol and Gold Nanoparticles for Photodynamic Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 26;20(19):4771. doi: 10.3390/ijms20194771. PMID: 31561450; PMCID: PMC6801525.
- Rohleder C, Müller JK, Lange B, Leweke FM. Cannabidiol as a Potential New Type of an Antipsychotic. A Critical Review of the Evidence. *Front Pharmacol*. 2016 Nov 8;7:422. doi: 10.3389/fphar.2016.00422. PMID: 27877130; PMCID: PMC5099166.
- Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. 2005 Aug;30(8):1037-43. doi: 10.1007/s11064-005-6978-1. PMID: 16258853.
- Sabella D. Antidepressant Medications. *Am J Nurs*. 2018 Sep;118(9):52-59. doi: 10.1097/01.NAJ.0000544978.56301.f6. PMID: 30138204.
- Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Aug 30;86:255-261. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.06.002. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29885468.
- Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. *Cancer Res*. 2008 Jan 15;68(2):339-42. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2785. PMID: 18199524.
- Sartim AG, Marques J, Silveira KM, Gobira PH, Guimarães FS, Wegener G, Joca SR. Co-administration of cannabidiol and ketamine induces antidepressant-like effects devoid of hyperlocomotor side-effects. *Neuropharmacology*. 2021 Sep 1;195:108679. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108679. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34157363.
- Scott KA, Shah S, Dalgleish AG, Liu WM. Enhancing the activity of cannabidiol and other cannabinoids in vitro through modifications to drug combinations and treatment schedules. *Anticancer Res*. 2013 Oct;33(10):4373-80. PMID: 24123005.
- Silva GD, Del Guerra FB, de Oliveira Lelis M, Pinto LF. Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: A Focused Review of Evidence and Gaps. *Front Neurol*. 2020 Oct 19;11:531939. doi: 10.3389/fneur.2020.531939. PMID: 33192966; PMCID: PMC7604476.
- Thériault RK, St-Denis M, Hewitt T, Khokhar JY, Lalonde J, Perreault ML. Sex-Specific Cannabidiol- and Iloperidone-Induced Neuronal Activity Changes in an In Vitro MAM Model System of Schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2021 May 24;22(11):5511. doi: 10.3390/ijms22115511. PMID: 34073710; PMCID: PMC8197248.
- Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*. 2011 Jan;10(1):90-103. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0688. PMID: 21220494.
- Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI, Manzanares J. Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. *Br J Pharmacol*. 2018 Aug;175(16):3369-3378. doi: 10.1111/bph.14380. Epub 2018 Jul 1. Erratum in: *Br J Pharmacol*. 2019 Jan;176(2):334. doi: 10.1111/bph.14520. PMID: 29859012; PMCID: PMC6057893.
- Wassmann, C.S., Højrup, P. & Klitgaard, J.K. Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria. *Sci Rep* 10, 4112 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60952-0>
- Zhou D, Li Y, Tian T, Quan W, Wang L, Shao Q, Fu LQ, Zhang XH, Wang XY, Zhang H, Ma YM. Role of the endocannabinoid system in the formation and development of depression. *Pharmazie*. 2017 Aug 1;72(8):435-439. doi: 10.1691/ph.2017.7474. PMID: 29441900.



Carcinoma basocelular gigante de piel cabelluda en un adulto mayor. Reporte de caso. Giant basal cell carcinoma of the scalp in an elderly adults. Case Report.

Orozco Bobadilla I.¹, Soto Berumen B. R.^{2*}, Mozqueda Medina J. I.³

¹Residente de primer año. Posgrado Medicina Interna, Universidad Autónoma de Durango.

²Residente de primer año. Posgrado Geriatria, Universidad Autónoma de Durango.

³Dermatólogo. Profesor adjunto de la Cátedra de Dermatología, Hospital Central Militar. Torreón. Av Morelos 900-Oriente, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coahuila, México.

*Autor de correspondencia: Bibiana Soto Berumen

Correo: bibiana270396@outlook.com

RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínicas de un carcinoma basocelular pigmentado en un adulto mayor, el cual es considerado como una presentación atípica en piel cabelluda. **Caso clínico:** Femenino de 83 años manifiesta dos neoformaciones en piel cabelluda las cuales presentan un incremento en su extensión en los últimos dos años, acompañado de pérdida de cabello y prurito. Como protocolo diagnóstico y terapéutico se realiza inicialmente valoración clínica integral acompañada de la exploración física dirigida con dermatoscopia de luz cruzada polarizada de ambas lesiones, las cuales al análisis dermatológico cumplen con criterios de malignidad y alta sospecha de carcinoma basocelular, motivo por el cual se decide realizar biopsia incisional de ambas lesiones, se plantea el inicio de la terapéutica no quirúrgica a base de sesiones de crioterapia mensual y quimioterapia local ambulatoria. A la interpretación del reporte histopatológico de ambas biopsias, se confirma el diagnóstico y se define la estirpe de la neoplasia cutánea con la sub clasificación de carcinoma basocelular pigmentado correlacionando con la impresión diagnóstica previamente descrita. Actualmente la paciente se encuentra en su segundo ciclo de crioterapia, con adecuada respuesta al tratamiento. **Conclusiones:** El carcinoma basocelular gigante es considerado una variante poco frecuente dentro de las neoplasias de la piel, convirtiéndose en un desafío para la terapéutica por sus características y dimensiones. Actualmente se utilizan múltiples terapias farmacológicas, crioterapia, dermoabrasiones y de cirugías especializadas en su tratamiento, con la finalidad de otorgarle al paciente una amplia variedad y opciones terapéuticas según el caso en particular.

Palabras clave: Carcinoma basocelular gigante (CBCG), carcinoma basocelular (CBC), cirugía de Mohs, radiación UV.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical characteristics of a pigmented basal cell carcinoma in a geriatric patient, which is considered an atypical presentation in the scalp. **Clinical case:** 83-year-old patient attends to consultation due to the presence of two neoformations in the scalp which presented an increase in their extension in the past two years, accompanied by hair loss and itching. As a diagnostic and therapeutic protocol, a comprehensive clinical assessment is initially carried out supervised by physical examination directed with polarized cross-light dermatoscopy of both lesions, which in the dermatological analysis meet the criteria of malignancy and high suspicion of basal cell carcinoma, which is why it was decided to perform an incisional biopsy on both of the neoformations. The start of non-surgical therapy is proposed based on monthly cryotherapy sessions and outpatient local chemotherapy. Upon interpretation of the histopathological report of both biopsies, the diagnosis is confirmed and the lineage of the skin neoplasia is defined with the subclassification of pigmented basal cell carcinoma correlating with the diagnostic impression previously described. Currently the patient is in her second cycle of cryotherapy, with an adequate response to the treatment. **Conclusion:** The giant basal cell carcinoma is considered a less frequent variation on skin neoplasms, becoming a challenge for therapeutics due to its characteristics and

dimensions. Currently, multiple pharmacological therapies, cryotherapy, dermabrasions and specialized surgeries are used in its treatment, with the aim of giving the patient a wide variety and therapeutic options depending on the particular case.

Keywords: Giant basal cell carcinoma (GBCC), basal cell carcinoma (BCC), Mohs surgery, UV radiation.

INTRODUCCIÓN

CASO CLINICO

Se presenta caso de paciente femenino de 83 años, ama de casa, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, cuenta con una dependencia leve, 85 puntos en escala de Barthel, con dificultad para subir escaleras, necesidad asistencial intermitente para la deambulaci3n, respecto a su valoraci3n sobre actividades de la vida diaria integr3 un Katz A, Lawton y Brody de 7/8 puntos puesto que no sale sola de casa desde hace 2 a3os. Usa de manera parcial auxiliares de la marcha de tipo andadera desde hace 2 a3os secundaria a fractura de r3tula derecha posterior a ca3da desde su propia altura y al antecedente de gonartrosis bilateral de evoluci3n cr3nica. Refiere diagn3stico de hipertensi3n arterial primaria de 10 a3os de evoluci3n en tratamiento con lisinopril, insuficiencia cardiaca de tiempo de evoluci3n no determinado en tratamiento con isosorbida, 3cido acetilsalic3lico, carvedilol, espironolactona, con mal apego al tratamiento m3dico. El 3nico antecedente quir3rgico que

presenta es la colocaci3n de lente intraocular bilateral hace 5 a3os, se desconoce la etiolog3a de dicha intervenci3n quir3rgica. Resto de antecedentes interrogados y negados. Acude por valoraci3n m3dica general previa, tras padecimiento actual abordado aproximadamente hace 2 meses en su unidad correspondiente, donde durante la exploraci3n f3sica se logra distinguir la presencia de 2 neofORMACIONES de caracter3sticas at3picas en piel cabelluda. Dicha paciente hace referencia sobre una de ellas la cual la identifica con una cronolog3a mayor a una d3cada sin ofrecer datos precisos sobre su aparici3n y evoluci3n, ha notado crecimiento en su extensi3n de 2 a3os de evoluci3n, la presencia de prurito localizado desde hace meses, as3 como la p3rdida de cabello en dichas placas. Al interrogatorio por aparatos y sistemas refiere p3rdida de peso aproximada de 2 kilos en el 3ltimo mes de manera involuntaria e hiporexia. Motivo por el cual es referida a la especialidad de Dermatolog3a y Geriatr3a para su posterior valoraci3n y terap3utica. A la exploraci3n f3sica dirigida se presenta primer dermatosis localizada en segmento cef3lico, unilateral y sin tendencia a la simetr3a (Fig 1) que afecta piel cabelluda en regi3n frontoparietal centro lateral derecha abarcando un 15% aproximadamente de la superficie de piel cabelluda, es constituida por una placa ulcerada irregular de morfolog3a geogr3fica, con bordes bien delimitados, dimensiones de di3metro mayor oblicuo de 11 cm por 8cm de ancho con islas de tejido de granulaci3n central y bordes acordonados con



Figura 1. Lesi3n inicial frontoparietal derecha

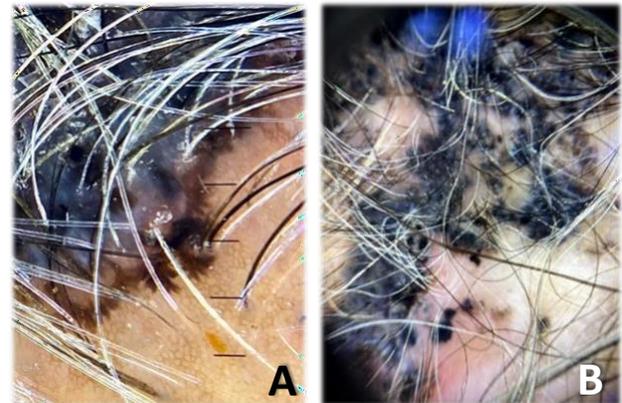


Figura 2. A. Dermatoscopia de patr3n perilesional hiperpigmentado en figura de "Hojas de Arce". B. Dermatoscopia de bordes acordonados con pigmentaci3n marr3n obscuro a negro.

pigmentaci3n marr3n obscuro a negro en forma de nidos ovoides y en zonas perif3ricas con presencia de figuras que asemejan hojas de arce (Fig 2. A).

Segunda dermatosis localizada en segmento cefálico unilateral y asimétrica que afecta piel cabelluda en región postero parietal centro lateral izquierda, constituida por una placa ulcerada regular de morfología circular con bordes bien delimitados, dimensiones de diámetro de 3 cm, con tejido de granulación centro lesional de distribución difusa y bordes eritematoesclerosos con escasa presencia de costras serohemáticas (Fig 3.)



Figura 3. Lesión inicial postero parietal centro lateral izquierda de aspecto ulceriforme.

Con lo obtenido en la exploración física integral acompañado de la dermatoscopia de luz cruzada polarizada de ambas lesiones, se determina que ambas lesiones cumplen con criterios de malignidad y alta sospecha de carcinoma basocelular, por lo que se decide realizar biopsia incisional de la neoformación de mayor diámetro y posteriormente se aborda la neoformación de menor diámetro mediante biopsia por incisional mediante punch.

REPORTE HISTOPATOLOGICO

- **Descripción microscópica de 1ra dermatosis:** Piel ulcerada con presencia de neoplasia epitelial dispuesta en nidos ovoides, la cual se sitúa en dermis profunda, prolifera en tejido conectivo de manera circundante a los nidos ovoides y además se acompaña de una marcada reacción inflamatoria con predominio de linfocitos, con presencia de pigmento melánico.

lesional posterior a la crioterapia, a las 12 horas de su colocación la paciente manifestó cefalea, mareo, náusea y

Diagnósticos:

- ❖ *Carcinoma basocelular.*
- ❖ *Reacción inflamatoria crónica.*
- ❖ *Superficie epidérmica ulcerada.*
- **Descripción microscópica de 2da dermatosis:** Piel ulcerada con presencia de neoplasia epitelial de células basales dispuesta en dermis superficial, con presencia de incontables linfocitos, más proliferación de tejido conectivo.
- **Diagnóstico:**
 - ❖ Carcinoma basocelular.
 - ❖ Reacción inflamatoria crónica.
 - ❖ Superficie epitelial ulcerada.



Figura 4. Lesión frontoparietal derecha postcrioterapia, previa a biopsia incisional.

Se informó a la paciente sobre su diagnóstico y se inició manejo tópico con 5-fluorouracilo al 5% en crema e imiquimod al 5% en crema, aplicándose una capa fina sobre la lesión a tratar 3 días de la semana cada uno intercalados respectivamente, colocándolo una vez al día por las noches, la terapia con imiquimod se llevó a cabo por 1 mes (suspendido por cuestiones logísticas), el 5-fluorouracilo fue utilizado por 2 meses. A la semana de haber realizado la biopsia se llevó a cabo el retiro de sutura, y posteriormente se iniciaron 2 sesiones de crioterapia por 2 ciclos de 60 segundos con extensión en los márgenes de 4 mm en la periferia, con un mes de descanso entre cada sesión de crioterapia, en la primera sesión se colocó bleomicina intra

edema palpebral motivo por el cual se decide su suspensión y continuar en monoterapia con nitrógeno líquido por dichos efectos adversos de la bleomicina.

Durante su tratamiento médico la paciente ha presentado una adecuada evolución y respuesta a terapéutica empleada, manifestó sintomatología correspondiente a duelo patológico secundario a su diagnóstico, por lo que se decide la referencia a centro de psicología para valoración y otorgar manejo especializado. Al completar manejo con antineoplásico tópico se realizará biopsia de control de las neoformaciones y se valorará la adición de nuevas terapias. Debido a la edad del diagnóstico, las patologías preexistentes y las características de la lesión cuenta con un diagnóstico reservado a corto plazo.



Figura 5. Lesión frontoparietal derecha post quimioterapia tópica.

DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia cutánea maligna más común. Se describe como un tumor maligno de origen epitelial, exclusivo de la piel y se caracteriza por un crecimiento lento, con capacidad destructora local y puede llegar a comprometer áreas de tejido, cartílago y raras ocasiones hueso (Sánchez-Tadeo et al., 2018).

El comportamiento de este tumor no suele ser muy agresivo, menos del 1% de los casos conducen a destrucción loco regional y/o metástasis y un desenlace fatal es muy raro, por lo que se dice que su enorme incidencia global hace que los casos agresivos no deban ser despreciados (Requena et al., 2022).

La mayoría de los CBC surgen de las áreas expuestas al sol y el 80% se desarrollan en la cabeza y cuello (Nikanjam et al.,

2018) encontrándose rara vez en membranas mucosas o en palmas o plantas de los pies (Fagan et al., 2023) el periodo de latencia se extiende de 10 a 40 años, y no existe ninguna lesión precursora conocida (Nikanjam et al., 2018).

El principal factor etiológico en el desarrollo del carcinoma basocelular es la exposición a la luz UV, en particular a las longitudes de onda UVB, pero las longitudes de onda UVA también pueden ser un factor de riesgo asociado (McDaniel et al., 2024). Las personas con tez clara y ojos de color claro tienen el mayor riesgo de desarrollar este tipo de tumores (Fagan et al., 2023), el tipo de piel Fitzpatrick I y II es un buen predictor de riesgo relativo de CCB entre las personas de raza blanca (McDaniel et al., 2024).

El CBC que surge en lugares poco comunes, como la cavidad oral o la vulva, no se asocia con la exposición a la radiación UV como factor de riesgo principal, ya que se trata de áreas protegidas del sol. En estos casos raros de sitio primario, están involucrados otros factores de riesgo, como inflamación crónica, inmunosupresión, enfermedad de Paget de la vulva o liquen escleroso, abordando la ubicación genital (McEneaney-Stonelake et al., 2020; Tatu et al., 2017). Aunque el vitíligo puede ser un factor predisponente para las quemaduras solares, y puede potenciar los efectos de la radiación UV y sus consecuencias posteriores, los datos disponibles revelan que puede considerarse como un efecto protector (Byrne et al., 2011).

Entre otros factores de riesgo asociados se encuentra la exposición recreativa a la luz solar, el uso de salones de bronceado en interiores, terapia con luz ultravioleta, exposición intensa intermitente al sol identificada por quemaduras solares previas, antecedentes familiares positivos para CBC, quemaduras solares fáciles (tipos de piel I y II), se ha observado que la prolongación de la vida, con edad media de diagnóstico de 68 años, y el aumento del uso de medicamentos inmunosupresores han aumentado aún más la incidencia ((Fagan et al., 2023; McDaniel et al., 2024).

Es bien sabido que ciertos trastornos hereditarios predisponen a la aparición precoz del CBC, como mutaciones de los genes supresores de tumores parcheados 1 y 2 (PTCH1 y PTCH2), que pueden heredarse como un rasgo autosómico dominante o pueden aparecer *de novo* (Niculet et al., 2021), entre los que se encuentran el síndrome de Gorlin, síndrome de Bazex, Dupre, Christol y el síndrome de Rombo (Fagan et al., 2023).

A pesar de que la edad avanzada es un factor de riesgo importante, se ha observado que ha aumentado la frecuencia con la que se presenta en personas menores de 50 años. En

los últimos 30 años la incidencia ha aumentado entre el 20% y el 80%. En los Estados Unidos se ha observado un incremento desproporcionado en mujeres jóvenes. Incrementos similares se han reportado a nivel mundial, por ejemplo, en países como Finlandia, Suiza y Gales, donde esta se ha doblado en las dos últimas décadas (Roewert-Huber et al., 2007; Grosshans et al., 2002).

La patogenia del CCB es el resultado directo de las interacciones entre los factores ambientales y las características del paciente, así como de los factores genéticos (Niculet et al., 2021).

Se estima que el CBC representa cerca del 80% de los cánceres de piel de tipo no melanoma, con más de 4 millones de casos al año (Nikanjam et al., 2018). Según recientes estimaciones, 1 de cada 5 estadounidenses durante toda su vida desarrollan cáncer de piel (tanto melanomatoso como no melanomatoso) y diariamente se diagnostican más de 8,500 personas en los Estados Unidos con este tipo de neoplasia (Castillo et al., 2020).

En México los cánceres cutáneos ocupan el segundo lugar en frecuencia (13%) entre todos los cánceres después del cervicouterino. El carcinoma basocelular es la neoplasia maligna más frecuente en la piel (60 a 73%) y se reporta en 10% de las biopsias cutáneas. El 79% se presenta en mayores de 50 años de edad. En México ocurre una frecuencia alta, aunque el registro de casos es insuficiente. Predomina en el estado de Michoacán, y afecta a personas que realizan actividades en exteriores, como campesinos, trabajadores de la construcción, y comerciantes ambulantes (Arenas, 2019).

El CBC se observa con mayor frecuencia después de los 50 años de edad, con una proporción mujer/hombre de 2:1. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan CCB a una edad más temprana (<40 años). Los pacientes con síndromes de predisposición genética, como el xeroderma pigmentoso o el síndrome de nevus basocelular pueden desarrollar CBC antes, incluso antes de los 20 años de edad (Rogers et al., 2015).

Los factores de riesgo que predicen el potencial comportamiento más agresivo de los CBC son:

- Localización, con una serie de áreas de alto riesgo que incluyen la zona centro facial, la periocular, preauricular, el área genital, las manos y los pies. La piel cabelluda es reconocida como “zona M” (riesgo medio).
- Largo tiempo de evolución.
- Casos multi recivados.

- Tamaño mayor de 5 cm (CBC gigante).
- Profundidad de invasión.
- Antecedente de radioterapia previa de la zona afectada (Requena et al., 2022).
-

El CBC se desarrolla a partir de células madre de queratinocitos foliculares e interfoliculares. La literatura nos describe diferentes tipos clínicos e histológicos con creciente invasividad de tumores superficiales, nodulares, morfoéicos y basoescamosos.

- Las lesiones nodulares representan el 60% de todos los CCB y se presentan como nódulos o pápulas con telangiectasias.
- Las lesiones superficiales son planas, eritematosas y escamosas con bordes bien delimitados; se encuentra con mayor frecuencia en el tronco de los adultos más jóvenes; y representan el 20% de todo el BCC.
- Las lesiones morfoeicas son placas blanquecinas cicatriciales con bordes indistintos. Estos tumores también pueden ser ulcerados y pigmentados.
- Los tumores baso escamosos se encuentran a menudo en lesiones avanzadas o difíciles de tratar, que se han dejado sin tratamiento durante muchos años y se observan en un estadio avanzado (Basset-Seguín et al., 2020).

El carcinoma basocelular gigante, de acuerdo con el Comité Conjunto Americano de Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés), se define como un tumor con diámetro mayor a 5 cm, que tiene gran capacidad destructiva local, tendencia a recurrir a pesar del tratamiento y posibilidad de metástasis, con pronóstico poco favorable (Miranda et al., 2021).

Es igualmente importante reconocer desde un inicio si se trata de un tumor de riesgo alto o bajo, o si se trata de un paciente en riesgo alto o bajo, porque esto guiará las decisiones terapéuticas y proporcionará un pronóstico más acertado, debido a su comportamiento de recurrencia (Tabla 1).

Tabla 1. Riesgo de recurrencia de carcinoma basocelular de riesgo bajo y alto.

	Bajo riesgo	Alto riesgo
		Infiltrante,
Tipo	Sólido, adenoide,	esclerodermiforme,
histológico	quístico, superficial	micronodular.
		Invasión perineural
		Esclerodermiforme,
Morfología	Tumoral, superficial	cicatricial y formas especiales. Formas ulceradas
		Cabeza, cuello,
Topografía	Tronco y extremidades	perinasal, periocular, auricular
Tamaño	< 2 cm	> 2 cm
Paciente	Inmunocompetente	Inmunodeprimido
	>50 años	< 40 años

El diagnóstico de CBC requiere una biopsia, a menos que la lesión sea pequeña o clínica y dermatoscópicamente típica, especialmente en localizaciones de no alto riesgo (tronco). La biopsia puede confirmar el diagnóstico, pero puede no ser adecuada para apreciar el subtipo histológico dada la heterogeneidad histológica (Basset-Seguín et al., 2020).

De acuerdo con las directrices europeas más recientes, los tratamientos tópicos y destructivos locales deben reservarse para los CCB de bajo riesgo o superficiales. La cirugía es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. La cirugía de Mohs o las técnicas de control de márgenes son los abordajes quirúrgicos de referencia en los CBC recurrentes de alto riesgo, especialmente en áreas anatómicas críticas, puede realizarse en los pacientes con carcinomas basocelulares grandes e invasores, de bordes mal definidos y con características histológicas agresivas, ofrece control histológico y preservación de tejido sano⁵. Sin embargo, estos abordajes no siempre están disponibles debido a la necesidad de operadores expertos y altamente calificados y laboratorios histopatológicos bien equipados (Dika et al., 2015; Peris et al., 2019).

Bassas y su grupo reportan que el riesgo relativo de que queden márgenes afectados posterior a la extirpación de un carcinoma basocelular es 3.8 veces mayor si el cirujano no es dermatólogo. Esto se debe a que el dermatólogo realiza la correcta identificación macroscópica de los márgenes tumorales, que muchas veces son sutiles, y al conocimiento

del comportamiento clínico de esta neoplasia (Calderón-Ponce de León et al., 2020).

El término "BCC local avanzado" se introdujo por primera vez en 2015 y se refiere a un escenario clínico complejo en el que se informa de una larga historia de falta de tratamiento tumoral o el tumor ha tenido fracasos y recurrencias repetitivas del tratamiento. El mismo término se utiliza para describir la presencia de una destrucción extensa del tejido operada por el cáncer en el área anatómica circundante que hace imposible tratar el tumor mediante cirugía o radioterapia (Dika et al., 2020).

En los pacientes en los que están contraindicados procedimientos quirúrgicos mayores, se puede optar por criocirugía (Porrás y Norris-Squirrel, 2016).

CONCLUSIONES

El carcinoma basocelular es considerado la neoplasia maligna cutánea más común, la cual está asociada principalmente a la exposición a rayos uv- B. Múltiples literaturas nos señalan que estas neoformaciones se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento médico/quirúrgico por su comportamiento de menor malignidad y mayor autolimitación. Hoy en día existen diversas técnicas y opciones terapéuticas para su manejo, las cuales se deben utilizar de manera particular según sea el sitio que afecte la lesión, el tamaño, el tipo histológico, la edad y estado general del paciente, ya que dichas características pueden encontrarse relacionadas a un comportamiento agresivo. La extirpación quirúrgica es considerada el método más útil y eficaz para la resolución de la enfermedad; sin embargo, de no ser posible un tratamiento quirúrgico, se deben implementar terapias locales, intra lesionales, crioterapia, radioterapia, quimioterapia, curetaje, interferón $\alpha 2b$, vismodegib entre otras opciones. Frente a presentaciones clínicas menos frecuentes como la forma gigante se debe ofrecer un tratamiento multidisciplinario y vigilancia estrecha sobre la respuesta terapéutica, ya que puede presentar recurrencia a pesar del tratamiento médico establecido además de contar con la capacidad destructiva local y metástasis, por lo que es de suma importancia proporcionar la información a la población general sobre la importancia respecto al cuidado de la radiación solar, fomentar la autoexploración y acudir a valoración por el especialista de la piel para recibir una abordaje precoz y obtener un mejor pronóstico posterior a la identificación y manejo de las neoplasias.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Arenas, R. (2019) Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. Capítulo 152, pp. 814. 7ma Edición. McGrawHill.
- Basset-Seguín, N & Herms, F. (2020). Update in the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 3;100(11). doi: 10.2340/00015555-3495.
- Byrne K.T., & Turk, M.J. (2011). New perspectives on the role of vitiligo in immune responses to melanoma. *Oncotarget.* 2:684–694. doi: 10.18632/oncotarget.323.
- Calderón-Ponce de León Y, Torres-González S, Medina-Bojórquez A. (2020). Algoritmo de decisiones para el manejo quirúrgico del carcinoma basocelular. *Dermatol Rev Mex.* 64 (4): 456-461.
- Castillo, A. Á., Alfaro, J. M. R., & Boza, A. S. (2020). Revisión sistemática del carcinoma basocelular. *Revista Médica Sinergia,* 5(5), e483. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i5.483>
- Dika, E., Scarfi, F., Ferracin, M., Broseghini, E., Marcelli, E., Bortolani, B., Campione, E., Riefolo, M., Ricci, C. Lambertini, M., (2020). Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int J Mol.* 21(15):5572. doi: 10.3390/ijms21155572.
- Dika E., Fanti P.A., Venturi M., Baraldi C., Patrizi A. (2015). Non-melanoma skin cancer: To Mohs or not to Mohs? *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 150:630–632.
- Fagan, J., Brooks, J. & Ramsey, M.L. (2024) Basal Cell Cancer. *StatPearls.*
- Grosshans, E. & Cribier, B. (2002). Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 147:41-47
- McDaniel, B., Badri, T. & Steele, R.B. (2024). Basal Cell Carcinoma. [Updated 2024 Mar 13]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/*
- McEnery-Stonelake, M. E., Clark, M.A. & Vidimos, A. T. (2020). Vulvar basal cell carcinoma arising in the setting of repeated perlamp exposure. *JAAD Case Rep.* 6:103–105. doi: 10.1016/j.jdcr.2019.11.001.
- Miranda, J.A., Matthews, S.P, Guzmán Mentasana, G. & Mazzota, M. M. (2021). Carcinoma basocelular gigante tratado exitosa mente con vismodegib. *Dermatol Rev Mex;* 65 (5): 783-786.
- Niculescu, E., Craescu, M., Rebegea, L., Bobeica, C., Nastase, F., Lupasteanu, G., Stan, D. J., Chioncel, V., Anghel, L., Lungu, M., & Tatu, A. L. (2021). Basal cell carcinoma: Comprehensive clinical and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med.* 23(1):60. doi: 10.3892/etm.2021.10982.
- Nikanjam, M., Cohen, P.R., Kato, S., Sicklick, J. K. & Kurzrock, R (2018). Advanced basal cell cancer: concise review of molecular characteristics and novel targeted and immune therapeutics. *Ann Oncol.* 29(11):2192-2199. doi: 10.1093/annonc/mdy412.
- Peris, K., Fargnoli, M. C., Garbe, C., Kaufmann, R., Bastholt, L., Seguin, N. B., Bataille, V., Del Marmol, V., Dummer, R., Harwood, C.A., et al. (2019). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur. J. Cancer.* 118:10–34. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.003.
- Porras, N. & Norris-Squirrell, F. (2016) Extirpación quirúrgica de carcinoma basocelular de cuero cabelludo. *Dermatol Rev Mex.* 60:51-54.
- Requena, C., Serra-Guillén, C., & Sanmartín, O. (2022). Carcinoma basocelular histológicamente agresivo con especial atención a la infiltración galeal del cuero cabelludo. *Actas Dermo-sifiliográficas/Actas Dermo-sifiliográficas,* 113(6), 575-582. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.01.026>
- Roewert-Huber, J., et al (2007). Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007;157(Suppl 2):47-51. 8.
- Scrivener, Y., Rogers, H. W., Weinstock, M. A., Feldman, S.R. & Coldiron, B. M. (2015) Estimación de la incidencia de cáncer de piel no melanoma

(carcinomas de queratinocitos) en la población de EE. UU., 2012. *JAMA Dermatol*; 151: 1081-1086

Tadeo, M., Chávez-Luna, J., Jáuregui-Aguirre, E., Suárez-González, A., & Barba-Gómez, J. (2018). Perfil epidemiológico del carcinoma basocelular en adultos jóvenes del Estado de Jalisco. *Salud Jalisco*, 4(2), 111-122.

Tatu, A. L. & Nwabudike, L. C. (2017). The treatment options of male genital lichen sclerosus et atrophicus short title for a running head: Treatments of genital lichen sclerosus. In: Proceedings of the 14th National Congress of Urogynecology and the National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain, pp262-264.

Ureña-López, V.A., García-Gutiérrez, A.S., Lascano-Gallegos, N.P., Altamirano-Jara, J. B., Acosta-España, J.D. & Palacios-Álvarez, S. (2023). Estudio de carcinomas basocelulares localizados en la cabeza en un centro dermatológico de la ciudad de Quito, Ecuador. *Dermatol Rev Mex.* 67 (4): 493-500.



Lesión Hepática Aguda Asociada a DILI por Itraconazol: Reporte de Caso Acute Liver Injury Associated with DILI Due to Itraconazole: Case Report

Morán Luna L de M.¹, Andujar Sánchez Y.A.¹, Camacho Cruz L.A.², Almanza Luna S.A.², Castañeda Salazar W.A.², Moreno Almeida C.K.^{1*}

¹Departamento de Medicina Interna Hospital General Universitario “Joaquín del Valle Sánchez”. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón. Av. Juárez No. 951, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coah.

²Internado de pregrado Hospital General Universitario, “Joaquín del Valle Sánchez”. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón. Av. Juarez No. 951, Primero de Cobián Centro, 27000 Torreón, Coah.

*Autor de correspondencia: Dra. Cindy Karolina Moreno Almeida

Correo: dra.karolinamorenoal@gmail.com

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 24 años, con antecedente de candidiasis vaginal tratada desde hace un mes con itraconazol 3 veces al día por un mes, presentó dolor abdominal, acolia, coluria, gingivorragia profusa e ictericia. La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) se define como una reacción o efecto adverso común y grave. a un medicamento, definido como daño hepático causado por un medicamento o una hierba producto que provoque pruebas hepáticas anormales o disfunción hepática, después de la exclusión de otras etiologías (Zhou, 2022). Los fármacos, hierbas y suplementos dietéticos pueden inducir cualquier tipo de daño hepático dependiendo de la gravedad de la lesión, la mayoría de estas reacciones son asintomáticas o producen síntomas leves que resuelven después de la suspensión del fármaco causante. DILI se detecta a través de un aumento de las enzimas hepáticas con o sin signos de enfermedad hepática. Puede producirse insuficiencia hepática aguda o enfermedad hepática crónica. Este caso tiene como objetivo recalcar la importancia de identificar de manera temprana potenciales casos de lesión hepática asociada a la exposición prolongada a fármacos para manejo terapéutico óptimo.

PALABRAS CLAVE: DILI, antifúngicos, Itraconazol, ictericia, coluria.

ABSTRACT

This is the case of a 24-year-old woman with a history of vaginal candidiasis, treated with itraconazole 3 times a day for one month. She presented with abdominal pain, acholia, choloria, profuse gingival bleeding, and jaundice. Drug-induced liver injury (DILI) is defined as a common and severe adverse drug reaction, characterized by liver damage caused by a medication or herbal product, leading to abnormal liver function tests or hepatic dysfunction, after excluding other potential causes. Medications, herbs, and dietary supplements can induce several types of liver damage depending on the severity of the injury. Most of these reactions are either asymptomatic or cause mild symptoms that resolve after discontinuation of the offending drug. DILI is typically detected through elevated liver enzymes, with or without signs of liver disease. It can lead to acute liver failure or chronic liver disease. This case emphasizes the importance of early recognition of potential cases of liver injury associated with prolonged drug.

KEY WORDS: DILI, antifungals, Itraconazole, jaundice, choloria

INTRODUCTION

La lesión hepática aguda secundaria a medicamentos (DILI) es definido como daño hepático causado por medicamento, producto o hierba que provoque alteración en el perfil bioquímico hepático o disfunción hepática, después de excluir otras causas (Zhou, 2022). La lesión hepática aguda secundaria a fármacos es una condición compleja en la cual el mecanismo fisiopatogénico no se ha elucidado del todo. Se cree que es una combinación multifactorial, entre factores del hospedador, fármacos y factores ambientales. El grado de formación de metabolitos reactivos y el estrés celular posterior varía dependiendo de las propiedades del fármaco, el metabolismo del fármaco en el huésped, así como el nivel de los mecanismos de protección en el hígado. (GarcíaCortes, 2020) Es una ocurrencia poco común con una incidencia estimada de 14 a 19 casos por cada 100 000 habitantes, lo que representa menos del 1 % de las lesiones hepáticas agudas, DILI es la causa más común de insuficiencia hepática aguda en occidente, con una tasa de letalidad del 10 al 50 %, aunque no se ha atribuido un agente causal definido. (Hosack, 2023)

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 24 años quien es traída al servicio de urgencias del Hospital General Universitario por presentar gingivorragia profusa, además de dolor abdominal localizado en región de epigastrio, con acolia, coluria, vómito biliar y aparición de ictericia e intolerancia a la vía oral. Ingresa a cargo del servicio de medicina interna. A la exploración física la paciente con mucosas deshidratadas. No se encuentran datos de epistaxis activa ni hemorragias previas. Abdomen con dolor a la palpación y profunda epigastrio y flanco derecho, con hepatomegalia palpable a 4 cm del reborde costal, no se palpa esplenomegalia, sin datos de irritación peritoneal. Con presencia de petequias en dorso de mano derecha, Extremidades inferiores con presencia de petequias en región infra patelar bilateral. Se solicitan paraclínicos dentro de los cuales se encuentra elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa (TGO 3118, TGP 3750, GGT 476, FA 241, LDH 2533, PT 7.2, albúmina 3.8, globulina 3.4, (TP 18, INR 1.79, TTP 29.9). A/G 1.1, BT 3.8, BD 3.0, BI 0.8), tiempos de coagulación con prolongación del tiempo parcial de tromboplastina y trombocitopenia reportada en 145 mil plaquetas. Solicitamos serología para determinar etiología de la lesión hepática, se solicita dengue por clínica, así como hepatitis y panel viral, resultandos negativos. Como dato clínico importante, al interrogatorio la paciente cuenta con el antecedente de haber cursado con diagnóstico previo de candidiasis vaginal por lo que refiere haber estado en tratamiento con itraconazol 4 gramos 3 veces al día por un mes. Se inició manejo con solución fisiológica al 0.9%, ondansetrón 8 mg cada 8 horas, y vitamina K 10 mg cada 24 horas, además se suspendió itraconazol. Después de suspender el fármaco se solicitan nuevamente perfil hepático, mostrando disminución de las enzimas hepáticas (TGO 1702, TGP 3201, GGT 419 FA 205, LDH 1213, Proteínas totales 7.1, Albúmina 3.6, globulina 3.5, A/G 1.0, BT 4.3, BD 3.4,

BI 0.9. ES NA 136, K 4.0, CL 106, CA 8.8, P 3.3, MG 1.8), se solicitó amonio en sangre (188ug/dL), se inician medidas antiamonio con rifaximina 550 mg cada 12 horas y lactulax 20 ml cada 6 horas, se toman paraclínicos de control y se encuentra perfil hepático con tendencia a la disminución de las transaminasas (TGO 1136, TGP 2551, GGT 415, FA 176, LDH 724, PT 6.2, ALB 3.1, GLOB 3.1, BT 4.2, BD 3.5, BI 0.7). la paciente clínicamente con mejoría, además de disminución importante de las transaminasas, sin datos de encefalopatía hepática, con perfil hepático de TGO 730, TGP 1620, GGT 477, FA 207, LDH 344, PT 6.5, ALBU 3.2, GLOB 3.4, A/G 0.9, BT 4.9, BD 4.2, BI 0.7. Se decide su egreso y se cita a consulta de seguimiento, una semana posterior acude a cita, encontrándose con mejoría clínica, asintomática, sin hallazgos patológicos a la exploración física. Con descenso de transaminasas TGO 233, TGP 349, GGT 46, FA 266, DHL 207, BT 2.15, BI 0.73 bd 1.42.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de DILI depende en gran medida de la clínica, sospecha, compatibilidad temporal y exclusión de alternativas de causas de daño hepático (García-Cortes, 2020). Por interrogatorio fueron descartadas otras causas en este caso, se descartaron virus hepatotropos, además se relacionó por causa-efecto, el antecedente de consumo de altas dosis de fármaco, con posterior aparición de síntomas y alteración de las enzimas hepáticas. La DILI se clasifica como predecible (intrínseca) o impredecible (idiosincrásica). El DILI predecible depende de la dosis y se produce de manera predecible con inicio de hepatotoxicidad observado en cuestión de horas o días después de la exposición. La DILI idiosincrásica suele seguir un curso impredecible con una latencia de aparición variable de semanas a meses. Es una ocurrencia rara que se observa típicamente en uno de cada más de 10.000 pacientes, carece de una dependencia clara de la dosis. DILI puede manifestarse con una amplia variedad de síntomas clínicos como colestasis, hepatitis crónica, esteatosis, enfermedad venooclusiva e incluso neoplasias (García-Cortes, 2020). El patrón de lesión hepática en la DILI idiosincrásica se puede dividir en hepatocelular, colestásica o mixta según el perfil de alteración de las enzimas hepáticas (Hosack, 2023). En el caso de la paciente, puede clasificarse como DILI idiosincrático debido a que estuvo expuesta previamente al fármaco, sin embargo los síntomas se manifestaron después de la exposición. Se debe tomar en cuenta que el daño tiene un período de retraso promedio de 1 semana a 2 meses o un largo período de retraso de hasta un año (Rakhshan, 2023). Los casos de DILI generalmente no se caracterizan según características histopatológicas. En cambio, la bioquímica del hígado se utiliza para definir el tipo de daño hepático, que se calcula mediante el valor R, en esta paciente se encontró un patrón de acuerdo a clasificación de ROCUM como patrón de daño hepatocelular con factor R de 45.28. La paciente estuvo expuesta al fármaco (itraconazol) por aproximadamente un mes, con promedio de aparición de los síntomas posterior al mes de tratamiento. La hepatotoxicidad inducida por azoles puede desarrollarse en

cualquier momento después de su administración, pero muchos estudios han demostrado que este evento generalmente ocurre en el primer mes de tratamiento con azoles. Todos los azoles están asociados con hepatotoxicidad. (Benitez, 2019) Sin embargo, sus mecanismos tóxicos no se conocen bien. Se ha descubierto que los antifúngicos azoles están asociados con DILI según bases de datos internacionales de informes sobre drogas y eventos adversos de 2011 a 2014 los han reportado representa el 2,9% de todo el DILI (Rakhshan, 2023). Según reportes de la base de datos FAERS desde el primer trimestre de 2004 hasta el tercer trimestre en 2021 contuvo 42309 eventos adversos relacionados con medicamentos antimicóticos y 336928 informes relacionados con DILI, entre estos 2943 fueron reportados para DILI después de usar antimicóticos. De acuerdo a las características clínicas de pacientes con DILI asociada a fármacos antimicóticos procedente de la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA se encontró una proporción de lesión hepática relacionada con itraconazol del 14.21%. (Zhou, 2022). Eliminar la sustancia ofensiva y ofrecer apoyo la terapia son tratamientos comunes para DILI. La mayoría de los casos de DILI son benignos y mejoran después de la interrupción del medicamento, mismo comportamiento que tuvo la paciente después de la interrupción del mismo. (Roy, 2024) La paciente posterior a la suspensión del fármaco tuvo mejoría clínica y bioquímica. Una vez que se identifica y suspende el fármaco, se analizan los aspectos clínicos y bioquímicos. Las alteraciones generalmente mejoran en los siguientes días o semanas. Sin embargo, en algunos casos la función hepática puede deteriorarse y los pacientes afectados requieren una estrecha vigilancia. (Garcia-Cortes, 2020)

CONCLUSIÓN

La lesión hepática aguda inducida por fármacos es una entidad poco frecuente, constituye un reto diagnóstico debido a que se deben excluir otras causas de primera instancia. La clínica y el interrogatorio son parte clave del diagnóstico, así como la asociación clínica y relación causa efecto entre los antecedentes de fármacos. El DILI generalmente se resuelve al suspender el fármaco causante.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Benitez, L. L. (2019). Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents. *Drugs*, 833-853.
- Garcia-Cortes, M. R.-D.-A. (2020). Drug induced liver injury: an update. *Archives of Toxicology*, 94, 3381-3407.
- Hosack, T. D. (2023). Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 16.
- Rakhshan, A. K.-A. (2023). Hepatotoxicity induced by azole antifungal agents: a review study. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 22(1).
- Roy, S. S. (2024). A brief overview of drug-induced liver damage. *Egyptian Journal of Internal Medicine*, 36(1), 56.
- Zhou, Z. X. (2022). Antifungal drugs and drug-induced liver injury: a real-world study leveraging the FDA adverse event reporting system database. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 8



TSVP POR REENTRADA AV TÍPICA, NUEVOS MÉTODOS DIAGNOSTICOS: UN ANÁLISIS DE CASO

TYPICAL AV REENTRY PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA (AVNRT): NEW DIAGNOSTIC METHODS; A CASE ANALYSIS

Cepeda Sleiman R.¹, Salazar Barajas B.N.¹, Díaz Ramírez J.M.¹; Morán Martínez J.².

¹Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango Campus Gómez Palacio

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Laguna.

*Autor de correspondencia: Rodrigo Cepeda Sleiman

Correo: rodrigo_cepeda@hotmail.es

RESUMEN

La taquicardia supraventricular paroxística es un tipo de arritmia con manifestaciones clínicas como taquicardia de inicio y fin súbito al cambio de posición. Esta afección presenta sintomatología tal como: vértigo, síncope, diaforesis, dolor precordial y un aumento de la frecuencia cardíaca de más de 150LPM en este caso llegando a los 269 LPM.

La causa principal de esta arritmia es una vía que regresa al Nodo AV, que normalmente altera el flujo de electricidad produciendo un ciclo anormal. Esta afección se diagnostica mediante un electrocardiograma de 12 derivaciones durante el episodio de la arritmia.

Las opciones de tratamiento no farmacológico incluyen maniobras de Valsalva, que naturalmente intentan reducir la frecuencia cardíaca; al no corregirse, el uso de adenosina está indicado como tratamiento farmacológico de primera línea. En algunas situaciones crónicas podría sustentarse el tratamiento farmacológico indefinido o la interrupción del circuito eléctrico afectado mediante ablación cardíaca.

PALABRAS CLAVE: Taquicardia, supraventricular, paroxística, arritmia,

ABSTRACT

Paroxysmal supraventricular tachycardia is a type of arrhythmia with clinical manifestations such as sudden-onset and sudden-termination tachycardia upon positional changes. This condition presents with symptoms such as vertigo, syncope, diaphoresis, precordial pain, and an increase in heart rate exceeding 150 BPM, in this case reaching up to 269 BPM.

The primary cause of this arrhythmia is a pathway that reenters the AV node, which typically disrupts the electrical flow, producing an abnormal cycle. This condition is diagnosed through a 12-lead electrocardiogram performed during the arrhythmic episode.

Non-pharmacological treatment options include Valsalva maneuvers, which naturally attempt to lower the heart rate. If unsuccessful, the use of adenosine is indicated as the first-line pharmacological treatment. In some chronic cases, indefinite pharmacological treatment or interruption of the affected electrical circuit through cardiac ablation may be warranted.

KEY WORDS: Tachycardia, supraventricular, paroxysmal, arrhythmia.

INTRODUCTION

La taquicardia supraventricular paroxística es representada por una elevada frecuencia cardiaca, muestra síntomas típicos como vértigo, síncope, dolor de tipo opresivo en pecho y diaforesis, además de palpitaciones las cuales son de inicio y fin súbito (Sebastian et al., 2022).

Las cifras se elevan representando un registro de hasta más de 250 LPM, esto debido al mecanismo de reentrada. La conducción se ve alterada al llegar al nodo auriculoventricular promoviendo una conducción anormal. Esta alteración del automatismo de reentrada es la causante de esta arritmia.

Un complejo prematuro induce la arritmia, aquí ocurre un bloqueo durante el período refractario (etapa de re excitabilidad de la membrana), sin embargo, de una manera anterógrada y por vía lenta se lleva el impulso eléctrico, posteriormente el impulso eléctrico continua su trayecto, pero ahora de manera retrógrada y por medio de una vía rápida (período no refractario), una vez aquí, el proceso continúa repitiéndose lo que dure el episodio de la arritmia, que llega tener una duración variable.

Este tipo de arritmia suele ser diagnosticada a edades que van normalmente desde los 20 años hasta los 50 años, sin embargo, a edad pediátrica también puede observarse.

Para poder diagnosticar esta condición se recomienda el uso de un electrocardiograma de 12 derivaciones, aplicado durante la crisis, donde se puede observar un trazo en el que las ondas P son anormales, en ocasiones no pueden apreciarse ya que la onda T se encuentra de manera superpuesta, el ritmo del complejo QRS se va a representar normal, incluso muy parecido a las aurículas.

Durante la crisis, el comienzo y el final, el trazado electrocardiográfico es esencial para el diagnóstico oportuno de la TSVP.

Para el seguimiento, manejo y tratamiento de esta taquicardia se recomienda el uso inicial de maniobras de Valsalva como un mecanismo compensatorio natural, sin embargo, si esta medida no es eficaz se procede con manejo farmacológico, la adenosina ha mostrado eficacia en el manejo conservador.

Cuando se trata una taquicardia supraventricular la cual se ha persistido por varios años se recomienda valorar si un manejo farmacológico a largo plazo es conveniente. Por otro lado, la ablación también ha mostrado ser eficaz a corto, mediano y largo plazo, siendo este su tratamiento de elección (Saturno, 20217).

CASO CLÍNICO

Se trata de un masculino de 22 edad, originario de Torreón, Coahuila, MX, como factores de riesgo destaca tabaquismo ocasional hace aproximadamente 2 años, demás antecedentes de importancia negados, se presenta al área de cardiología debido a que presenta taquicardia repentina sin causas aparentes desde la pubertad, a la toma de los estudios electrocardiográficos se mostraron normales, incluso se realizaron pruebas de esfuerzo y ecocardiograma para descartar cardiopatía estructural.

Los estudios Holter de 24 y 72 horas mostraron resultados normales. A la edad de 21 años el paciente recurre a valoración cardiológica por agravamiento de la sintomatología, realizándose un estudio electrofisiológico ante la sospecha de una vía accesoria, siendo este normal.

Durante esta edad la sintomatología comienza a agravarse aún más en frecuencia y duración, por parte de cardiología se agrega terapia farmacológica: Sotalol de 80 mg cada 12 horas, este tratamiento de sostén se mantuvo por cerca de 2 años mostrando una mejoría sin total recuperación.

Posteriormente el paciente hizo uso de un dispositivo de electrocardiograma portátil, el cual únicamente muestra una derivación D2, donde se pudo observar un trazo característico de TSVP.

Consecuente a esto, el paciente comienza tratamiento con Verapamilo 180 mg cada 24 horas, disminuyendo la aparición de las arritmias, Después, y sin mostrar una mejoría constante se le recomienda otro estudio electrofisiológico, siendo este anormal, el cual conlleva a la ablación cardiaca, este procedimiento se le realizó en la UMAE 71, realizando una ablación de la vía lenta eliminando el mecanismo de reentrada. Cabe destacar que al momento del estudio se aplicaron 24U de adenosina sin hacer nada de efecto, ni retrógrado ni anterógrado.

Consecuente a la ablación por radiofrecuencia los episodios disminuyeron en duración y frecuencia, mas no se obtuvieron los resultados esperados ya que periódicamente los episodios han ocurrido de manera recurrente, siendo estos reiterados y con una duración variable por episodio, por lo que retoma tratamiento con Verapamilo 180 mg cada 24 horas a la espera de una decisión terapéutica definitiva. Cabe destacar que posterior a la ablación por radiofrecuencia, al reincidir en la arritmia, esta aumentó de una FC constante de 254 LPM a 269 LPM. Se le menciona que su pronóstico de vida y función se mantiene como reservado a la fecha. El paciente continúa mostrando taquicardias de duración mínima, se mantiene en observación y continua con cita abierta al departamento de cardiología.

Se emplearon registros obtenidos por medio de un electrocardiograma de 12 derivaciones y también de dispositivos portátiles de monitoreo cardíaco utilizado como método diagnóstico, como se explica a continuación: Al inicio de los síntomas el paciente es referido al servicio de cardiología por medicina general, realizándose Holter 24 HRS, prueba de esfuerzo y ecocardiograma, dónde se descarta cardiopatía estructural (2017).

Posteriormente, se realiza un ECG de 12 derivaciones, donde se reporta taquicardia sinusal de 132LPM y anomalías no específicas en la onda T (2020) (Figura. 1). Tras empeorar la sintomatología del paciente, se realiza ECG de 12 derivaciones mostrando ritmo sinusal con frecuentes complejos supraventriculares prematuros en un patrón bigeminado, algunos de ellos con aberrancia simulando ectopia ventricular (2023) (Fig. 2).

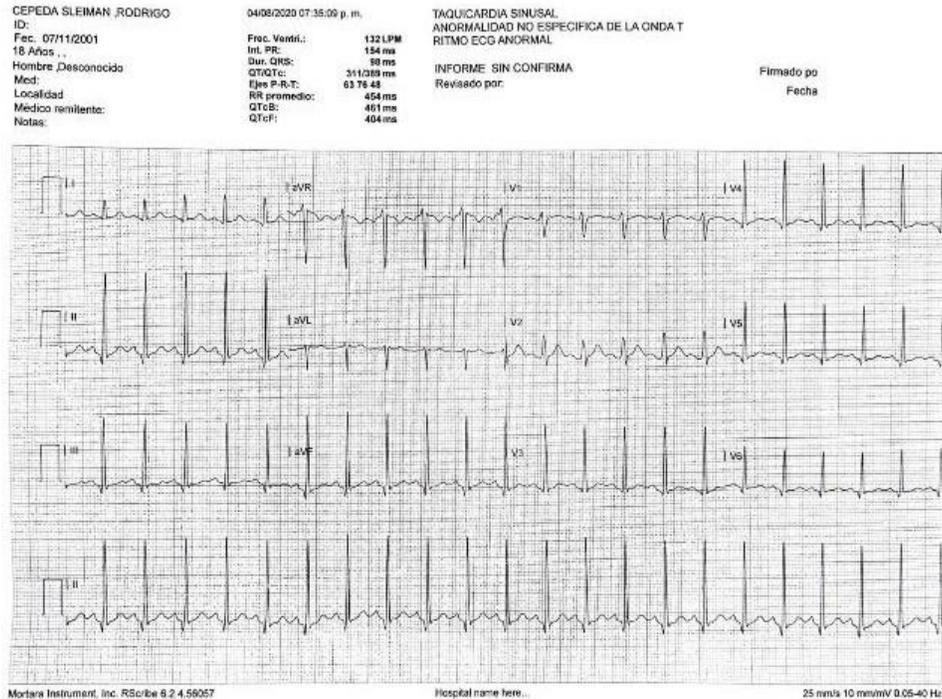


Figura 1. Electrocardiograma tomado en agosto 2020

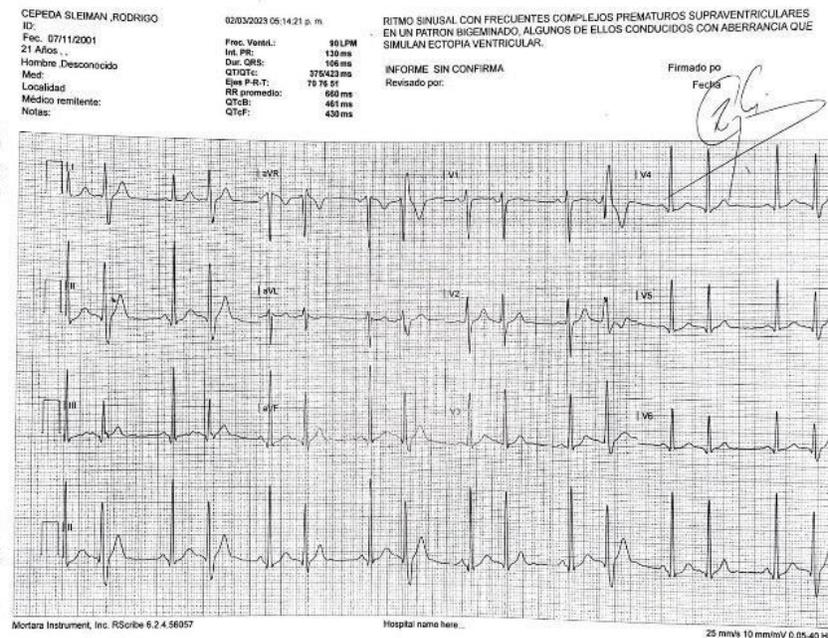


Figura 2. Electrocardiograma tomado en marzo 2023

El diagnóstico se establece mediante un registro de dispositivo portátil (WeCardio®) donde se muestra un ritmo característico de TSVP, se programó un estudio electrofisiológico, que se realiza meses después dando el diagnóstico final de taquicardia por reentrada intranodal típica (junio 2024) (Fig. 3).

Posterior a la ablación por radiofrecuencia el paciente refiere reincidir en los episodios de taquicardia, tomando nuevamente un registro mediante un dispositivo portátil, mostrando de nuevo un ritmo característico de TSVP, con la diferencia de que la FC máxima aumenta llegando hasta los 269 LPM (octubre 2024) (Fig. 4).



Figura 3. Registro de dispositivo portátil tomado en junio 2024

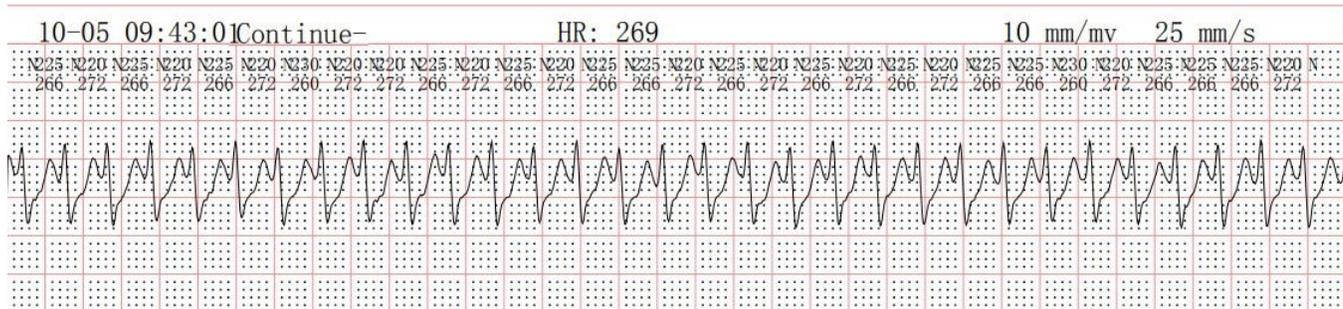


Figura 4. Registro de dispositivo portátil posterior a ablación tomado en octubre 2024

DISCUSIÓN

La taquicardia supraventricular paroxística (TSVP), afecta de 168 a 332 por cada 100 000 personas. La TSVP no tratada se asocia con resultados adversos, incluida una alta carga de síntomas y miocardiopatía mediada por taquicardia.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con TSVP tienen entre 45 y 64 años y el 67,5% son mujeres.

La taquicardia supraventricular paroxística produce un trazo electrocardiográfico de QRS estrecho (<120 milisegundo) y > 150LPM, presentando un inicio y fin abrupto de la sintomatología, presentan síntomas como mareos, síncope, dolor precordial, diaforesis y dificultad para respirar.

La TSVP desarrolla dos vías de conducción adyacente en dirección que se puede encontrar adentro o cerca de nodo AV, teniendo diferentes velocidades de conducción produciendo periodos refractarios.

El mecanismo por el cual actúa es por medio de la automatización del nodo AV y los factores que pueden desencadenar estos estímulos son el consumo de alcohol, nicotina, café, cocaína, más otros factores psicológicos como estrés y ansiedad (Verdú Solans et al., 2017).

La terapia aguda de primera línea para pacientes hemodinámicamente estables incluye maniobras vagales como la maniobra de Valsalva modificada (43% de efectividad) y adenosina intravenosa (91% de efectividad).

La ablación con catéter es segura, altamente efectiva y se recomienda como terapia de primera línea para prevenir la recurrencia de la taquicardia supraventricular paroxística.

Las tasas de éxito del procedimiento de ablación con un solo catéter van del 94,3% al 98,5%. La evidencia es limitada sobre la efectividad de la farmacoterapia a largo plazo para prevenir la taquicardia supraventricular paroxística. No obstante, las pautas recomiendan terapias que incluyan bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes y agentes antiarrítmicos como opciones de tratamiento.

La ablación con catéter es la terapia más eficaz para prevenir la recurrencia de la taquicardia supraventricular paroxística. La farmacoterapia es un componente importante del tratamiento agudo y a largo plazo de la taquicardia supraventricular paroxística (Peng and Zei, 2024).

CONCLUSIÓN

La lesión hepática aguda inducida por fármacos es una entidad poco frecuente, constituye un reto diagnóstico debido a que se deben excluir otras causas de primera instancia. La clínica y el interrogatorio son parte clave del diagnóstico, así como la asociación clínica y relación causa efecto entre los antecedentes de fármacos. El DILI generalmente se resuelve al suspender el fármaco causante.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sebastian, S. A., Co, E. L., Panthangi, V., Jain, E., Ishak, A., Shah, Y., Vasavada, A., & Padda, I. (2022). Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): An Update for Clinical Practice. *Current problems in cardiology*, 47(12), 101384. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101384>
- Saturno, G. (2017). *Cardiología Guillermo Saturno (1.ª ed., pp. 265–268). CDMX : Manual Moderno. CDMX : Manual Moderno.*
- Verdú Solans, J., Soler Costa, M., Molero Arcos, A., & Ojeda Cuchillero, I. (2017). Taquicardia paroxística supraventricular (TPSV): dos presentaciones. Dos aproximaciones [Paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT): Two presentations. Two approaches]. *Semergen*, 43(3), 240–242. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2016.04.006>
- Peng G, Zei PC. Diagnosis and Management of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *JAMA*. 2024;331(7):601–610. doi:10.1001/jama.2024.0076



Complicaciones, manejo y prevención de la hemorragia variceal.

Complications, management and prevention of variceal hemorrhage.

Barraza-Carillo. S^{1*}, Castañeda-Salazar. W.A^{2.}, Camacho-Cruz. L.A^{3.}, Moreno-Almeida. C. K^{4.}

¹Departamento de Cirugía General, Hospital General Universitario.

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez del Estado de Durango.

³Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango.

⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario.

*Autor de correspondencia: Dra. Sarahi Carrillo Barraza
Correo: carrillosarahi904@gmail.com

RESUMEN

El sangrado de várices esofágicas (EV) es un problema clínico agudo con manifestaciones de hematemesis, con o sin melena o hematoquecia que se acompaña de inestabilidad hemodinámica. Es la principal complicación de la hipertensión portal por cirrosis. Representa del 10-30% de todos los casos de hemorragia digestiva alta. Las várices esofágicas ocurren en el 30% de los pacientes con cirrosis y son responsables del 80 al 90% del sangrado. Son resultado de la hipertensión portal, la cual se describe como presión de la vena porta supera los 10 mmHg, cuando supera los 12 mmHg se asocia a alto riesgo de sangrado. Su gravedad endoscópica se correlaciona con el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y en consecuencia con el riesgo de hemorragia varicosa.

Palabras clave: Hemorragia, esófago, hemodinámica, varices.

ABSTRACT

Bleeding from esophageal varices (EV) is an acute clinical problem with manifestations of haematemesis, with or without melaena or hematochezia, which is accompanied by hemodynamic instability. It is the main complication of portal hypertension due to cirrhosis. It represents 10-30% of all cases of upper gastrointestinal bleeding. Esophageal varices occur in 30% of patients with cirrhosis and are responsible for 80-90% of bleeding. They are the result of portal hypertension, which is described as portal vein pressure exceeding 10 mmHg; when it exceeds 12 mmHg, it is associated with a high risk of bleeding. Its endoscopic severity is correlated with the hepatic venous pressure gradient (HVPD) and consequently with the risk of variceal hemorrhage.

Keywords: Hemorrhage, esophagus, hemodynamics, varices.

INTRODUCCIÓN

Las várices esofágicas son la causa más común de hemorragia gastrointestinal superior persistente y grave. Entre los pacientes con cirrosis, el 70% de los episodios de sangrado del tracto gastrointestinal superior son causados por várices esofágicas y se presentan hasta en el 50% de los pacientes con cirrosis en el diagnóstico inicial. La hemorragia superior (GI) representa 102 hospitalizaciones por cada 100,000 personas cada año, y las várices esofágicas representan aproximadamente el 14% de estos casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad que ingresa por dificultad respiratoria aguda. Antecedentes personales con etilismo iniciado a los 30 años a razón de 1 cerveza cada 15 días. Diabetes mellitus de varios años de evolución, niega otros antecedentes. Reflujo gastroesofágico automedicado con omeprazol, butilioscina sin consumo de otros medicamentos ni herbolaria.

RESULTADOS

Inició la sintomatología posterior a toma de AINE, bebida gaseosa y alimento colecistoquinético. Presentó hematemesis en 4 ocasiones y es ingresado a la unidad médica con el diagnóstico de sangrado de tubo digestivo alto. A la exploración física con ingurgitación yugular grado 1, con reflejo hepatoyugular. Tórax en el cual no se integra síndrome pleuropulmonar. Precordio hiperdinámico sin soplos agregados. Abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo abundante con peristalsis aumentada sin dolor a la

palpación, ni irritación peritoneal, el resto sin alteraciones. En los paraclínicos con leucocitosis a expensas de neutrofilia sin bandemia, anemia grado I normocrítica normocrómica, con trombocitopenia grado I (Leuc: 13.8, HB:11, HTO:33.8, VCM: 92.6, HCM: 30.1, plaq: 111, Neut: 85%, Linf: 9%, Mon: 6%). Hipercloremia (Na: 140, K:3.7, Cl:111, Ca:8.6, P:4.1, Mg:1.8). Acidosis metabólica hiperlactatemia de anión gap elevado 17.3(Ph:7.38, PCO2: 25.9, PO2: 61, HCO3: 15.3, DB:-10, Sat: 91%, Lactato: 1.85). Tiempos de coagulación prolongados (TP: 12.9, INR:1.11, TTPa: 26.6). Se realizó endoscopia en donde se reportó sangrado de tubo digestivo alto, inestabilidad hemodinámica por sangrado e incapacidad para hemostasia por endoscopia. Por este motivo es enviado al servicio de cirugía general en donde presentó inestabilidad hemodinámica taquicardia entre 135 a 145 lpm, palidez generalizada, llenado capilar retardado y somnoliento. Se transfundió un paquete globular y con consecuente evento quirúrgico. Como hallazgos transoperatorios se encuentra hígado friable, con aspecto macronodular en toda su extensión. Bazo con aumento de sus dimensiones. Estómago con presencia de coágulos y sangrado activo al momento de incidir sobre cuerpo gástrico, con una hemorragia profusa por lo que se decide realizar gastrectomía subtotal y cirugía de control de daños. Sangrado: 4000cc, se le realizó gastrectomía subtotal + yeyunostomía con respectivo envío de piezas a patología. Ingreso a unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica, aminas vasoactivas, antibioticoterapia (metronidazol + ceftriaxona), transfusión de 3 paquetes globulares. Durante su estancia tuvo evolución tórpida con difícil manejo de la vía aérea secundario a debilidad en músculos de la respiración por lo que el desenlace no fue favorable para el paciente y falleció 15 días después de la intervención.



Figura 1. Endoscopia con varices esofágicas sangrantes en el fondo gástrico

DISCUSIÓN

Esta patología fue descrita por primera vez por Richard Schatzki, un radiólogo de renombre en 1940 como "venas dilatadas que sobresalen en la luz, produciendo una superficie desigual como un gusano en el interior del esófago". Las várices se desarrollan cuando la HVPG está por encima de 10 mmHg y la hemorragia varicosa potencialmente ocurre cuando la HVPG está por encima de 12 mmHg (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

La incidencia de desarrollo de hemorragia variceal (EV) en pacientes cirróticos sin várices es del 5-9% al año y del 14 - 17% a los 2 años. Los EV pequeños progresan a várices grandes a una tasa del 12% después de 1 año y del 25% después de 2 años (The Korean Association for the Study of the Liver, KASL, 2020).

Suelen surgir a una tasa de 7-8% cada año y progresan de pequeñas a grandes várices a una tasa del 10-12% anual. El aumento de la presión portal estimula la liberación de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento placentario de los lechos vasculares de la circulación esplácnica, que promueve la angiogénesis que conduce a la formación de colaterales portosistémicos (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

Se pueden clasificar como de alto riesgo o de bajo riesgo. La EV de alto riesgo tiene un mayor riesgo de hemorragia y se asocia con una mayor mortalidad. El EV de bajo riesgo se define como várices pequeñas (≤ 5 mm) sin signos de color rojo; por su parte, la EV de alto riesgo se define como várices medianas-grandes (> 5 mm), varices pequeñas con signos de color rojo o várices pequeñas en pacientes con PC clase C (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

La profilaxis primaria temprana se refiere a las terapias destinadas a prevenir el agrandamiento de las várices de pequeñas a grandes o el sangrado de las várices en las várices pequeñas (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

En función de la presencia de hipertensión portal (HP) o HSCS subclínica, los pacientes con cirrosis deben dividirse en aquellos que necesitan profilaxis preprimaria, cuyo objetivo es prevenir la formación de várices, y aquellos que necesitan medidas dirigidas a la prevención de la hemorragia varicosa. (The Korean Association for the Study of the Liver (KASL).

El objetivo del tratamiento para la HSCSP es reducir los valores de HVPG a < 12 mmHg o hacerlos un 20% más bajos que el valor original. El tratamiento debe corregir las alteraciones hemodinámicas características de la HSSC y, evitando la hipotensión arterial, reducir la entrada de sangre esplácnica en la vena porta manteniendo el flujo sanguíneo

portal para una adecuada perfusión hepática (The Korean Association for the Study of the Liver (KASL).

Como resultado, la sangre de la circulación esplácnica se desvía a la circulación colateral, estimulando mecanismos compensatorios conocidos como vasodilatación esplácnica. Estos mecanismos incluyen el aumento de la producción del vasodilatador de óxido nítrico en la circulación esplácnica, la disminución de la contractilidad de las arterias en la circulación esplácnica y la atrofia/regresión del nervio simpático en las arterias de la circulación esplácnica; como resultado provoca un aumento del flujo sanguíneo hacia la vena porta, lo que aumenta aún más la presión portal y conduce al desarrollo de colaterales portosistémicos (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

Los bloqueadores β adrenérgicos no selectivos (NSBB) son los fármacos de elección para la prevención primaria de la hemorragia por várices esofágicas. Su capacidad para reducir el gasto cardíaco mediante el bloqueo de los receptores $\beta 1$ -adrenérgicos y disminuir la vasodilatación esplácnica mediante el bloqueo de los receptores $\beta 2$ -adrenérgicos, lo que conduce a una disminución de la presión portal. Una combinación de BRNA y ligadura endoscópica con banda mostró una buena capacidad para prevenir la hemorragia recurrente de las várices, lo que fue aprobado en un metaanálisis reciente. Además, la BRNA demostró ser útil en la profilaxis primaria o Bloqueadores β no selectivos La influencia de la BBNA en la HP ha sido bien estudiada. Una combinación de BRNA y ligadura endoscópica con banda mostró una buena capacidad para prevenir la hemorragia recurrente de las várices, lo que fue aprobado en un metaanálisis reciente. Además, la BRNA demostró ser útil en la profilaxis primaria o sangrado de várices esofágicas medianas/grandes (≥ 5 mm). Las decisiones de consenso actuales indican que los pacientes con várices esofágicas pequeñas y los factores de riesgo antes mencionados deben recibir tratamiento profiláctico con BBNB e incluso pueden recibirlo en ausencia de várices esofágicas. Además, los pacientes que no reciben profilaxis necesitan realizar un cribado endoscópico cada 1 o 2 años (Dmitry Victorovich Garbuzenko, 2020).

La AASLD recomienda la NSBB, el carvedilol o la ligadura endoscópica de várices (EVL). KASL recomienda NSBB, carvedilol, EVL o una combinación de NSBB y EVL para la profilaxis primaria de EV. El propranolol (20-40 mg dos veces al día) o nadolol (20-40 mg una vez al día) se puede administrar con ajustes de dosis cada 2-3 días hasta que se logre el objetivo del tratamiento (frecuencia cardíaca en reposo de 55-60 latidos por minuto). (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

Los pacientes con cirrosis que no responden al propranolol deben recibir carvedilol para prevenir el primer sangrado de las várices esofágicas si no hay contraindicaciones.

Las guías recomiendan una transfusión de glóbulos rojos compacta conservadora o restrictiva, sugiriendo un umbral de transfusión de 7 g/dL y un objetivo de transfusión de 7-9 g/dL. La sobretransfusión puede aumentar la presión portal y provocar una nueva hemorragia. La transfusión restrictiva se relaciona con un riesgo más bajo de mortalidad (RR, 0,65; IC 95 %, 0,44–0,97; P=0,03) y resangrado (RR, 0,58; IC 95%, 0,40-0,84; P=0,004) en comparación con la transfusión liberal (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

La ceftriaxona intravenosa es el antibiótico de elección. Para la EASL, la ceftriaxona intravenosa está indicada en cirrosis descompensada, pacientes con quinolonas y en hospitales con alta prevalencia de resistencia, mientras que las quinolonas orales están indicadas en el resto de pacientes.^{24,26-28} La profilaxis antibiótica reduce significativamente las infecciones bacterianas, la mortalidad, el resangrado y la duración de la hospitalización en comparación con la ausencia de profilaxis antibiótica. Los vasoconstrictores deben administrarse tan pronto como se sospeche BAV y continuar hasta 3-5 días después de la profilaxis endoscópica según lo recomendado por las cuatro sociedades de hepatología (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

La terapia endoscópica es ampliamente utilizada como parte del tratamiento complejo y la profilaxis de las hemorragias agudas de las várices esofágicas. Dada la baja efectividad de la escleroterapia endoscópica y el riesgo de complicaciones asociadas, solo se recomienda la ligadura endoscópica con banda para prevenir el primer episodio de sangrado de las várices esofágicas. En un estudio multicéntrico que incluyó a 166 pacientes con cirrosis (84 pacientes recibieron escleroterapia endoscópica y 82 se incluyeron en el grupo control), la escleroterapia endoscópica preventiva no redujo la incidencia de hemorragia por várices esofágicas en pacientes con un riesgo bajo y moderado de su desarrollo y no afectó la supervivencia global.¹⁰⁴ Por el contrario, en un metaanálisis que comparó la ligadura endoscópica profiláctica con banda con controles no tratados entre 601 pacientes en cinco ensayos homogéneos, riesgos relativos de la primera hemorragia varicosa, La mortalidad relacionada con la hemorragia y la mortalidad por todas las causas fueron de 0,36 (0,26-0,50), 0,20 (0,11-0,39) y 0,55 (0,43-0,71) en el grupo de ligadura endoscópica con banda y de 4,1, 6,7 y 5,3 en los controles, respectivamente (Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, 2020).

CONCLUSION

Las varices esofágicas y gástricas son complicaciones importantes de la cirrosis debido a su alta mortalidad cuando se produce el sangrado variceal.

La hipertensión portal y la circulación hiperdinámica en pacientes cirróticos son mecanismos subyacentes del desarrollo de várices.

La prevención primaria reduce el riesgo de hemorragias variceales y hemorragia aguda considerada la complicación más temida debido a su alta mortalidad. El tratamiento de la hemorragia variceal esofágica aguda debe incluir una

reanimación óptima, tratamiento médico pre endoscópico y post endoscópico eficaz y una intervención endoscópica oportuna. El tratamiento está basado en NSBB, carvedilol, ligadura endoscópica de varices (EVL) o una combinación de NSBB son utilizados ampliamente para la profilaxis primaria de la hemorragia variceal (EV).

La terapia endoscópica se utiliza como parte del tratamiento complejo y la profilaxis de las hemorragias agudas de las várices esofágicas. La hemorragia aguda por EV es una emergencia médica, que requiere de cuidados intensivos y el inicio inmediato de reanimación con fluidoterapia y transfusión de paquetes globulares para mantener estabilidad hemodinámica

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Cabrera, L., Tandon, P., & Abalde, J. G. (2020). An update on the management of acute esophageal variceal bleeding. *Gastroenterología y Hepatología*, 40(1), 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.11.012>
- Elbelqasy, M. A. A., Safwat, A. M., & Maarouf, D. M. (2024). Factors Affecting Clinical Outcomes among Patients with Bleeding Esophageal Varices. Deleted Journal, 15(4), 203-213. <https://doi.org/10.21608/ejhc.2024.386728>
- Garbuzenko, D. V., & Arefyev, N. O. (2020). Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *Journal Of Evidence-Based Medicine*, 13(4), 313-324. <https://doi.org/10.1111/jebm.12407>

- KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. (2020). *Clinical And Molecular Hepatology*, 26(2), 83-127. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0010n>
- Lesmana, C. R. A., Raharjo, M., & Gani, R. A. (2020). Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices. *Clinical And Molecular Hepatology*, 26(4), 444-460. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0022>
- Naik, R. V., & Chandulal. (2021). Prediction of large esophageal varices in cases with cirrhosis of liver: A non-invasive approach. *International Journal Of Advanced Research In Medicine*, 3(1), 99-102. <https://doi.org/10.22271/27069567.2021.v3.i1b.111>
- Nigatu, A., Yap, J. E., Chuy, K. L., Go, B., & Doukky, R. (2019). Bleeding Risk of Transesophageal Echocardiography in Patients With Esophageal Varices. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*, 32(5), 674-676.e2. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.11.017>
- Ramakrishnan, R., Kuang, K., Rajput, V., Benson, M., & Mohan, S. (2024). Esophageal Varices Detection and Bleeding Risk Assessment with Artificial Intelligence: A Systematic Review. *iGIE*. <https://doi.org/10.1016/j.igie.2024.10.001>
- Yaru, N. H., Mei, N. Z., Kaixin, N. L., Ruyue, N. C., & Mingshu, N. L. (2022). Predictive factors for re-bleeding of esophageal varices in hospitalized patients. *Cellular And Molecular Biology*, 68(2), 183-188. <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.2.26>

