

# Revista Médica de la Universidad Veracruzana

## PORTAFOLIO

### Compuestos naturales, modelos murinos y su aplicación en el estudio del lupus eritematoso sistémico

Ramírez Quintero Rubí, Rodríguez Alba Juan Carlos, Abrego Peredo, Amayrany Alia, Gasca Pérez Eloy, Domínguez Pantoja Marilú

## REPORTE DE CASO

### Manejo integral de tricobezoar: Reporte de caso

Génesis Velázquez Blanco, Daniel Victoria Sánchez.

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Carcinoma colorrectal de inicio temprano en un hospital de tercer nivel: un estudio transversal

Álvaro J. Montiel Jarquín, Javier I. Baltazar Ramos, Miguel Á. Pérez Corro, Carlos A. López Bernal.

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Estudio químico de las plantas *Annona scleroderma* y *Annona globiflora* como fuente de compuestos citotóxicos

Javier Sosa Rueda, Álvaro Peniche Cardaña, Karina Mondragón Vásquez, Jorge Domínguez Chávez, Francisco Cen Pacheco.

## ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN

### La mSalud como una herramienta para la salud

Oscar Eduardo Rodríguez Montes, María del Carmen Gogeoascoechea Trejo

Volumen 2022-2  
ISSN versión impresa 1870 3267  
ISSN versión digital 2683-2879

Indizada en LATINDEX



## DIRECTORIO INSTITUCIONAL

REVISTA MÉDICA DE LA  
UNIVERSIDAD VERACRUZANA  
Vol.2022- 2 julio- diciembre de 2022

### UNIVERSIDAD VERACRUZANA

**Dr. Martín Gerardo Aguilar Sánchez**  
Rector

**Dr. Juan Ortiz Escamilla**  
Secretario Académico

**Agustín del Moral Tejeda**  
Director Editorial

**Roberto Zenteno Cuevas**  
Director General de Investigaciones

### Revista Médica de la Universidad Veracruzana

Directora del Instituto de Ciencias de la Salud  
**Dra. María Gabriela Nachón García**

### COMITÉ EDITORIAL

#### Instituto de Ciencias de la Salud

María Sobeida Leticia Blázquez Morales  
Ma. del Carmen Gogeoascoechea Trejo  
Fabio García García  
Gaudencio Gutiérrez Alba  
Francisco Nachón García  
Juan Carlos Rodríguez Alba  
Paulina Beverido Sustaeta  
Betzaida Salas García  
Pedro Guillermo Coronel Brizio

Directora Revista Médica de la  
Universidad Veracruzana  
**Patricia Pavón León**

Editora  
**Xóchitl De San Jorge Cárdenas**

Co-Editora  
**Mayra Díaz Ordoñez**

Corrección de estilo  
**Beatriz Velasco Muñoz-Ledo**

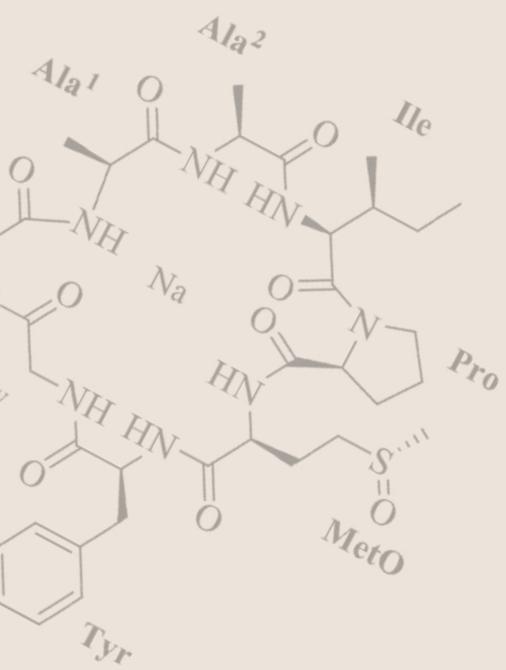
Versión Electrónica  
**Víctor Olivares García**

Imágenes portada provenientes de Portafolio y  
artículos incluidos en el presente volumen.

Revista Médica de la Universidad Veracruzana Volumen 2, julio-diciembre de 2023, es una publicación periódica semestral publicada en julio y diciembre, con arbitraje estricto realizado por un comité de pares académicos a través de dictámenes doble ciego, editada por la Universidad Veracruzana (UV) a través del Instituto de Ciencias de la Salud (ICS), con domicilio en Fortín de las Flores Número 9, Fraccionamiento Pomona, C.P. 91040, Xalapa, Veracruz, México. Teléfono (52) 228 8426233, <https://rmuv.uv.mx/index.php/rmuv>; Editor responsable: Xóchitl De San Jorge Cárdenas. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04 - 2019 - 080112381100 - 203 y con ISSN Red de Cómputo 2683-2879, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la actualización de este número, Mtro. Víctor Olivares García. Fecha de última modificación, 15 de febrero de 2023.

Esta obra está bajo una licencia CC BY-NC-ND 4.0 ES <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

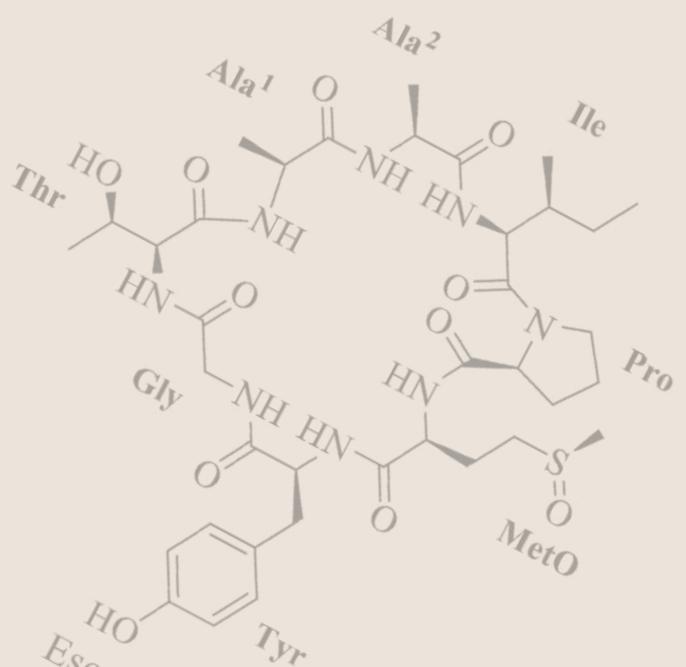
	<b>EDITORIAL</b>	4
<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b>	<b>Carcinoma colorrectal de inicio temprano en un hospital de tercer nivel: un estudio transversal</b>	7
	Álvaro J. Montiel Jarquín, Javier I. Baltazar Ramos, Miguel Á. Pérez Corro, Carlos A. López Bernal.	
<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b>	<b>Estudio químico de las plantas <i>Annona scleroderma</i> y <i>Annona globiflora</i> como fuente de compuestos citotóxicos</b>	25
	Javier Sosa Rueda, Álvaro Peniche Cardeña, Karina Mondragón Vásquez, Jorge Domínguez Chávez, Francisco Cen Pacheco.	
<b>PORTAFOLIO</b>	<b>Compuestos naturales, modelos murinos y su aplicación en el estudio del lupus eritematoso sistémico</b>	41
	Ramírez Quintero Rubí, Rodríguez Alba Juan Carlos, Abrego Peredo Amayrany Alia, Gasca Pérez Eloy, Domínguez Pantoja Marilú	
<b>REPORTE DE CASO</b>	<b>Manejo integral de tricobezoar: Reporte de caso</b>	51
	Génesis Velázquez Blanco, Daniel Victoria Sánchez.	
<b>ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN</b>	<b>La mSalud como una herramienta para la salud</b>	63
	Rodríguez Montes Oscar Eduardo, Gogeochea Trejo María del Carmen	



na C (1)

Thr<sup>1</sup>

Pro



Ess

Unos de los objetivos principales de la investigación es contribuir a la generación del conocimiento y la solución de problemas. Ya sea que se trate de un estudio básico, aplicado, de intervención, experimental, un estudio de caso o una revisión sistemática, el proceso de investigación se completa en el momento que se da a conocer, que se difunde o divulga por lo que publicar es una acción primordial para el avance de la ciencia en todas las disciplinas o áreas de estudio.

En el caso de las ciencias avocadas a abordar la salud de los individuos, las aportaciones son primordiales para generar información que puede impactar en la comprensión del proceso salud-enfermedad, la elaboración de diagnósticos oportunos y protocolos de atención apropiados para el tratamiento de diversas patologías, para contribuir a una mejor calidad de vida en los pacientes.

Las revistas científicas son el medio ideal para realizar la comunicación masiva de nuevo conocimiento, sobre todo cuando refieren trabajos de grupos inter y multidisciplinarios permeados por enfoques holísticos, tal es el caso de la Revista Médica de la Universidad Veracruzana. El volumen que se presenta corresponde al segundo semestre del año 2022 que incluye dos artículos originales, un reporte de caso, un portafolio científico y un artículo de divulgación.

El primero de los artículos originales es resultado de un estudio transversal sobre Carcinoma colorrectal de inicio temprano, realizado en un hospital de tercer nivel. Se trata de un trabajo importante ya que el cáncer se ha establecido, desde hace muchas décadas, como una enfermedad de alto impacto y los tumores malignos como una de las primeras causas de mortalidad. Aunque, hasta la fecha, no existe consenso en la literatura, el trabajo concluye que es necesario definir el cáncer colorrectal de inicio temprano.

El segundo artículo original, titulado “Estudio químico de las plantas *Annona scleroderma* y *Annona globiflora* como fuente de compuestos citotóxicos” es el resultado de una investigación cuyo objetivo fue evaluar la actividad anticancerígena de las fracciones Kupchan de dichas plantas, sobre las líneas celulares de cáncer humano, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D y WiDr, purificando sus compuestos mayoritarios. La investigación concluye que, estas plantas tienen un gran potencial como una fuente de compuestos citotóxicos, por lo que podrían sentar las bases para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos.

El portafolio ilustra los trabajos sobre “Compuestos naturales, modelos murinos y su aplicación en el estudio del lupus eritematoso (LES)”, enfermedad autoinmune resultante de la interacción de factores ambien-

tales y genéticos que produce alteraciones en la función del sistema inmune. El portafolio enfatiza la importancia de los modelos animales para la investigación del LES y explora el valor terapéutico de la curcumina, compuesto de la familia de los polifenoles que se encuentra en la raíz de la planta cúrcuma longa.

El estudio de caso refiere una rara formación tumoral gástrica, causada por un cuerpo extraño compuesto principalmente por cabello que puede contener en su interior moco, así como fragmentos de alimentos, llamado tricobezoar. El estudio fue abordado de manera integral ya que se advierte que el manejo terapéutico de estos casos no finaliza con la extracción quirúrgica del tumor, sino que exige un bordaje clínico que incluye valoración psiquiátrica que defina la etiología de la tricotilomanía y la existencia de alguna comorbilidad.

Finalmente, el artículo de divulgación titulado “La mSalud como una herramienta para la salud”, utiliza un lenguaje sumamente accesible para dar a conocer un conjunto de herramientas tecnológicas interdisciplinarias que se engloban en el concepto **mSalud** y que se deriva de los conceptos de salud electrónica (eSalud) y de salud ubicua (uSalud), que utiliza elementos tecnológicos más complejos para lograr la monitorización a través de sensores y dispositivos. El artículo concluye que en el mercado digital existe gran cantidad de aplicaciones para diferentes aspectos de la salud y que corresponde no solamente al usuario vigilar la utilidad, la eficacia y la efectividad de dichas herramientas, sino también a los organismos nacionales como la Secretaría de Salud, llevando a cabo una reglamentación adecuada.

La integración de este volumen muestra el carácter integral y multidisciplinario de la Revista Médica de la Universidad Veracruzana por lo que me da gusto invitar a los interesados a leer este volumen examinando la información plasmada para visualizar la importancia de los argumentos presentados, para el área de las ciencias de la salud.

Esperamos que muchos investigadores y estudiantes reconozcan que se trata de un espacio en el que vale la pena publicar y nos envíen sus trabajos de investigación, revisión o reflexión a través del contacto [revistamedica@uv.mx](mailto:revistamedica@uv.mx) y pronto a través de la plataforma OJS.

**María Sobeida Leticia Blázquez-Morales**  
**Investigadora del Instituto de Ciencias de la Salud**  
Universidad Veracruzana

# Carcinoma colorrectal de inicio temprano en un hospital de tercer nivel: un estudio transversal

## *Early-onset colorectal carcinoma in a third-level hospital:*

Álvaro J. Montiel-Jarquín<sup>1</sup>, Javier I. Baltazar-Ramos<sup>2, 5</sup>, Miguel Á. Pérez-Corro<sup>2</sup>, Carlos A. López Bernal<sup>3</sup>

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2022.2.67>

### RESUMEN

**Introducción:** El cáncer constituye una enfermedad de alto impacto y los tumores malignos se han posicionado como primeras causas de mortalidad desde hace varias décadas; en México más de 85000 muertes ocurrieron por este motivo. El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente, y segunda causa de muerte secundaria a cáncer. **Objetivo:** Conocer la prevalencia y las características histopatológicas del carcinoma colorrectal en hombres menores de 45 años. **Material y métodos:** Investigación directa en el archivo patológico de la UMAE HEP, y utilización de programa SPSS. Se incluyó a todos los hombres con diagnóstico de carcinoma colorrectal menores de 45 años, diagnosticados en este centro en el período de 2014 a 2019; se excluyó a los pacientes sin diagnóstico de carcinoma colorrectal, o que no formaran parte del archivo histopatológico. Se categorizaron con base en el tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfo-vascular, perineural, e invasión a ganglios. **Aspectos éticos:** estudio sin riesgo. **Resultados:** se analizaron 65,325 estudios histopatológicos; se encontró a 128 pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal; se observó una prevalencia de 0.19%, 122(95.3%) de adenocarcinomas y 6(4.68%) carcinomas de células escamosas de la región anal. Sólo 55 casos contaron con reporte histopatológico completo, 46(83.6 %) adenocarcinomas usuales o con producción de moco, 3(5.5 %) adenocarcinomas con células en anillo de sello, 1(1.8 %)

Recibido: 10/03/2022

Aprobado: 23/01/2023

<sup>1</sup> Médico especialista en Cirugía General, jefe de la División de investigación en salud de la UMAE, HEP “Gral de Div. Manuel Ávila Camacho”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla, México.

<sup>2</sup> Médico especialista en Anatomía Patológica, Maestro en Medicina Forense, Adscrito al Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana. Boca del Río Veracruz, México.

<sup>3</sup> Médico especialista en Anatomía Patológica adscrito al departamento de Anatomía Patológica de la UMAE HEP “Gral de Div. Manuel Ávila Camacho”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla, México.

<sup>4</sup> Médico especialista en cirugía General y subespecialista en Coloproctología, adscrito al departamento de Coloproctología de la UMAE HEP “Gral de Div. Manuel Ávila Camacho”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla, México.

<sup>5</sup> Autor de correspondencia, teléfono 2721111848, correo electrónico [jiva\\_naz@hotmail.com](mailto:jiva_naz@hotmail.com).

carcinoma epidermoide de región anal, y 5(9.1 %) adenocarcinomas tipo intestinal de región anal. *Conclusiones:* Es necesaria una definición inequívoca de "cáncer colorrectal de inicio temprano", ya que no existe un consenso claro o ampliamente aceptado disponible en la literatura. Nuestra media de presentación fue de 37,2 años y una prevalencia de 0.19%; también encontramos una correlación entre la invasión linfo-vascular y la presencia de metástasis ganglionares.

Palabras Clave:

neoplasia, cáncer, colorrectal, inicio temprano, patología.

### Abstract

**Introduction:** Cancer is a high-impact disease, malignant tumors have positioned themselves as the leading causes of mortality for several decades, in Mexico more than 85,000 deaths occurred from this cause. Colorectal cancer is the third most frequent neoplasia and the second cause of death secondary to cancer. **Objective:** To know the prevalence and histopathological characteristics of colorectal carcinoma in men under 45 years of age. **Material and methods:** Direct research in the pathological archive of the UMAE HEP and use of the SPSS program. All men diagnosed with colorectal carcinoma under 45 years of age, diagnosed at this center, from 2014-2019 were included; Patients without a diagnosis of colorectal carcinoma or who were not part of the histopathological file were excluded. They were categorized by histological type, degree of differentiation, lymphovascular and perineural invasion, and lymph node invasion. **Ethical aspects:** study without risk. **Results:** 65,325 histopathological studies were analyzed, finding 128 patients with a diagnosis of colorectal carcinoma and a prevalence of 0.19%, 122 (95.3%) were adenocarcinomas and 6 (4.68%) squamous cell carcinomas of the anal region. Only 55 cases had a complete histopathological report, 46 (83.6%) adenocarcinomas usual or with production of mucus, 3(5.5%) adenocarcinomas with sig-

**Fuente de financiación:** el presente trabajo fue realizado con recursos propios, por lo que no se recibió ningún tipo de estipendio de entes privados, públicos o sociales.

**Conflicto de intereses:** los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses en la realización y/o publicación del presente trabajo.

net ring cells, 1(1.8%) squamous cell carcinoma of the anal region and 5(9.1%) intestinal-type adenocarcinomas of the anal region. Conclusions: An unequivocal definition of "early-onset colorectal cancer" is necessary, since there is no clear or widely accepted consensus available in the literature, our mean presentation time was 37.2 years and a prevalence of 0.19%; Also finding a correlation between lymphovascular invasion and the presence of lymph node metastases.

Keywords: neoplasia, cancer, colorectal, early onset, pathology.

## INTRODUCCIÓN

La población mexicana se encuentra en un interesante proceso de transición demográfica y epidemiológica. A diferencia de los países desarrollados, México presenta una incidencia simultánea de enfermedades de países subdesarrollados como el resurgimiento de algunos padecimientos infecciosos ya controlados (enfermedades pre transicionales). Bajo este panorama, desde hace ya más de tres décadas asociadas fuertemente con el envejecimiento y con estilos de vida poco saludables de la población, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer han ocupado los primeros sitios como causas de muerte global en nuestro país.

Debido a la importancia creciente de las enfermedades neoplásicas en el año de 1982, en el Diario Oficial de la Federación se publicó el "Decreto por el que la Secretaría de Salud y Asistencia organizará el Registro Nacional de Cáncer (RNC)", y de acuerdo con

el artículo 2 las funciones del RNC serían las siguientes (Brau-Figueroa et al., 2020):

- Elaboración de normas generales y especiales destinadas a obtener la información de los casos de cáncer en el país.
- Recolección de datos, el proceso de los mismos y la producción de informes periódicos que reflejarán el comportamiento epidemiológico del cáncer y de las acciones de las diversas instituciones para su desarrollo y control.
- Aportación de datos para los planes nacionales de "Lucha contra el cáncer".
- Asesoría a las diversas instituciones de salud, con base en la información obtenida para la elaboración de sus propios programas de "Lucha contra el Cáncer".

El cáncer es una enfermedad de alto impacto; de acuerdo con un análisis preliminar, en el periodo comprendido entre 2000 y 2010, el cáncer constituye uno de los mayores retos en salud pública. Los tumores malignos se han posicionado como primeras causas de mortalidad desde hace varias décadas (Reynoso-Noverón & Torres-Domínguez, 2018); en México, más de 85000 muertes ocurrieron por esta causa (Aldaco-Sarvide et al., 2018), lo que equivale a 13% de la mortalidad nacional anual. Del total de defunciones por cáncer, las de mujeres representan, en promedio, 51% anual; las de población económicamente activa (de 15 a 64 años), 43%, y las de población de 65 años o más, 54% (Reynoso-Noverón & Mohar, 2014).

Para el año 2002, a nivel mundial, se registró a más de 10 millones de casos nuevos de cáncer y siete millones de fallecimientos a causa de esta enfermedad. En América Latina, en el mismo año, se diagnosticaron más de 830,000 nuevos casos, con casi medio millón de muertes por cáncer. En México, en 2002, la mortalidad por cáncer fue de 58,599 defunciones, que corresponden a 12.7% del total de defunciones en el país (Meneses-García et al., 2012)

El carcinoma colorrectal (CCR) es ocasionado por múltiples factores externos, como el consumo de tabaco, los organismos infecciosos, una dieta poco saludable, y por eventos internos (mutaciones genéticas, alteraciones hormonales y estados inmunológicos suprimidos). Se sabe que el CCR es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en EUA y, en sus propias estadísticas, la tercera causa más común de neoplasias malignas en hombres y mujeres; se cree que los pacientes de menor edad al momento de aparición del CCR tienen un peor pronóstico debido a la etapa más avanzada de presentación y el diagnóstico (Burbano Luna et al., 2016).

El riesgo acumulativo de desarrollar CCR es de aproximadamente 6%. De acuerdo con un registro entre los años 1998 y 2002, representa el 3.8% de los nuevos casos de cáncer en México, y se estima que para 2015 se presentarán 93,090 nuevos casos de cáncer de colon y 39,610 casos de cáncer de recto, con un incremento de 36% de casos y defunciones (Allende-López & Fajardo-Gutiérrez, 2011).

## **Incidencia nacional**

A nivel nacional, en el año 2008 ocurrió en México un total de 3 275 muertes a causa del cáncer colorrectal (Delgado-González et al., 2016). Del total de éstas, 798, 24.37% correspondió a los seis estados que forman la frontera norte de nuestro país. Por otro lado, son escasos e imprecisos los datos estadísticos reportados en México, ya que éstos presentan diversos grados de variabilidad.

## **Incidencia comparada**

De acuerdo con lo observado, en 2012 el CCR se presentó como el tercer cáncer más común en el sexo masculino a nivel global; se contabilizaron 746,000 casos, lo que representó el 10% de todos los tumores malignos (Sánchez-Barriga, 2017).

Un análisis de la casuística de cáncer colorrectal (Villegas-Mejía et al., 2018) evidencia que en Colombia, éste representó el tercero y el sexto lugares en hombres y en mujeres, respectivamente. Con una tasa de mortalidad para 2013, alrededor de 4,5 / 100 000 en hombres, que de acuerdo con el proyecto de salud internación para el estudio estadístico de las neoplasias malignas GLOBOCAN 2012, aproximadamente 55% de los casos totales de cáncer colorrectal ocurre en las regiones más desarrolladas.

## **Génesis de la patología**

Sobre la etiología del cáncer colorrectal surgen diversas teorías (Iriñiz et al., 2009) características anatomopatológicas y evo-lu-

ción del cáncer colorrectal en pacientes jóvenes. Lugar de aplicación: Hospital Julio C Perrando. Resistencia. Chaco. Material y métodos: Durante un periodo de 7 años (marzo de 1998 a marzo de 2005; en un artículo de revisión publicado en Colombia se analiza el papel que juega la COX - 2 en el origen de este tipo de neoplasia maligna, ya que el desarrollo del carcinoma colorrectal es un proceso secuencial asociado con la inestabilidad cromosómica y con mutaciones de oncogenes como KRAS, de genes supresores de tumor como p53, o con pérdida del gen APC, causando transformación y proliferación celular descontrolada.

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una enzima inducible, cuya expresión puede ser influenciada por estímulos proinflamatorios y mitógenos como los ocasionados por citoquinas y factores de crecimiento (Stürmer et al., 1998). Ésta ha sido propuesta como reguladora de la proliferación celular, y se ha planteado que puede jugar un papel importante en el desarrollo del tejido metaplásico y displásico, así como en el desarrollo y progresión de diferentes tipos de tumores, entre ellos el carcinoma colorrectal. Se han empleado diferentes técnicas para identificar el nivel de COX-2 en neoplasias colorrectales; una de las más utilizadas es la inmunohistoquímica, que ha permitido demostrar mayor expresión de la enzima en el tejido tumoral en comparación con la mucosa colorrectal normal. La mayoría de los estudios publicados ha sugerido que la sobreexpresión común de COX-2 en el carcinoma colorrectal podría ser utilizada como biomarcador para esta neoplasia (Castells et al., 2007; Flossmann & Rothwell, 2007; Gar-

cía-Rodríguez & Huerta-Alvarez, 2001; Thun et al., 1991).

## Tratamiento

En un estudio retrospectivo de cáncer colorrectal realizado en adultos jóvenes se observó que el tratamiento quirúrgico con intención curativa y adyuvancia con quimioterapia, ha probado su eficacia como elemento clave en el tratamiento estándar para adenocarcinoma de colón. (Flossmann & Rothwell, 2007; Limaïem et al., 2018).

## OBJETIVO

Conocer la prevalencia y las características histopatológicas del carcinoma colorrectal en hombres menores de 45 años, en la UMAE HEP, entre los años 2014 y 2019.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, y homodémico, desarrollado durante los años 2014 y 2019 en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "General de División Manuel Ávila Camacho".

Se incluyó a todos los hombres con diagnóstico de cáncer de colon y recto de estirpe epitelial, menores de 45 años, que fueron diagnosticados en este centro, y se encuentren dentro de las estadísticas de la UMAE Puebla durante el periodo que comprendió el estudio; se excluyó a los pacientes sin diagnóstico de carcinoma colorrectal, o que no formarían parte del archivo histopatológico.

## Instrumentos

Investigación directa en el archivo clínico y vaciado de la información a una hoja de cálculo electrónica (SPSS Versión 26). Al contar con los elementos técnicos y con la base de datos correspondiente, estos últimos fueron procesados mediante técnicas estadísticas, y se confeccionaron los gráficos que permitieron interpretar, explicar y demostrar la información obtenida.

En el marco de las variables que se tuvieron en cuenta, se encuentran las siguientes: edad menor a 45 años, sexo masculino, todas las variantes de cáncer colorrectal reconocidas por la Organización Mundial de Salud en 2019. Grados histológicos reconocidos: bien, mal, o moderadamente diferenciados. Se consideró si los resultados histopatológicos contaban o no con reporte histopatológico completo; estudios de inmunohistoquímica; presencia o ausencia de invasión linfo-vascular; presencia o ausencia de invasión perineural, y presencia o ausencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales.

## Definiciones

Variedad de tumor: se refiere a los subtipos de tumores epiteliales malignos originados en el intestino grueso. (OMS., 2019).

### Adenocarcinoma colon

Adenocarcinoma usual o con producción de moco.

Adenocarcinoma mucinoso.

Carcinoma con células en anillo de sello.

Carcinoma indiferenciado.

### Carcinoma anal

Carcinoma anal de células escamosas.

### Adenocarcinoma anal.

1. Tipo glandular.
2. Tipo intestinal.
3. Tipo mucinoso.

Grado histológico: de acuerdo con la formación de glándulas pueden ser: bien, moderado, y/o mal diferenciados.

Estudios especiales de inmunohistoquímica: presencia o ausencia de resultados de inmunoreacciones especiales por medio de estudios de inmunohistoquímica.

**Invasión linfo-vascular:** presencia de células neoplásicas malignas únicas o en grupos del mismo tipo histológico al tumor principal, dentro y adosada a las paredes de un vaso sanguíneo o linfático.

**Invasión perineural:** crecimiento de células neoplásicas malignas únicas o en grupos del mismo tipo histológico del tumor principal a lo largo de un nervio, o que se encuentren alrededor de hasta un tercio de la circunferencia del mismo.

**Invasión a ganglios linfáticos regionales:** presencia de células neoplásicas malignas únicas o en grupos del mismo tipo histológico del tumor principal dentro de cualquier ganglio linfático regional.

**Análisis de datos:** Se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó  $X^2$  de Pearson.

## Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y fue diseñado de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos: Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, títulos del primero al sexto y noveno de 1987. Norma técnica Núm. 313 para presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención de salud. Reglamento Federal: título 45, sección 46, consistente con las buenas prácticas clínicas y la declaración de Helsinki sobre principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, en octubre de 2000.

## RESULTADOS

Se consultó un total de 65 325 resultados histopatológicos; en ellos, se pudo localizar a 128 pacientes hombres menores de 45 años con carcinoma colorrectal detectados mediante biopsia o estudio histopatológico completo (biopsia o estudio de la pieza y ganglios linfáticos regionales). Se observó una prevalencia de 0.19% dentro del grupo de estudio; la moda fue de 43 años, y el rango de edad de los 19 hasta los 44 años; del total de pacientes, 122(95.3%) presentaron adenocarcinomas, y 6(4.6%) carcinomas epidermoides exclusivamente en la región anal.

Al analizar los datos se observó que no todos los pacientes contaban con reporte histopatológico completo, por lo que se clasificaron de la siguiente manera: los que no contaban con reporte histopatológico completo (grupo 1), y quienes sí contaban con reporte histo-

patológico completo (grupo 2). El primer grupo incluyó a 73 pacientes con el diagnóstico de carcinoma colorrectal sin otro dato; al carecer de mayor información, no fue posible categorizar el grado histológico, ni la invasión linfo-vascular, perineural o ganglionar. En el grupo 2, que abarcó a 55 casos que sí contaban con estudio histopatológico completo (pieza patológica y ganglio regionales), se localizaron 46 adenocarcinomas usuales o con producción de moco (83.6 %), tres adenocarcinomas con células en anillo de sello (5.5 %), un carcinoma epidermoide de la región anal (1.8 %), y cinco adenocarcinomas tipo intestinal de la misma región (9.1 %). El grado histológico moderadamente diferenciado presentó la mayor frecuencia con 42 pacientes (76.4 %), siguiendo los poco diferenciados con 11 casos (20 %), y los bien diferenciados sólo dos casos (3.6 %).

### Invasión linfática y vascular

Este parámetro histológico se encontró en 30(54.5%) casos de los 55 pacientes con reporte histopatológico completo, y 25(45.5%) pacientes carecían de esta característica.

### Invasión perineural

Esta característica se presentó en 2(3.6 %) pacientes, los 53 casos restantes carecían de ella.

## Invasión a ganglios linfáticos regionales

Este evento se presentó en 32(58.2%) de los 55 casos evaluados.

Se analizó la posibilidad de asociación entre la invasión linfo-vascular, invasión perineural y las metástasis ganglionares mediante la prueba estadística de chi cuadrada, estableciéndose un índice de confianza de 95% y un valor de “p” <0.05, y la prueba de correlación de Pearson mediante el cálculo de R y R<sup>2</sup>.

Tabla 1  
*Invasión linfo-vascular \* metástasis ganglionar*

		Metástasis ganglionar		Total	X <sup>2</sup>	Valor de p
		Ausente	Presente			
Invasión Linfo-vascular	Ausente	15	10	25	6.227	0.013
	Presente	8	22	30		
Total		23	32	55		

Asociación entre invasión linfo-vascular y la metástasis ganglionar mediante la prueba de chi cuadrada (gráfica obtenida con ayuda del programa SPSS V.26, IBM).

A partir del análisis estadístico mediante la prueba de chi cuadrada se estableció asociación entre la invasión linfo-vascular y la metástasis ganglionar (tabla 1), ya que la p fue menor a 0.05 con un resultado de 0.013; por otro lado, se verificó la posibilidad de asociación entre invasión perineural e invasión a ganglios linfáticos (tabla 2); al realizar esta prueba de asociación estadística, no encontramos asociación estadísticamente significativa con una p >0.05.

Tabla 2  
*Invasión perineural \* presencia de metástasis ganglionar*

		Presencia de metástasis ganglionar		Total	X <sup>2</sup>	Valor de p
		Ausente	Presente			
Invasión perineural	Ausente	23	30	53	1.492	0.504
	Presente	0	2	2		
Total		23	32	55		

Asociación entre invasión perineural y metástasis ganglionar mediante la prueba de chi cuadrada (gráfica obtenida con ayuda del programa SPSS V.26, IBM).

Mediante el análisis de la tabla 3, se pudo determinar que existe una correlación positiva débil entre la invasión linfo-vascular y la presencia de metástasis ganglionar con una “r” =.336 y una R<sup>2</sup> de .113.

Tabla 3  
*Invasión linfo-vascular y metástasis ganglionares*

Modelo	R
1	.33 6 <sup>a</sup>

Mediante el análisis de la tabla 3, se pudo determinar que existe una correlación positiva débil entre la invasión linfo-vascular y la presencia de metástasis ganglionar con una “r” =.336 y una R2 de .113.

Tabla 4  
*Invasión perineural y metástasis ganglionares*

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
1	.165 <sup>a</sup>	.027	.009	.496

Mediante el análisis de la tabla 4, se observó que no existe correlación entre la invasión perineural y la presencia de metástasis ganglionar con una “r” =.165 y una R2 de .027.

## DISCUSIÓN

Después de llevar a cabo la recopilación, selección y análisis minucioso de los datos (65 325 reportes histopatológicos), se localizó a 128 pacientes con el diagnóstico de carcinoma colorrectal en hombres menores de 45 años, aunque no se logró alcanzar todos los parámetros histopatológicos planteados en la totalidad de los casos. Lo anterior ocurrió en 73 pacientes, cuyo diagnóstico se obtuvo en material de biopsia transendoscópica de colon o recto, debido a que la obtención de la muestra se encuentra limitada a la mucosa y en casos extremos hasta la submucosa. Por ello, que no fue posible evaluar la presencia de invasión linfo-vascular, invasión perineural, así como metástasis ganglionares; en algunos otros casos, los parámetros histopatológicos simplemente

no fueron reportados. En cuanto al segundo grupo, se analizaron los reportes histopatológicos de 55 casos, en los cuales el material de estudio histopatológico se efectuó a partir de una pieza completa con la disección de ganglios linfáticos regionales, lo que permitió el análisis estadístico de las otras variables planteadas y su posible asociación.

En un estudio retrospectivo sobre el cáncer de colon y sus principales características clínico patológicas realizado en Túnez, de 2000 a 2014, y que abarcó a 32 pacientes con una media de edad de 31.2 años y un rango de 17 y 39 años (Limaiem et al., 2018), los parámetros estadísticos son muy similares a los reportados en nuestro trabajo, ya que nuestra media de edad fue de 37.8 años con un rango de 19 a 44 años. En otro estudio retrospectivo sobre el cáncer de colon se reportó que la edad media fue de 31, 5 años, y el mayor número de casos se presentó entre los 31 y 40 años de edad; no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, lugar de residencia, hábito tabáquico o enfermedades previas, pero sí se observó una presencia de 36% de casos en recto, lo que contrasta con nuestros resultados ya que sólo encontramos 4.6% (Pila Pérez et al., 2000).

Según la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de EUA, sólo el 4.8 % de todos los casos de cáncer colorrectal se diagnostica en pacientes < 45 años (*Cáncer Colorrectal: Datos Estadísticos Sobre El Cáncer*, 2023); el cáncer de recto se diagnostica en un 18% antes de los 50 años. También se advirtió que el

cáncer colorrectal ha presentado un incremento en su incidencia, en especial en sujetos menores de 40 años, hasta un 2% por año en algunos países (Mauri et al., 2019).

El cáncer colorrectal es una patología que por lo general se presenta en edades avanzadas aunque su ocurrencia en jóvenes resulta cada vez es más frecuente; en los últimos años, la incidencia general y la mortalidad por CCR en EUA y en Europa han disminuido (Iriñiz et al., 2009; Mauri et al., 2019) características anatomopatológicas y evolución del cáncer colorrectal en pacientes jóvenes. Lugar de aplicación: Hospital Julio C Perrando. Resistencia. Chaco. Material y métodos: Durante un periodo de 7 años (marzo de 1998 a marzo de 2005. Lo anterior se describe como cáncer colorrectal de inicio temprano (Chang et al., 2012) molecular, and immunophenotypic analysis of patients with sporadic early-onset ( $\leq 40$  years of age, tomando como variable la edad de 40 años y menos en ambos géneros. Por otro lado, actualmente se necesita una definición inequívoca de "cáncer de colon de inicio temprano" o "CCR de adultos jóvenes", ya que no existe un consenso claro y ampliamente aceptado disponible en la literatura o en las guías de acuerdo con una definición de oncología no pediátrica; la definición generalmente comprende todos los CCR diagnosticados antes de la edad de detección, es decir, < 50 años de edad (Mauri et al., 2019).

En otro artículo de 1985 sobre cáncer de colon en sujetos menores de 40 años, se publicó una incidencia de sólo el 3% de cáncer

colorrectal en población menor de 40 años, ya que su pico de incidencia lo situaba en la séptima década de la vida y, comparado con los nuevos reportes del programa SEER, ubica al CCR en menores de 45 años en un 4.8 (Adloff et al., 1985; Iriñiz et al., 2009; Mauri et al., 2019).

En cuanto al segundo grupo, quienes contaban con reporte histopatológico completo (n=55), se descubrió que la variante histológica con mayor frecuencia correspondía a los adenocarcinomas de colon de tipo usual o con producción de moco con 46(83.6%), y adenocarcinoma de recto en 5(9.1%) casos, seguido del carcinoma con células en anillo de sello de colon con 3(5.5%) casos, y sólo 1 caso de carcinoma epidermoide de recto. Esas frecuencias son similares a las reportadas por Koh y colaboradores, ya que su trabajo abarcó a una población de 1,126 casos con diagnóstico de CCR de inicio temprano, y encontró que la estirpe con mayor frecuencia es la de adenocarcinomas con el 97%, seguidos por tumores neuroendocrinos, linfomas y otros; comparando la localización, reportó una frecuencia en colon de 67.3%, y en recto de 32.7. En nuestro trabajo encontramos 49(89%) en colon, y 6(10.9%) en recto (Koh et al., 2015).

El grado histológico en el grupo con reporte histopatológico completo pertenece a los modernamente diferenciados con 42(76.4%) pacientes, siguiendo el poco diferenciado con 11(20%), y en último término los bien diferenciados 2(3.6%) pacientes; lo anterior corresponde a lo mencionado por Dakubo y colaboradores en su reporte de 579 casos en un periodo de 15 años, en el que se informa

que los adenocarcinomas fueron detectados en etapas avanzadas (Dakubo et al., 2014) the histopathologic subtypes, and treatment. Methods Patients with adenocarcinoma of the large bowel presenting to the Korle Bu Teaching Hospital from January 1997 to December 2011 were studied. Results The study involved 579 patients: 310 (53.5%.

También observamos que, de acuerdo con la clasificación propuesta actualmente por la Organización Mundial de la Salud, en su apartado sobre clasificación de tumores del tracto gastrointestinal (Nagtegaal et al., 2020), respecto al adenocarcinoma colorrectal se introdujo una novedosa proposición para una clasificación molecular del cáncer basada en estudios especiales de inmunohistoquímica; las nuevas tendencias para la clasificación molecular del cáncer colorrectal sugieren el uso de marcadores utilizando anticuerpos especiales como MLH1, MSH 2, MSH6 y PMS2 (Pai et al., 2012).

Estos marcadores se correlacionan con alteraciones en genes de reparación puntual del DNA (ácido desoxirribonucleico). La evaluación de estos marcadores permite dividir al cáncer colorrectal en cuatro categorías: los de inestabilidad de microsatélites de tipo canónico, metabólico y mesenquimal, así como el carcinoma colorrectal con estabilidad microsatelital (Chang et al., 2012; Mauri et al., 2019).

De acuerdo con el programa SEER, en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a cinco años, los pacientes masculinos menores de 45 años tienen peor pronóstico comparados con los adultos mayores de 45 años con una

$p > 0.015$ , ya que presentan mayor número de mutaciones por inestabilidad de microsátelites, o presencia de mutaciones en genes que codifican proteínas necesarias para la reparación de errores puntuales en el DNA como MSH1, MLH2, MLH6 y B- Catenina, o genes necesarios en el control del ciclo celular como APC, K-ras, EGFR y PICK3CA (Rojas-Puentes et al., 2014). Asimismo, se ha encontrado que la detección de mutaciones en los genes BRAF (V600E) o KRAS y el estado de los sistemas de reparación de errores de replicación del DNA (mismatch repair, MMR) son responsables de las diferencias en las características clínico-patológicas y en la supervivencia libre de enfermedad (Sinicrope et al., 2015).

Los pacientes con tumores que presentan alteraciones en sistemas de reparación de errores de replicación del DNA, o con mutaciones en genes como BRAF o KRAS, muestran mutaciones en el gen de reparación de errores de apareamiento de la línea germinal (MMR) o metilación del promotor MLH1 de tumor somático (Parsons et al., 2012); también la metilación del promotor MLH1 se correlaciona con el estado de mutación de BRAF V600E, lo que ocasiona también una alteración en genes reparadores de errores puntuales. Lo anterior ocasiona que los pacientes con CCR de inicio temprano muestren tiempos de supervivencia estadísticamente más cortos que los pacientes cuyos tumores no presentan estas mutaciones, relacionándose así con un pronóstico pobre (Li et al., 2021; Mauri et al., 2019; Sinicrope et al., 2015).

## CONCLUSIÓN

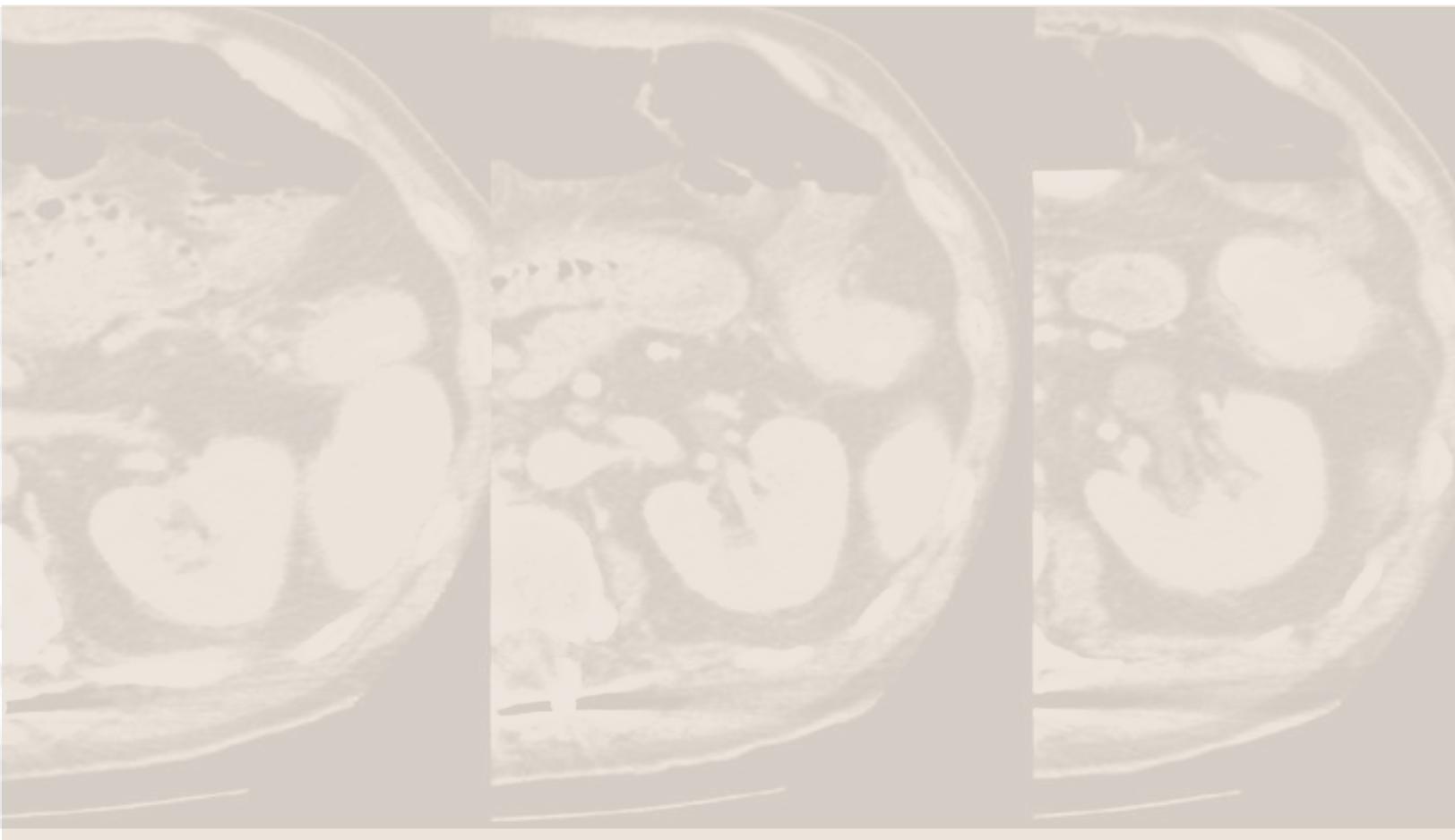
Es necesaria una definición inequívoca de "cáncer colorrectal de inicio temprano" o "CCR de adultos jóvenes", ya que no existe un consenso claro o ampliamente aceptado disponible en la literatura. El fenómeno abordado se encuentra presente en nuestra unidad de estudio abarcando a 128 pacientes detectados en un periodo de seis años de un aproximado de 65,325 reportes histopatológicos consultados, ubicados en los archivos del departamento de Anatomía Patológica; encontramos una prevalencia de 0.19%, y una edad media de presentación de 37,2, similar a lo reportado en los artículos mencionados en la discusión.

También descubrimos una correlación entre la invasión linfo-vascular y la presencia de metástasis ganglionares; se encontró una correlación positiva débil ( $r = .336$  y una  $r^2$  de .113) y la asociación estadística significativa ( $p = 0.013$ ), hecho que se refuerza a lo reportado en la literatura al respecto; sin embargo, no fue así al buscar una asociación entre la invasión perineural y las metástasis ganglionares, aunque ello pudiera deberse al reducido número de casos encontrados.

Entre los hallazgos incidentales dignos de mención, observamos que la edad más corta de diagnóstico de carcinoma colorrectal era de 14 años; no fue posible realizar un diagnóstico molecular subrogado, ya que en nuestro hospital carecemos de los marcadores de inmunohistoquímica para inestabilidad de microsátelites, MLH1, MSH2, MSH6 y

PMS2; podemos intuir que la corta edad de presentación pudiera deberse a una enfermedad sindrómica o a cáncer colorrectal familiar como lo reporta Mantilla-Morales (Mantilla-Morales et al., 2014).

Proponemos un uso estandarizado de la nomenclatura establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para homogeneizar el reporte y la evacuación de carcinomas colorrectales, así como el uso de marcadores de inmunohistoquímica para poder categorizar al cáncer colorrectal de acuerdo con los nuevos subtipos moleculares.



## REFERENCIAS

- Adloff, M., Arnaud, J.-P., Schloegel, M., Thibaud, D., & Roberto, B. (1985). Clinicopathological features of colorectal cancer in patients under 40 years of age. *International Journal of Colorectal Disease*, 25(7), 823–828. <https://doi.org/10.1007/s00384-010-0914-9>
- Aldaco-Sarvide, F., Pérez-Pérez, P., Cervantes-Sánchez, G., Torrecillas-Torres, L., Erazo-Valle-Solís, A. A., Cabrera-Galeana, P., Motola-Kuba, D., Anaya, P., Rivera-Rivera, S., & Cárdenas-Cárdenas, E. (2018). Mortality from cancer in Mexico: 2015 update. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 17(1), 28–34. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M18000105>
- Allende-lópez, A., & Fajardo-Gutiérrez, A. (2011). Historia del registro de cáncer en México. *Revista Médica del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 49(1), 27–32.
- Brau-Figueroa, H., Palafox-Parrilla, E. A., & Mohar-Betancourt, A. (2020). The national cancer registry in Mexico, a reality. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 19(2), 1–5. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.20000030>
- Burbano Luna, D. F., Manrique, M. A., Chávez García, M. Á., Pérez Corona, T., Hernández Velázquez, N. N., Escandón Espinoza, Y. M., Gómez Urrutia, J. M., Rubalcaba Macías, E. J., Martínez Ramírez, G., Cisneros, A. A., García Romero, A., Martínez Galindo, M. G., & Cerna Cardona, J. (2016). Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia*, 28(4), 160–165. <https://doi.org/10.1016/j.endomx.2016.10.008>
- Cáncer colorrectal: datos estadísticos sobre el cáncer.* (2023). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
- Castells, A., Balaguer, F., Gonzalo, V., & Castellví-Bel, S. (2007). Ciclooxigenasa 2 y cáncer colorrectal: implicaciones terapéuticas. *Gastroenterología y Hepatología*, 30(5), 280–284. <https://doi.org/10.1157/13101980>

- Chang, D. T., Pai, R. K., Rybicki, L. A., Dimaio, M. A., Limaye, M., Jayachandran, P., Koong, A. C., Kunz, P. A., Fisher, G. A., Ford, J. M., Welton, M., Shelton, A., Ma, L., Arber, D. A., & Pai, R. K. (2012). Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: An adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Modern Pathology*, 25(8), 1128–1139. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.61>
- Dakubo, J. C. B., Naaeder, S. S. B., & Gyasi, R. K. (2014). Clinicopathological aspects of adenocarcinoma of the large bowel in a low incidence population. *Journal of Surgical Oncology*, 109(3), 245–249. <https://doi.org/10.1002/jso.23489>
- Delgado-González, P., Said-Fernández, S., García-González, I. S., Garza-Treviño, E. N., Padilla-Rivas, G. R., Flores-Gutiérrez, J. P., Muñoz-Maldonado, G. E., Treviño-Lozano, M. A., González-Guerrero, J. F., & Martínez-Rodríguez, H. G. (2016). Cáncer colorrectal en Nuevo León: factores de riesgo, hallazgos clínicos y cambios en el desempeño físico de los pacientes a los 12 meses de post-cirugía. *Salud Publica de Mexico*, 58(6), 592–594. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i6.7762>
- Flossmann, E., & Rothwell, P. M. (2007). Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet (London, England)*, 369(9573), 1603–1613. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60747-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60747-8)
- García-Rodríguez, L. A., & Huerta-Alvarez, C. (2001). Reduced risk of colorectal cancer among long-term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 12(1), 88–93. <https://doi.org/10.1097/00001648-200101000-00015>
- Iriñiz, A. M., Bentolilla, G. A., & Ferreira Mongelos, P. A. (2009). Cáncer colorrectal en pacientes menores de 40 años: La edad como variable del pronóstico. *Revista Mexicana de Coloproctología*, 15(2), 1616–1226. [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
- Koh, K. S., Telisinghe, P. U., Bickle, I., Abdullah, M. S., Chong, C. F., & Chong, V. H. (2015). Characteristics of young colorectal can-

- cer in Brunei Darussalam: An epidemiologic study of 29 years (1986-2014). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(8), 3279–3283. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.8.3279>
- Li, J., Ma, X., Chakravarti, D., Shalapur, S., & DePinho, R. A. (2021). Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes & Development*, 35(11–12), 787–820. <https://doi.org/10.1101/gad.348226.120>
- Limaiem, F., Azzabi, S., Sassi, A., Mzabi, S., & Bouraoui, S. (2018). Colorectal cancer in young adults: A retrospective study of 32 tunisian patients. *Pan African Medical Journal*, 31, 1–9. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.62.11043>
- Mantilla-Morales, A., Mendoza-Morales, R. C., & Alvarado-Cabrero, I. (2014). Evaluación de piezas quirúrgicas con carcinoma de colon. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(4), 229–235.
- Mauri, G., Sartore-Bianchi, A., Russo, A. G., Marsoni, S., Bardelli, A., & Siena, S. (2019). Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology*, 13(2), 109–131. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>
- Meneses-García, A., Ruiz-Godoy, L. M., Beltrán-Ortega, A., Sánchez-Cervantes, F., Tapia-Conyer, R., & Mohar, A. (2012). Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Revista de Investigacion Clinica*, 64(4), 322–329.
- Morales, C., & Peinado, M. A. (2006). Inestabilidad de microsatélites: Papel diagnóstico e implicaciones pronósticas. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 5(1), 18–22. [https://doi.org/10.1016/S1578-1550\(06\)74271-1](https://doi.org/10.1016/S1578-1550(06)74271-1)
- Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirrmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F., & Cree, I. A. (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>

- Pai, R. K., Jayachandran, P., Koong, A. C., Chang, D. T., Kwok, S., Ma, L., Arber, D. A., Balise, R. R., Tubbs, R. R., Shadrach, B., & Pai, R. K. (2012). BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma of the proximal colon: An aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features. *American Journal of Surgical Pathology*, 36(5), 744–752. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31824430d7>
- Parsons, M. T., Buchanan, D. D., Thompson, B., Young, J. P., & Spurdle, A. B. (2012). Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *Journal of Medical Genetics*, 49(3), 151–157. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100714>
- Pila Pérez, R., Pila Peláez, R., Suárez Sorí, B., & Rodríguez López, A. (2000). Carcinoma colorrectal en pacientes menores de cuarenta años. *NEOPLASIAS COLORRECTALES*, 1, 68–70.
- Reynoso-Noverón, N., & Mohar, A. (2014). El cáncer en México: Propuestas para su control. *Salud Publica de Mexico*, 56(5), 527–532.
- Reynoso-Noverón, N., & Torres-Domínguez, J. A. (2018). Epidemiología del cáncer en México : carga global y proyecciones 2000-2020. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual*, 8(1), 9–15.
- Rojas-Puentes, L., De La Garza-Salazar, J. G., Calderillo-Ruíz, G., Lino-Silva, L. S., Vidal Millán, S., Reynoso Noverón, N., Meneses-García, A., Astudillo De La Vega, H., Betzabe Ruiz García, E., Betzabe, E., & García, R. (2014). Increased Incidence of Colorrectal Cancer in Young People (Less Than 40 Years Old) Over the Last Ten Years. *Journal of Cancerology*, 11, 16–22.
- Sánchez-Barriga, J. J. (2017). Tendencias de mortalidad y riesgo de muerte por cáncer colorrectal en las 7 regiones socioeconómicas de México, 2000-2012. *Revista de Gastroenterología de Mexico*, 82(3), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2016.10.005>
- Sinicrope, F. A., Shi, Q., Smyrk, T. C., Thibodeau, S. N., Dienstmann, R., Guinney, J., Bot, B. M., Tejpar, S., Delorenzi, M., Goldberg, R. M., Mahoney, M., Sargent, D. J., & Alberts, S. R. (2015). Molecular mark-

ers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology*, 148(1), 88–99. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.041>

Stürmer, T., Glynn, R. J., Lee, I. M., Manson, J. E., Buring, J. E., & Hennekens, C. H. (1998). Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Annals of Internal Medicine*, 128(9), 713–720. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-9-199805010-00003>

Thun, M. J., Namboodiri, M. M., & Heath, C. W. J. (1991). Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *The New England Journal of Medicine*, 325(23), 1593–1596. <https://doi.org/10.1056/NEJM199112053252301>

Villegas-Mejía, C. R., Chacón-cardona, J. A., Villegas-jaramillo, M., & Villegas-Jaramillo, P. (2018). Cáncer de colon ¿ una sola entidad ? Consideraciones sobre lateralidad en una institución oncológica colombiana 2001-2016. *Ces Medicina*, 1, 191–202. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.1>

# Estudio químico de las plantas *Annona scleroderma* y *Annona globiflora* como fuente de compuestos citotóxicos

*Chemical study of Annona scleroderma and Annona globiflora plants as a source of cytotoxic compounds*

Javier Sosa-Rueda<sup>1</sup>, Álvaro Peniche-Cardena<sup>2</sup>, Karina Mondragón-Vásquez<sup>3</sup>, Jorge Domínguez-Chávez<sup>4</sup>, Francisco Cen-Pacheco<sup>5,\*</sup>

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2022.2.69>

## Resumen

El cáncer es una de las causas de muerte más frecuentes en la población mundial del siglo XXI. En México, desde 1995 se constituyó como el segundo motivo de muerte, con una incidencia de 12%; ante este panorama, actualmente se plantean diversas estrategias para el diseño de fármacos que permitan establecer un tratamiento eficaz contra esta patología. Una de ellas, es la búsqueda de moléculas naturales que puedan desarrollarse como fármacos anticancerígenos. Objetivo: evaluar la actividad anticancerígena de las fracciones Kupchan de *Annona scleroderma* y *Annona globiflora* sobre las líneas celulares de cáncer humano, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D y WiDr, y purificar sus compuestos mayoritarios. Materiales y métodos: las semillas de *A. scleroderma* y *A. globiflora* fueron extraídas con metanol. El extracto metanólico se fraccionó por el método de Kupchan, y las fracciones fueron probadas frente a cinco líneas de células cancerosas, mediante el ensayo de XTT. Para la purificación de las fracciones activas se utilizaron diversas técnicas cromatográficas. Resultados: las evaluaciones de las fracciones Kupchan contra cinco líneas cancerígenas, indican que las fracciones hexano y diclorometano de ambas especies poseen una notable actividad contra todas las líneas celulares, mientras que las demás fracciones Kupchan mostraron poca actividad (<50% de inhibición). El

Recibido: 27/02/22

Aprobado: 20/01/2023

<sup>1</sup> Estudiante de maestría. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Veracruzana, Miguel Ángel de Quevedo s/n, 91710 Veracruz, Veracruz, México

<sup>2</sup> Dr. en Ciencias Agropecuarias. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Veracruzana, Miguel Ángel de Quevedo s/n, 91710 Veracruz, Veracruz, México

<sup>3</sup> Dra. en Ciencias. Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Iturbide s/n, 91700, Veracruz, Veracruz, México

<sup>4</sup> Dr. en Ciencias. Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Iturbide s/n, 91700, Veracruz, Veracruz, México

<sup>5</sup> Dr. en Química e Ingeniería Química. Facultad de Bioanálisis, Universidad Veracruzana, Iturbide s/n, 91700, Veracruz, Veracruz, México

\*Autor de correspondencia: correo-e: fcen@uv.mx; Tel.: +52-229-9321707, Ext. 26213

estudio fitoquímico de estas plantas permitió el aislamiento de los compuestos: escuaminas C-F (1-4), rolliniastatina 2 (5) y bullatacinona (6). Conclusiones: con base en los resultados obtenidos, es evidente que las plantas *A. scleroderma* y *A. globiflora* tienen un gran potencial como una fuente de compuestos citotóxicos que podrían sentar las bases para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos. Así, por ejemplo, los compuestos aislados de estas plantas, escuaminas C-F (1-4), rolliniastatina 2 (5) y bullatacinona (6), poseen una marcada actividad contra diversas líneas celulares cancerosas.

**Palabras claves:** plantas, actividad anticancerígena, *Annona scleroderma*, *Annona globiflora*, compuestos citotóxicos.

### Abstract

**Introduction:** cancer is one of the most frequent causes of death in the world population of the 21st century. In Mexico, since 1995 it became the second cause of death, with an incidence of 12%; given this scenario, various strategies are being addressed for the design of drugs that allow establishing an effective treatment against this pathology. One of these strategies is the search for natural molecules that can be developed as anticancer drugs. Objective: to evaluate the anticancer activity of the Kupchan fractions of *Annona scleroderma* and *Annona globiflora* on human cancer cell lines, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D and WiDr, and to purify their main compounds. Materials and methods: *A. scleroderma* and *A. globiflora* seeds were extracted with methanol. The methanolic extract was fractionated by the Kupchan method and these fractions were tested against five cancer cell lines using the XTT assay. Various chromatographic techniques were used for the purification of the active fractions. Results: evaluations of the Kupchan fractions against five cancer lines indicate that the hex-

**Agradecimientos:** este trabajo fue financiado por el gobierno del estado de Veracruz de Ignacio de la Llave y el Consejo Veracruzano de Investigación Científica (COVEICYDET) con número de Proyecto: 14 1953/2021. J.S.R. agradece a la fundación CONACyT por la beca otorgada (1075240).

**Conflicto de intereses:** los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses en la realización y/o publicación del presente trabajo.

ane and dichloromethane fractions of both species have remarkable activity against all cell lines, while the other Kupchan fractions showed little activity (<50% inhibition). The phytochemical study of these plants allowed the isolation of the compounds, squamins C-F (1-4), rolliniastatin 2 (5) and bullatacinone (6). Conclusions: Based on the results obtained, it is clear that the *A. scleroderma* and *A. globiflora* plants have great potential as a source of cytotoxic compounds that could lay the groundwork for the development of new anticancer drugs. Thus, for example, the compounds isolated from these plants, squamins C-F (1-4), rolliniastatin 2 (5) and bullatacinone (6) have marked activity against several cancer cell lines.

**Keywords:** plants, anticancer activity, *Annona scleroderma*, *Annona globiflora*, cytotoxic compounds.

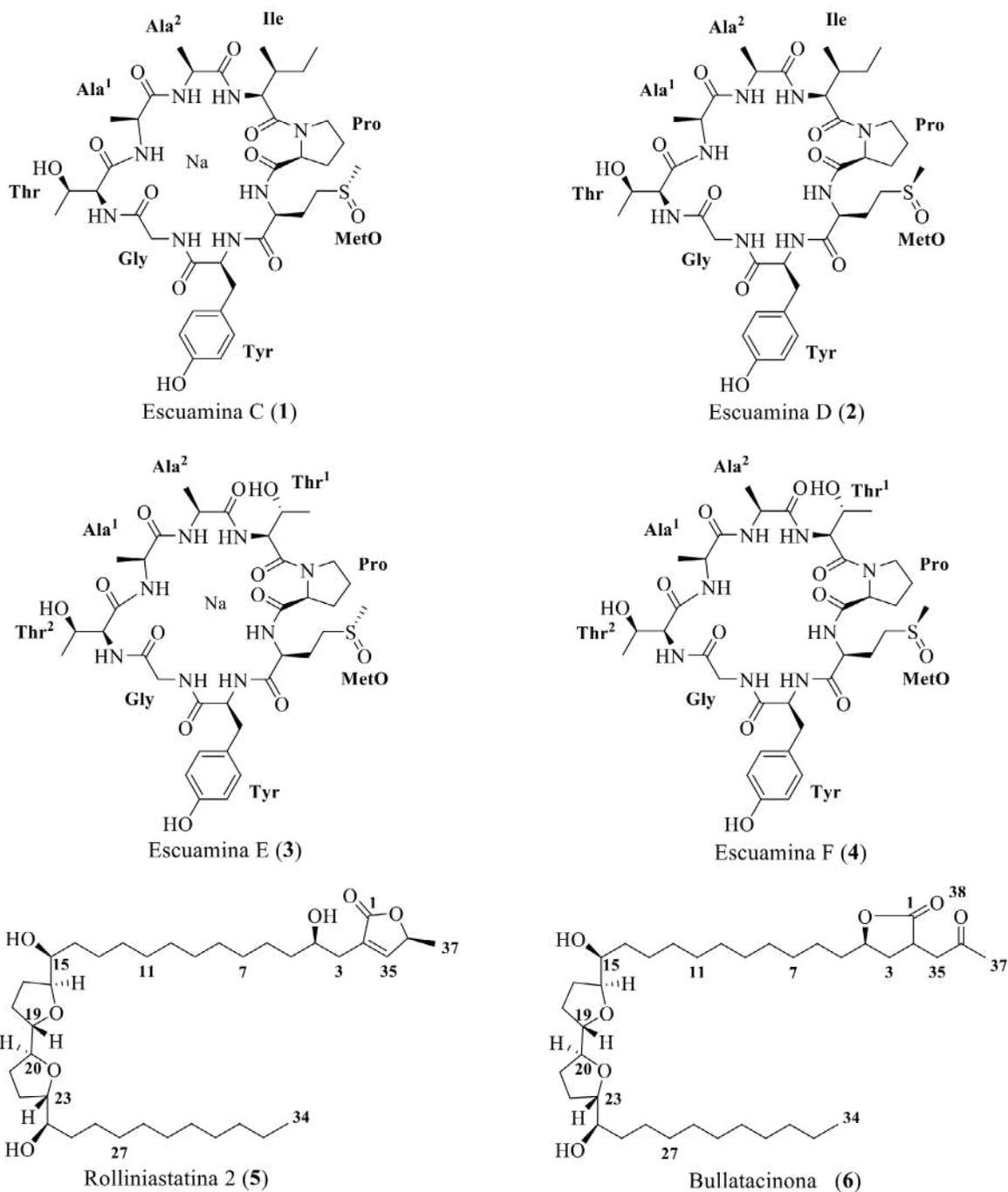
## Introducción

En 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al cáncer como la principal causa de muerte en el mundo, con casi 10 millones de fallecimientos, que representan el 13% de todas las muertes a nivel mundial (Gonzalez-Angulo *et al.*, 2007; OMS, 2022). **Se reportó** al cáncer pulmonar con 1.8 millones de defunciones; **al** colorrectal con 935,000; **al** hepático con 830,000; **al** gástrico con 769,000, y **al de** mama con 685,000, como los más fatídicos en ese año (Ferlay J, 2020). En América, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportó, en 2020, 1.4 millones de muertes asociadas al cáncer; **de éstas**, 45% **ocurrió** en América latina y el Caribe (ALC). Desafortunadamente,

se espera que la mortalidad ascienda hasta 2.1 millones para 2030 (OPS, 2020). La tasa de mortalidad estandarizada a consecuencia de alguna neoplasia maligna fue de 120 muertes por cada 100 mil habitantes para ALC. Uruguay (184.8), República Dominicana (176.2), y Haití (159.8), **son** los países con las tasas más altas; en contraste, México presentó una de las tasas más bajas (87.0) (OCDE iLibrary, 2019). Las principales neoplasias causantes de muerte en México son: cáncer de pulmón, de mama, colorrectal, de próstata, y de estómago. Cada año se estiman 148 mil nuevos casos de cáncer (65.5 mil en hombres y 82.4 mil en mujeres) (SMeO, 2016). En 2020, las mayores tasas de defunciones registradas a causa del cáncer por cada 100,000 habitantes por entidad de residencia habitual, ocurrieron en Ciudad de México con 116, Chihuahua con 105, Sonora con 94, y Morelos y Veracruz de Ignacio de la Llave con 93 (INEGI, 2021).

Aun cuando México es considerado uno de los países con gran riqueza natural tanto de flora como de fauna, el porcentaje de organismos estudiados para la búsqueda de compuestos que puedan sentar las bases para el desarrollo de nuevos fármacos es relativamente bajo (Bye *et al.*, 1995). Se estima que el número de moléculas aisladas hasta la fecha no equivale ni **al** 10% de los potenciales principios activos que se esperaría encontrar en un país con la riqueza natural que posee México (Villarreal Ortega, 2008). Particularmente, las plantas terrestres han tenido un amplio uso en el tratamiento del cáncer, ya que se estima que más de 50% de los agentes anticancerígenos en uso derivan directa o indirectamente de fuentes natu-

rales (Newman & Cragg, 2016; Carroll *et al.*, 2021; Eskens & Verweij, 2000). En México se han empleado alrededor de 240 especies de plantas pertenecientes a 78 familias botánicas para tratar enfermedades con la sintomatología de cáncer (Villareal Ortega, 2008; Alonso-Castro *et al.*, 2010; Jacobo-Herrera *et al.*, 2015). Algunas de ellas son especies pertenecientes a la familia *Annonaceae*, que se caracterizan por poseer numerosas sustancias bioactivas de diversa naturaleza química, tales como alcaloides, terpenos, flavonoides, acetogeninas y aceites saponificables, que se obtienen de sus hojas, sus raíces, sus frutos, sus cortezas y sus semillas (Menezes *et al.*, 2021; Anaya-Esparza *et al.*, 2021). En las últimas décadas, los estudios fitoquímicos y farmacológicos sobre especies de *Annonaceae* se han intensificado, **pues** en un gran número de éstas se han descubierto acetogeninas y ciclopéptidos, dos grupos de compuestos naturales que poseen una gran variedad de actividades biológicas, que incluyen la capacidad de inducir apoptosis (muerte celular programada) en células cancerígenas (Dahiya & Dahiya *et al.*, 2021). En este trabajo, se evaluó la actividad anticancerígena de las fracciones Kupchan (hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol:agua) de *A. scleroderma* y *A. globiflora* sobre cinco líneas celulares cancerosas: HBL-100 (células epiteliales de mama, con potencial cancerígeno); HeLa (cáncer cervicouterino); SW1573 (cáncer de pulmón no microcítico); T-47D (células de cáncer de mama), y WiDr (células de cáncer de colon). Adicionalmente, se realizó la purificación fitoquímica de estas plantas, aislando seis compuestos: escuaminas C-F (1-4), rolliniastatina 2 (5), y bullatacinona (6) que poseen una marcada actividad contra la línea celular cancerosa DU-145 (cáncer de próstata humano) (Figura 1).



**Figura 1.** Compuestos aislados de *A. globiflora* y *A. scleroderma*

## Objetivo

Evaluar la actividad anticancerígena de las fracciones Kupchan (hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol:agua) de *A. scleroderma* y *A. globiflora* sobre las líneas celulares de cáncer humano HBL-100 (células epiteliales de mama, con potencial cancerígeno), HeLa (cáncer cervicouterino), SW1573 (cáncer de pulmón no microcítico), T-47D (células de cáncer de mama), y WiDr (células de cáncer de colon), y purificar sus compuestos mayoritarios.

## Materiales y métodos

### Recolección del material vegetal

Los especímenes de *A. scleroderma* y *A. globiflora* fueron recolectados en enero de 2022, en Veracruz, Veracruz, México. Un espécimen de cada organismo fue depositado en el herbario del Instituto de Investigaciones Biológicas (CIB) de la Universidad Veracruzana (Figura 2).

### Extracción de las semillas

Los frutos de las dos especies se despulparon y se obtuvieron las semillas *A. scleroderma* (700 g) y *A. globiflora* (250g); éstas se secaron a temperatura ambiente durante 14 días, para posteriormente molerlas en una licuadora. El triturado obtenido fue sometido a maceración en **frío** con metanol. Esta maceración consistió en sumergir las semillas en un recipiente con metanol **durante** dos horas, tiempo suficiente para que el disolvente se sature de las sustancias producidas por las semillas. Posteriormente, se recuperó el con-



**Figura 2.** Especimen de *A. scleroderma* (izquierda) y de *A. globiflora* (derecha).

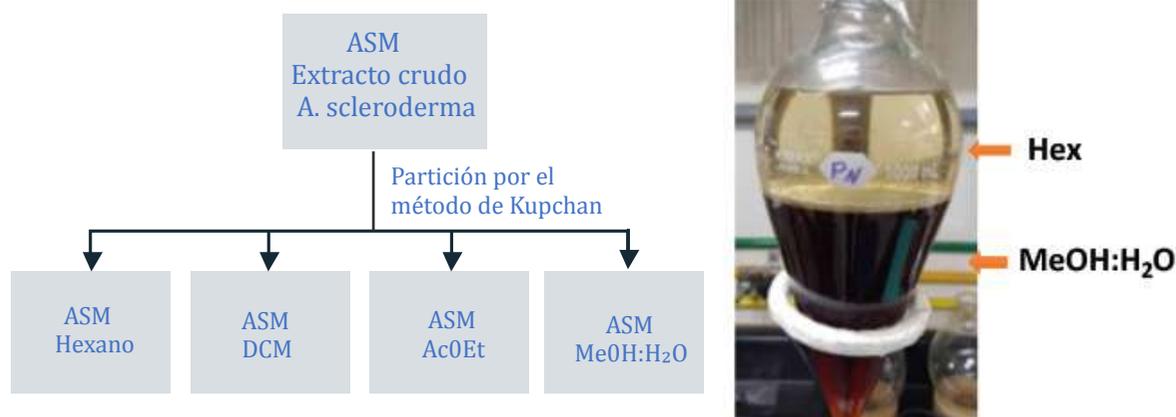
### Cultivo de las líneas celulares

La evaluación citotóxica de las fracciones Kupchan fue realizada sobre cultivos *in vitro* de las líneas celulares humanas de tumores sólidos: HBL-100 (células epiteliales de mama, con potencial cancerígeno); HeLa (cáncer cervicouterino); SW1573 (cáncer de pulmón no microcítico); T-47D (células de cáncer de mama), y WiDr (células de cáncer de colon). Las líneas celulares se mantuvieron en fase de crecimiento en el medio de cultivo RPMI-1640 enriquecido con 10% de suero fetal bovino, L-glutamina 2.0 mM, con la presencia de los antibióticos penicilina (100 unidades/mL) y estreptomycin (100 µg/mL), utilizando una incubadora a 37°C en una atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub> y 95% de humedad. Las células se analizaron periódicamente para descartar infección por Mycoplasma, utilizando el kit de detección

centrado obtenido por filtración para evitar el paso de las semillas. Este procedimiento se **efectuó** tres veces para realizar una extracción exhaustiva. Así se obtuvieron los extractos metanólicos de *A. scleroderma* (ASM) y *A. globiflora* (AGM).

#### Fraccionamiento por el método de Kupchan

Los extractos metanólicos ASM y AGM fueron sometidos a un fraccionamiento por el método de Kupchan (Kupchan *et al.*, 1973; Ortiz-Celiseo *et al.*, 2021; Vanwageningen *et al.*, 1993). Este procedimiento consistió en redissolver los extractos metanólicos con 250 mL de una mezcla de metanol:agua (MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1) **agregando** posteriormente 250 mL de hexano (Hex); la mezcla obtenida se colocó en agitación **durante** dos horas y **entonces** se **desagregaron** las fases de hexano y de MeOH:H<sub>2</sub>O en un embudo de separación, para obtener la fracción Hex como se muestra la **Figura 3**. Este mismo procedimiento se realizó para el diclorometano (DCM) y el acetato de etilo (AcOEt). Así, aprovechando las diferentes afinidades que poseen las sustancias con los disolventes utilizados, se separaron los compuestos en grupos de menor a mayor polaridad, fracción de Hex, de DCM, de AcOEt, y la fracción residual de MeOH:H<sub>2</sub>O (**Figura 3**).



**Figura 3.** Fraccionamiento por el método de Kupchan de *A. scleroderma*

de Mycoplasma MycoAlert® (Lonza, Basilea, Suiza), así como el kit de detección por PCR de Mycoplasma Venor®GeM Advance (Minerva Biolabs, Berlín, Alemania), y así mantenerlas en condiciones adecuadas para el estudio.

### Bioensayo citotóxico

El efecto de las fracciones Kupchan de *A. scleroderma* y *A. globiflora* sobre la proliferación de las cinco líneas celulares de cáncer humano HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D, y WiDr, se determinó utilizando el bioensayo de la sal de tetrazolio 2,3-bis(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5[[fenilamino) carbonil]-2H tetrazol hidróxido (XTT), con el kit de proliferación celular (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Alemania) (Cen-Pacheco *et al.*, 2019; Çankaya *et al.*, 2021). Así, se incubaron  $5.0 \times 10^3$  células en 100  $\mu$ L en el medio de cultivo RPMI-1640 enriquecido con 10% de suero fetal bovino inactivado por calor, en ausencia y en presencia de las fracciones Kupchan a la concentración de 250  $\mu$ g/mL, en placas de microtitulación de fondo plano de 96 pocillos, y tras 72 h de incubación a 37 °C en atmósfera humidificada de aire/CO<sub>2</sub> (19/1) se realizó el ensayo XTT. Las mediciones se **efectuaron** por triplicado, y cada experimento se repitió tres veces. Para cada fracción Kupchan se determinó el porcentaje de inhibición en la proliferación celular con respecto a los controles no tratados.

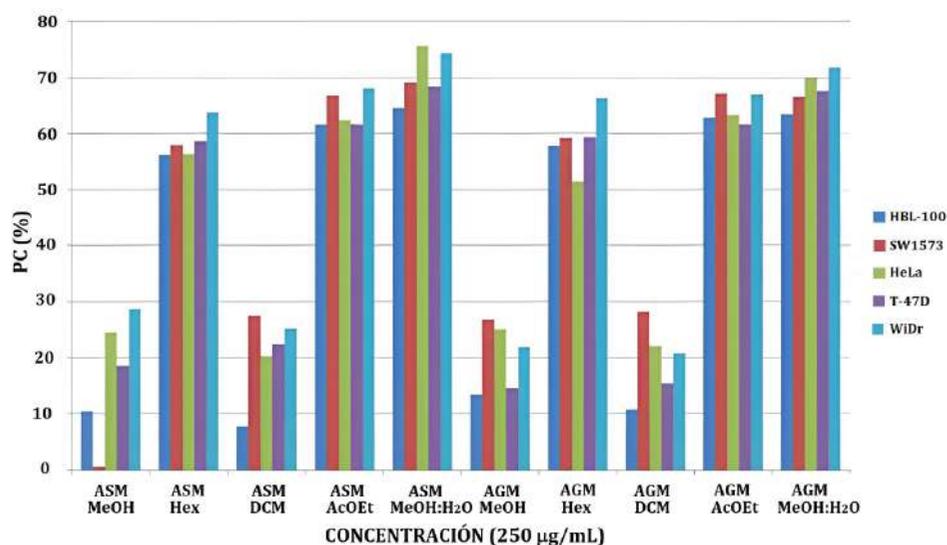
### Purificación de compuestos

La purificación se realizó mediante el uso de diversas técnicas de cromatografía empleando protocolos que incluyeron el método Kupchan, columnas abiertas con resinas de exclusión molecular (SEPHADEX LH-20); **lo anterior permitió** la separación de los compuestos **con base en** su tamaño molecular, cromatografía en columnas por gravedad y de media presión de fase normal (Silica gel) y de fase reversa (RP-18) **lo que nos permitió** separar los compuestos **con base en** la polaridad de **sus** grupos funcionales. Las purificaciones finales se realizaron mediante un equipo de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC en inglés) con un detector de UV. Así, se obtuvieron los compuestos escuaminas C-F (**1-4**) aislados de *A. globiflora* y rolliniastatina 2 (**5**), y bullatacinona (**6**) aislados de *A. scleroderma* (**Figura 1**).

### Resultados

Para explorar el potencial citotóxico de las semillas de *A. scleroderma* y *A. globiflora*, se estableció el efecto de sus fracciones Kupchan: Hex, DCM, AcOEt y MeOH:H<sub>2</sub>O a una concentración de 250  $\mu$ g/mL, sobre la proliferación de cinco líneas celulares de cáncer humano. Los resultados son expresados como porcentaje de crecimiento (PC %) tras 72 h de exposición, aplicando el protocolo del Instituto Nacional del Cáncer de EUA (NCI) (Cen-Pacheco *et al.*, 2019). En

términos generales, los resultados revelaron que los extractos crudos (MeOH) y las fracciones de diclorometano (DCM) mostraron las mejores actividades frente a las cinco líneas celulares (entre 92 y 78% de inhibición del crecimiento) (**Figura 4**). Con base en estos resultados, se realizó un estudio químico de estas fracciones, que permitió el aislamiento de seis compuestos puros: escuaminas C-F (**1-4**) aislados de *A. globiflora*, rolliniastatina 2 (**5**) y bullatacinona (**6**), aislados de *A. scleroderma* (**Figura 1**). Todas las estructuras de estos compuestos fueron establecidas principalmente por técnicas de Resonancia Magnética Nuclear. Los compuestos escuaminas C-F (**1-4**) mostraron una significativa actividad citotóxica contra la línea celular cancerosa DU-145 (cáncer de próstata humano) (Sosa-Rueda *et al.*, 2022), mientras que rolliniastatina 2 (**5**) y bullatacinona (**6**) son dos conocidas acetogeninas con actividad citotóxica contra varias líneas cancerígenas (Rupprecht *et al.*, 1990) (**Figura 5**). Sin embargo, las cantidades aisladas fueron insuficientes para su ensayo contra las líneas celulares HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D y WiDr.



**Figura 4.** Actividad citotóxica de las fracciones Kupchan de *A. scleroderma* y *A. globiflora* frente a cinco líneas cancerígenas humanas.

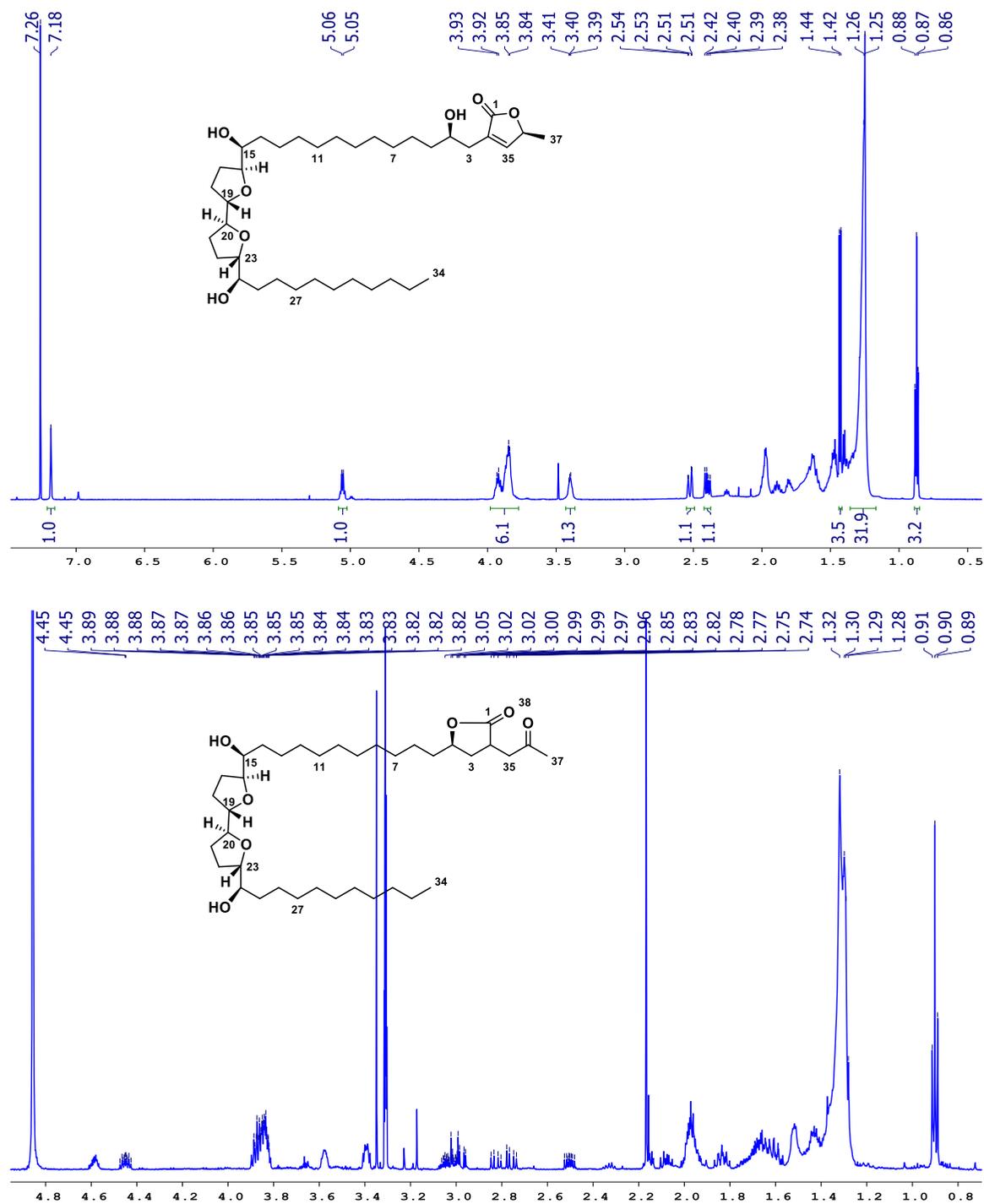


Figura 5. Espectros de RMN 1H de los compuestos rolliniastatina 2 (5) y bullatacinona (6).

## Discusión

El extracto crudo de las semillas de *A. scleroderma* y *A. globiflora* mostró una actividad relevante, **por lo que se fraccionó** utilizando el método de Kupchan. Así, las fracciones de DCM que son de polaridad media, **son** las que mostraron las mejores actividades; por tanto, estos resultados sugieren la presencia de compuestos citotóxicos de polaridad media. Lo anterior es de gran importancia en el estudio etnofarmacológico de estas dos especies, ya que el uso de extractos polares y de baja polaridad de estas plantas, aparentemente diluiría los compuestos activos, generando así una pérdida en la actividad citotóxica. **Lo anterior** es evidente si se considera que la solubilidad es una de las propiedades más importantes en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, ya **que esta última** interviene en la farmacodinámica, farmacocinética y toxicidad de **gran cantidad de** compuestos (Kadela-Tomanek *et al.*, 2021). La actividad citotóxica *in vitro* de las fracciones DCM de *A. scleroderma* y *A. globiflora* posiblemente esté relacionada con la presencia de acetogeninas y/o ciclopéptidos, principales constituyentes químicos de la familia Annonaceae, que **poseen** potentes actividades citotóxicas contra una variedad de líneas celulares (Dahiya & Dahiya *et al.*, 2021). Estos resultados concuerdan con la actividad citotóxica que muestran los ciclopéptidos, escuaminas C-F (**1-4**), contra las líneas celulares DU-145 (cáncer de próstata) y HeLa (carcinoma cervical humano) en el rango de 8–25  $\mu\text{M}$ , **mismas que** aislamos de *A. globiflora* (Sosa-Rueda *et al.*, 2022). Sin embargo, las cantidades aisladas fueron insuficientes

para probarlas en otras líneas celulares. Por otro lado, de la purificación de la fracción de diclorometano de *A. globiflora*, **fue posible** aislar los compuestos puros rollinias-tatina 2 (**5**) y bullatacinona (**6**) (**Figura 1**), compuestos que, **estudios anteriores, han mostrado** su potente actividad citotóxica contra otras líneas celulares (Anaya-Esparza *et al.*, 2021). En este caso, también se aisló poca cantidad de los compuestos y **no fue posible** determinar su actividad citotóxica contra las cinco líneas celulares en las que evaluamos las fracciones Kupchan.

## Conclusiones

Las evaluaciones de las fracciones Kupchan (Hex, DCM, AcOEt y MeOH:H<sub>2</sub>O) de *A. scleroderma* y *A. globiflora* contra cinco líneas celulares de cáncer humano: HBL-100 (células epiteliales de mama, con potencial cancerígeno); HeLa (cáncer cervicouterino); SW1573 (cáncer de pulmón no microcítico); T-47D (células de cáncer de mama), y WiDr (células de cáncer de colon), indican que las fracciones de DCM de estas especies poseen una notable actividad contra las cinco líneas cancerígenas, mientras que todas las demás fracciones Kupchan evaluadas mostraron poca actividad (<50% de inhibición). Por tanto, es evidente que las fracciones activas de estas plantas (*A. globiflora* y *A. scleroderma*) tienen un gran potencial para ser estudiadas **para** aislar compuestos citotóxicos que podrían sentar las bases para **del** desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos. Del estudio de estas plantas, ya se han

aislado seis compuestos con una notable actividad citotóxica contra otras líneas celulares: escuaminas C-F (**1-4**), rolliniastatina 2 (**5**) y bullatacinona (**6**). Desafortunadamente, las cantidades aisladas fueron insuficientes para **su** ensayo contra las cinco líneas cancerígenas utilizadas en este trabajo. En este sentido, se pretende realizar una nueva recolección de *A. scleroderma* y *A. globiflora* y **así** obtener **bastante** material vegetal de partida. **Lo anterior permitiría** aislar cantidades suficientes de los compuestos puros para evaluar y determinar si estas moléculas poseen una selectividad **hacia** alguna de las cinco líneas celulares ensayadas o, por el contrario, tienen una actividad citotóxica de amplio espectro.

## Referencias

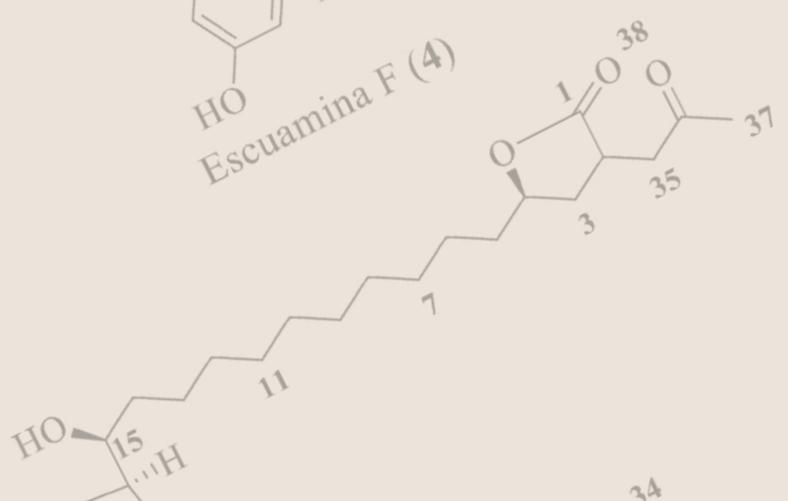
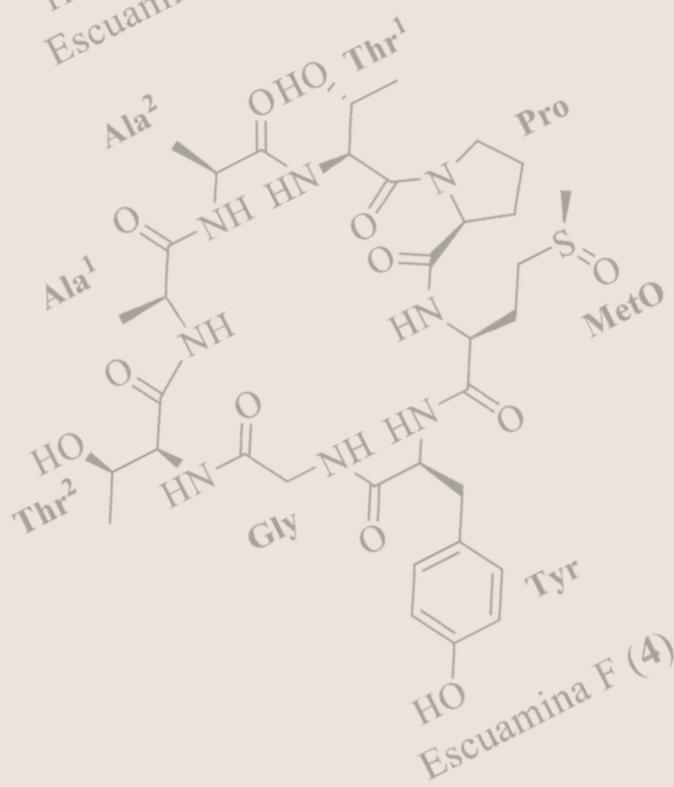
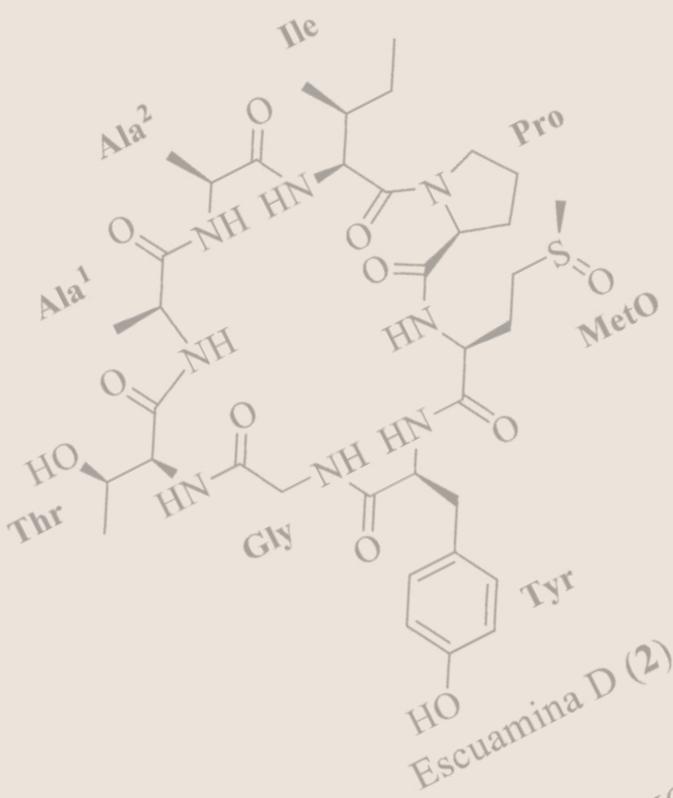
- Alonso-Castro, A. J., Villarreal, M. L., Salazar-Olivo, L. A., Gomez-Sanchez, M., Dominguez, F., Garcia-Carranca, A. (2010). Mexican medicinal plants used for cancer treatment: pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. *Journal of Ethnopharmacology* 133(3), 945-72. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.055>
- Anaya-Esparza, L. M., García-Magaña, M. L., Domínguez-Ávila, J. A., Yahia, E. M., Salazar-López, N. J., González-Aguilar, G. A., Montalvo-González, E. (2020). Annonas: underutilized species as a potential source of bioactive compounds. *Food Research International* 138, 109775. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109775>
- Bye, R., Linares, E., Estrada, E. (1995) Biological diversity of medicinal plants in México. En: Arnason JT, Mata R, Romeo JT. (eds) *Phytochemistry of Medicinal Plants. Recent Advances in Phytochemistry (Proceedings of the Phytochemical Society of North America)* vol 29, Boston, MA. Recuperado de: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1778-2_4)
- Çankaya, N., Yalçın, S., Turan, N. J. (2021). Preparation of poly (MPAE-MA)/halloysite nanocomposites and investigation of antiproliferative activity. *Journal of the Mexican Chemical Society* 65(2), 189-201. Recuperado de: <https://doi.org/10.29356/jmcs.v65i2.1257>

- Cen-Pacheco, F., Valerio-Alfaro, G., Santos-Luna, D., Fernández, J. J. (2019) Sclerin, a new cytotoxic cyclonapeptide from *Annona scleroderma*. *Molecules* 24(3), 554. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/molecules24030554>
- Dahiya, R., Dahiya, S. (2021). Natural bioeffective cyclooligopeptides from plant seeds of *Annona* genus. *European Journal of Medicinal Chemistry* 214, 113221. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113221>
- Eskens, F. A. L. M., Verweij, J. (2000). Clinical studies in the development of new anticancer agents exhibiting growth inhibition in models: facing the challenge of a proper study design. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 34, 83-88. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(00\)00055-x](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(00)00055-x)
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Recuperado de: <https://gco.iarc.fr/today>
- Gonzalez-Angulo, A. M., Morales-Vasquez, F., Hortobagyi, G. N. (2007). Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Experimental Medicine and Biology* 608, 1-22. Recuperado de: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-74039-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-0-387-74039-3_1)
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante 2020. Recuperado de: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020preliminar.pdf>
- Jacobo-Herrera, N. J., Jacobo-Herrera, F. E., Zentella-Dehesa, A., Andrade-Cetto, A., Heinrich, M., Pérez-Plasencia, C. (2015). Medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Ethnopharmacology* 179, 391-402. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.042>
- Kadela-Tomanek, M., Jastrzębska, M., Chrobak, E., Bębenek, E., Boryczka, S. (2021). Chromatographic and computational screening of lipophilicity and pharmacokinetics of newly synthesized betulin-1,4-quinone hybrids. *Processes* 9, 376. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/pr9020376>

- Kupchan, S. M., Tsou, G., Sigel, C. W. (1973). Datiscacin, a novel cytotoxic cucurbitacin 20-acetate from *Datisca glomerata*. *Journal of Organic Chemistry* **38**(7), 1420-1421. Recuperado de: <https://doi.org/10.1021/jo00947a041>
- Menezes, R. P. B., Sessions, Z., Muratov, E., Scotti, L., Scotti, M. T. (2021) Secondary metabolites extracted from Annonaceae and chemotaxonomy study of terpenoids. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **32**(11), 2061-2070. Recuperado de: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210097>
- Newman, D. J., Cragg, G. M. (2016). Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products* **79**(3), 629-661. Recuperado de: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b01055>
- Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE iLibrary). Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020. Recuperado de: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/713d147a-es/index.html?itemId=/content/component/713d147a-es>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Cáncer. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
- Ortiz-Celiseo, A., Valerio-Alfaro, G., Sosa-Rueda, J., López-Fentanes, F. C., Domínguez-Meléndez, V., Cen-Pacheco, F. (2021). Ectyoplasin, a novel cytotoxic cyclic peptide from *Ectyoplasia ferox* sponge. *Natural Product Research* Published online. Recuperado de: <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.1902326>
- Rupprecht, J. K., Hui, Y. H., McLaughlin, J. L. (1990) Annonaceous acetogenins: a review. *Journal of Natural Products* **53**(2), 237-78. Recuperado de: <https://doi.org/10.1021/np50068a001>
- Sociedad Mexicana de Oncología A.C. (SMeO). Prevención y diagnóstico oportuno en cáncer. Recuperado de: [https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC\\_GUIA.pdf](https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC_GUIA.pdf)
- Sosa-Rueda, J., Domínguez-Meléndez, V., Ortiz-Celiseo, A., López-Fentanes, F. C., Cuadrado, C., Fernández, J. J., Hernández-Daranas, A., Cen-Pacheco, F. (2022) Squamins C-F, four cyclopeptides from the seeds of *Annona globiflora*. *Phytochemistry* **194**, 112839. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112839>

Vanwagenen, B. C., Larsen, R., Cardellina II, J. H., Randazzo, D., Lidert, Z. C., Swithenbank, C. (1993). Ulosantoin, a potent insecticide from the sponge *Ulosa ruetzler*. *Journal of Organic Chemistry* 58, 335-337. Recuperado de: <https://doi.org/10.1021/jo00054a013>

Villareal Ortega, M. L. (2008). Plantas contra el cáncer. *Hypatia*. No. 25. Recuperado de: <https://revistahypatia.org/biotecnologia-revista-25.html>



## Portafolio

Compuestos naturales, modelos murinos  
y su aplicación en el estudio del lupus  
eritematoso sistémico

Ramírez-Quintero Rubí<sup>1,2</sup>, Rodríguez-Alba J.C<sup>2</sup>,  
Abrego-Peredo A.A<sup>2</sup>, Gasca-Pérez Eloy<sup>2</sup>,  
Domínguez-Pantoja M<sup>2,3</sup>



## Compuestos naturales, modelos murinos y su aplicación en el estudio del lupus eritematoso sistémico

Ramírez-Quintero Rubí<sup>1,2</sup>, Rodríguez-Alba J.C<sup>2</sup>, Abrego-Peredo A.A<sup>2</sup>, Gasca-Pérez Eloy<sup>2</sup>, Domínguez-Pantoja M<sup>2,3</sup>.

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2022.2.70>

A principios del siglo XX, el médico y bacteriólogo alemán Paul Ehrlich, introdujo el término “*horror autotoxicus*” para describir el proceso por el cual el sistema inmunológico de un individuo ataca y daña tejidos propios (Silverstein, 2001). Actualmente, este tipo de trastornos son conocidos como enfermedades autoinmunes como por ejemplo el Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

### El Lupus Eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad autoinmune, causada por la interacción de factores ambientales y genéticos, que en conjunto producen alteraciones en la función del sistema inmune. El LES afecta a nueve mujeres por cada hombre, debido a la participación de las hormonas sexuales femeninas en el desarrollo y progresión de la enfermedad (Nusbaum et al., 2020). En este trastorno, el inadecuado funcionamiento del sistema inmunológico induce una producción constante de citocinas inflamatorias y la activación prolongada de los linfocitos B, las cuales producen diversos tipos de auto-anticuerpos, es decir, anticuerpos que reconocen y atacan tejidos propios. Entre este tipo de anticuerpos se encuentran los anti-ADNcs, anti-ADNdc, los anticuerpos antinucleares (ANAS), que posteriormente forman complejos inmunes que dañan los tejidos como la piel y los riñones. Desafortunadamente, alrededor del 50% de los pacientes desarrollan una variedad de complicaciones y problemas clínicos como la nefritis, la hipertensión pulmonar, la artritis, entre otros; afectando su calidad de vida. Es por ello, que es de suma importancia el desarrollo de investigación enfocada

Fecha de recepción:

01/12/2022

Fecha de aceptación:

11/01/2023

<sup>1</sup>Estudiante de la Maestría en Ciencias de la Salud, Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana.

<sup>2</sup>Unidad de Citometría de Flujo, Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana.

Autor de correspondencia

marildominguez@uv.mx

Conflicto de intereses: los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses en la realización y/o publicación del presente trabajo.

en la comprensión de las alteraciones en procesos biológicos que favorecen el inicio y progresión del LES así como la búsqueda de nuevas terapias (Figura 1)

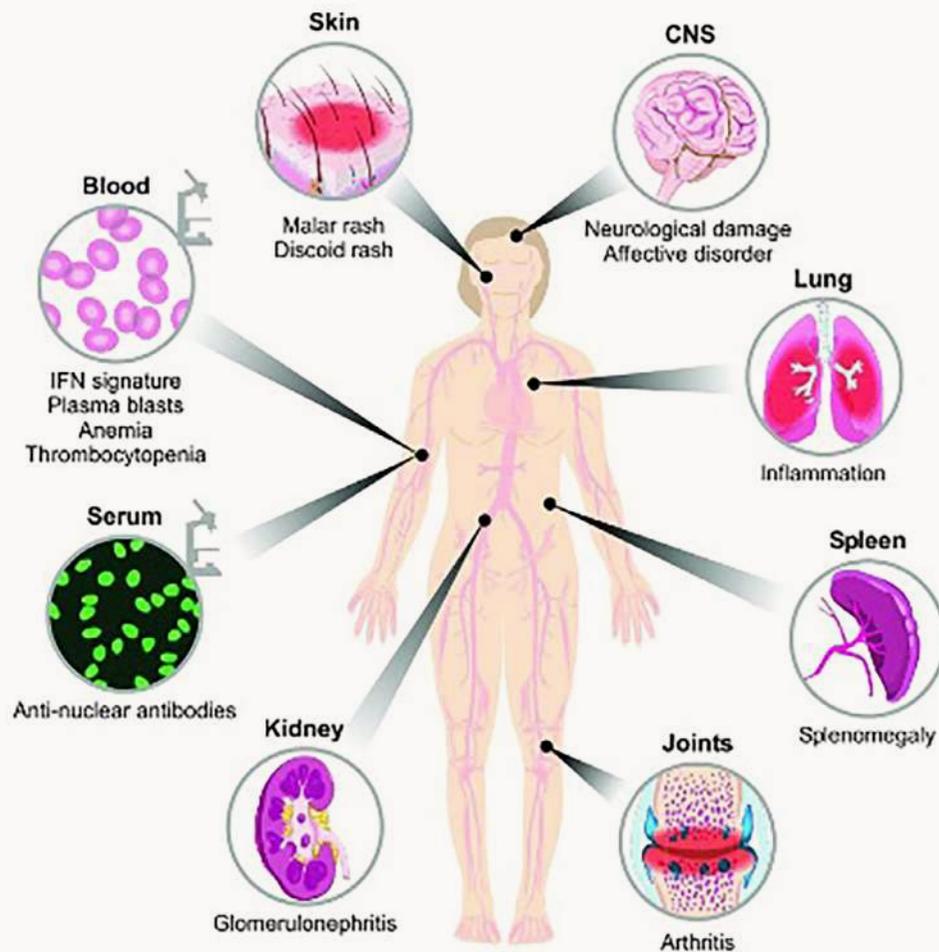


Figura 1

### Los modelos animales ayudan en la investigación del LES

A lo largo de los años, la investigación biomédica ha empleado diversos modelos animales para el estudio de la patogené­sis de distintas enfermedades, así como sus enfoques terapéuticos. El estudio del LES no es la excepción, de tal forma que, en los últimos 50 años, se han creado diferentes modelos murinos (ratones) que desarrollan la enfermedad de manera espontánea, modelos que requieren ser inducidos, algunos modelos modificados genéticamente y humanizados, todos ellos

presentando características fenotípicas y clínicas de la enfermedad (Halkom et al., 2020). Entre todos estos, los modelos espontáneos son los más cercanos a mimificar el curso natural de la enfermedad de manera similar a lo que sucede en los pacientes.

En este sentido, el modelo de la cepa B6.MRL/MpJ-Fas<sup>lpr</sup>/J, es un claro ejemplo de ello. Este modelo fue generado mediante la cruce de cuatro diferentes cepas de ratones (LG un 75%, AKR un 12.6%, C3H un 12.1% y B6 un 0.3%). El resultado de esta cruce, fue una mutación espontánea en el gen codificante para la proteína Fas, que es un receptor importante para la apoptosis de los linfocitos T y B, confiriéndole la propiedad de linfoproliferación, también conocida como *lpr*. A diferencia de otros modelos, los ratones B6.MRL/MpJ-Fas<sup>lpr</sup>/J son capaces de desarrollar un panel completo de autoanticuerpos característicos del lupus en humanos, además presentan manifestaciones clínicas adicionales como la artritis, cerebritis, rash cutáneo y vasculitis (Reilly & Gilkeson, 2002). Otra ventaja de este modelo es que su fenotipo autoinmune comienza entre los tres y cinco meses de edad, por lo que la progresión de la enfermedad es mucho más lenta comparada con otros modelos, permitiendo un seguimiento a largo plazo (Figura 2)

Dentro de la Unidad de Citometría de Flujo (UCF) del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana, alumnos de licenciatura, posgrado e investigadores, se han dedicado al estudio de los aspectos moleculares y celulares del LES, así como de otras enfermedades asociadas con anomalías en la



Figura 2



Figura 3

función y desarrollo del sistema inmunológico como las inmunodeficiencias primarias y el cáncer (Figura 3).

Actualmente, parte de la investigación que se desarrolla en la UCF se ha enfocado al estudio de compuestos naturales con un alto potencial terapéutico principalmente en enfermedades como el LES y el cáncer. El primer estudio de este tipo consistió en evaluar el efecto del flavonoide naringenina, encontrado principalmente en frutos cítricos, sobre el desarrollo del LES, empleando el modelo B6.MRL-Fas<sup>lpr</sup>/J (Abrego-Peredo et al., 2020). De manera más reciente, se comenzó el estudio del efecto del compuesto natural curcumina sobre la respuesta inmune antitumoral. Los resultados derivados de estas investigaciones han sido promisorios, por lo que ahora, estamos interesados en estudiar el efecto de la curcumina en la progresión y desarrollo del LES en el modelo B6.MRL-Fas<sup>lpr</sup>/J.

### La curcumina como posible alternativa terapéutica

La curcumina es un compuesto de la familia de los polifenoles que se encuentra en la raíz de la planta *Curcuma longa*. Desde la antigüedad, algunas civilizaciones asiáticas han empleado la curcumina en el tratamiento de algunas enfermedades por sus propiedades antiinflamatorias (Figura 4). Sin embargo, se desconocen los mecanismos de acción y sí produce efectos adversos. Es por ello que, en las últimas décadas, se ha incrementado la investigación profunda y seria, acerca del potencial terapéutico de la curcumina y otros compuestos naturales. En este sentido,

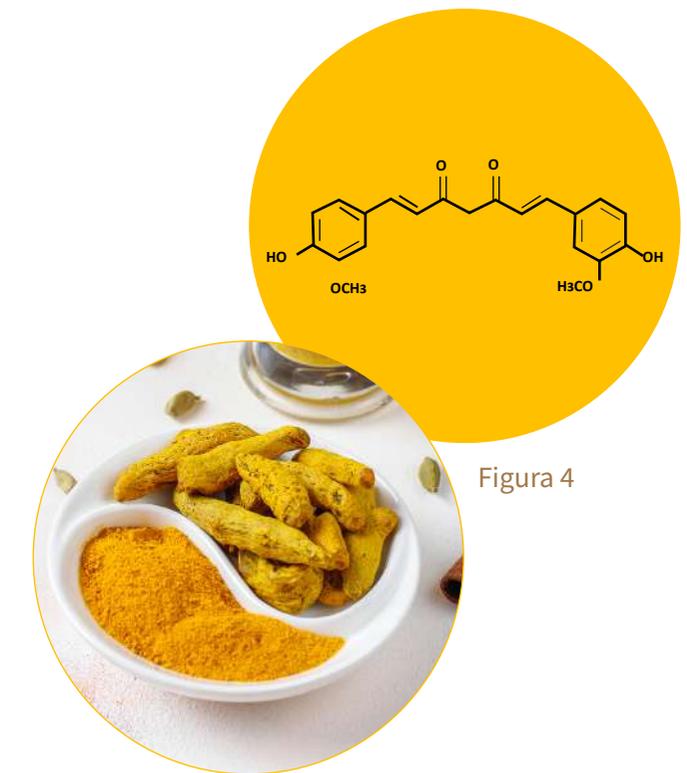


Figura 4

se ha propuesto que la curcumina disminuye algunas manifestaciones de la inflamación crónica en enfermedades autoinmunes, neoplásicas, cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes, etc. Dichos estudios han sido realizados en modelos animales, muestras de pacientes o líneas celulares (Castro et al., 2014; Handono et al., 2015; Srivastava et al., 2011). Sin embargo, aún se desconoce el potencial terapéutico que tiene la curcumina en las manifestaciones del LES, así como los mecanismos celulares y las vías moleculares implicadas.

### Evaluación del potencial terapéutico de la curcumina en el LES

Una vez establecidas dosis efectivas, las vías de administración y los periodos de tratamiento es necesario evaluar las propiedades terapéuticas de la curcumina en modelos murinos de LES. Para ello, la investigación puede apoyarse en un amplio espectro de técnicas como la ELISA, la microscopia de fluorescencia, el cultivo celular y la citometría de flujo, por mencionar algunas. Por ejemplo, la técnica de ELISA (acrónimo del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) nos permite determinar la presencia de los anticuerpos anti-ADNdc presentes en el suero (tanto en pacientes como en modelos animales), los cuales representan uno de los criterios diagnósticos más importantes para el LES. Para poder identificarlos, se emplean dos componentes acoplados: un anticuerpo (el cual se unirá al antígeno) y una enzima (que indicará la unión al antígeno). Para su realización, distintas diluciones del suero se colocan en una placa recubierta con un antígeno que, en este caso, será ADN, y se incuban a temperatura ambiente. Posterior-

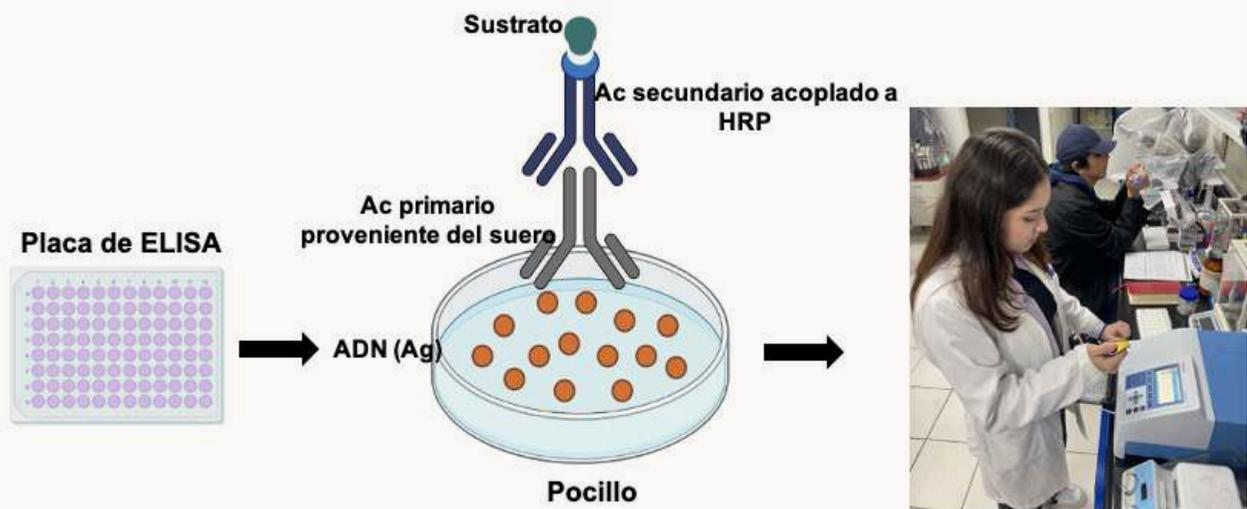


Figura 5

mente, se agrega un anticuerpo secundario acoplado a una enzima, que en presencia de su sustrato específico, generará una reacción de color que permitirá el reconocimiento de los anticuerpos anti-ADNdc, finalmente estas placas son analizadas en un lector de ELISA a 450nm (Figura 5).

Por otra parte, para la detección de las inmunoglobulinas dirigidas en contra de diferentes componentes nucleares y citoplasmáticos, también denominados ANAS, se emplea un ensayo de inmunofluorescencia. Esta técnica cualitativa consiste en la visualización de moléculas a través de la señal que emite una molécula fluorescente, conocida como fluorocromo. Para ello, el suero del sujeto de estudio se incuba en una laminilla que tiene fijadas células Hep-20 (línea celular derivada

del carcinoma humano laríngeo) caracterizadas por tener núcleo y nucleolos grandes, facilitando la visualización de los complejos nucleares. Posteriormente, se agrega e incuba un anticuerpo secundario acoplado a un fluorocromo, lo cual permitirá la visualización de los ANAS a través de un microscopio de fluorescencia (Figura 6).

A diferencia de los métodos descritos previamente, el cultivo celular nos permite aislar, crecer, mantener y reproducir células *in vitro*, es decir, fuera de su entorno natural, en una placa. Lo anterior, permite controlar las condiciones en las que se encuentran las células, a través de factores de crecimiento y nutrientes que tendrán influencia en su crecimiento óptimo manteniendo sus caracte-

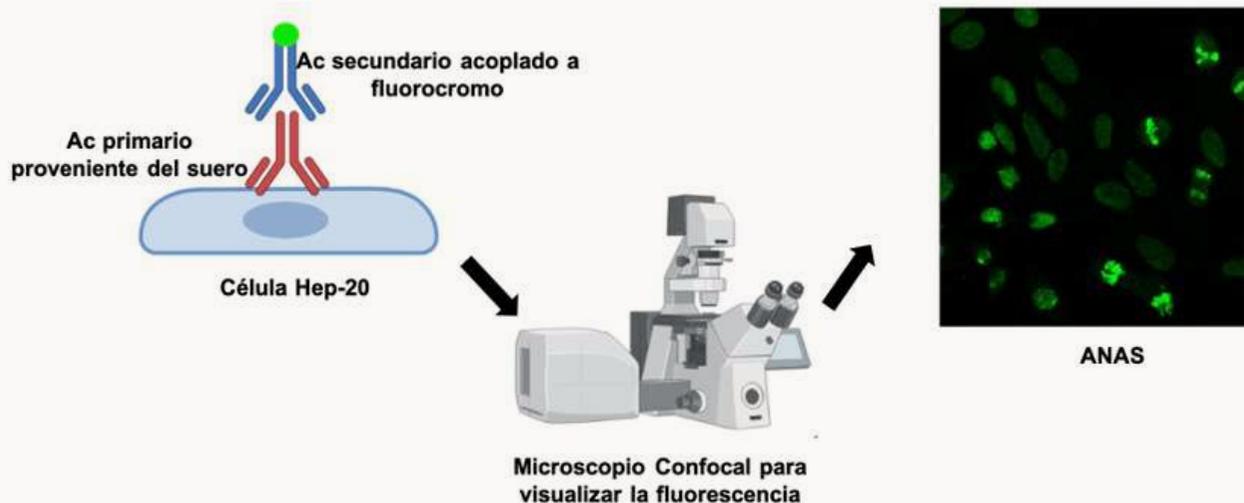
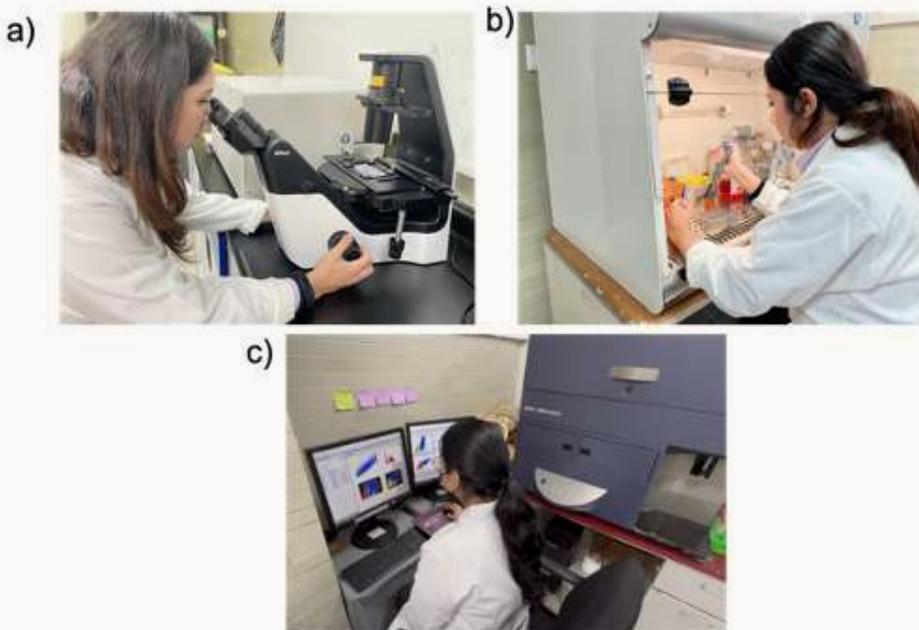


Figura 6

terísticas bioquímicas, genéticas, y fisiológicas. Con esta técnica se puede observar a través del microscopio el comportamiento y algunas características morfológicas de las células del modelo B6.MRL/MpJ-Fas<sup>lpr</sup>/J después de ser tratados con distintas concentraciones de curcumina (Figura 7 a y b).

Por otro lado, la citometría de flujo constituye una herramienta poderosa que permite un análisis multiparamétrico cuantitativo de una gran variedad de características celulares, como el tamaño, la complejidad, así como la expresión de distintas proteínas mediante el uso de anticuerpos monoclonales acoplados a fluorocromos. Las células que se adquieren en el equipo son transportadas en fila india a través de un sistema de fluidos hacia un punto de interrogación: un haz de luz. A su vez, un sistema óptico y otro electrónico digitalizan el comportamiento de cada célula al dispersar el haz de luz y emitir cierta fluorescencia al excitar los fluorocromos por el láser, facilitando la clasificación de poblaciones celulares específicas (Domínguez-Pantoja et al.,2018). Esta herramienta, permite determinar si el tratamiento con curcumina induce cambios en la expresión de ciertas proteínas o en las proporciones de las poblaciones celulares implicadas en el desarrollo del LES (Figura 7 c).

En conjunto, los datos obtenidos a través de todas estas técnicas nos proporcionarán las evidencias veraces acerca del efecto de la curcumina sobre un modelo murino de LES, así como los posibles mecanismos celulares y moleculares implicados. Estos datos permitirán la obtención de productos de alto impacto como son artículos científicos en revistas y foros nacionales e internacionales.



Figuras 7a, 7b y 7c

## Referencias

Abrego-Peredo, A., Romero-Ramírez, H., Espinosa, E., López-Herrera, G., García-García, F., Flores-Muñoz, M., Sandoval-Montes, C., & Rodríguez-Alba, J. C. (2020). Naringenin mitigates autoimmune features in lupus-prone mice by modulation of T-cell subsets and cytokines profile. *PLoS ONE*, *15*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233138>

Castro, C. N., Barcala Tabarozzi, A. E., Winnewisser, J., Gimeno, M. L., Antunica Noguerol, M., Liberman, A. C., Paz, D. A., Dewey, R. A., & Perone, M. J. (2014). Curcumin ameliorates autoimmune diabetes. Evidence in accelerated murine models of type 1 diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*, *177*(1), 149–160. <https://doi.org/10.1111/cei.12322>.

Domínguez-Pantoja M, López-Herrera G, Romero-Ramírez H, Santos-Argumedo L, Chávez-Rueda AK, Hernández-Cueto Á, Flores-Muñoz M, Rodríguez-Alba JC. (2018). CD38 protein deficiency induces autoimmune characteristics and its activation enhances IL-10 production by regulatory B cells. *Scand J Immunol*;87(6):e12664. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12664>.

Halkom, A., Wu, H., & Lu, Q. (2020). Contribution of mouse models in our understanding of lupus. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 39, Issue 4, pp. 174–187). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1742712>

Handono, K., Pratama, M. Z., Endharti, A. T., & Kalim, H. (2015). Treatment of low doses curcumin could modulate Th17/Treg balance specifically on CD4+ T cell cultures of systemic lupus erythematosus patients. *Central European Journal of Immunology*, 40(4), 461–469. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.56970>

Nusbaum, J. S., Mirza, I., Shum, J., Freilich, R. W., Cohen, R. E., Pillinger, M. H., Izmirly, P. M., & Buyon, J. P. (2020). Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, Issue 2, pp. 384–394). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.012>

Reilly, C. M., & Gilkeson, G. S. (2002). *Key Words Lupus Mouse Knock out Autoimmune Use of Genetic Knockouts to Modulate Disease Expression in a Murine Model of Lupus, MRL/lpr Mice.*

Silverstein, A. M. (2001). Autoimmunity versus horror autotoxicus: The struggle for recognition. *Nature*, 2, 279–281.

Srivastava, R. M., Singh, S., Dubey, S. K., Misra, K., & Khar, A. (2011). Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. In *International Immunopharmacology* (Vol. 11, Issue 3, pp. 331–341). <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.014>

# Manejo integral de tricobezoar: Reporte de caso

## *Management of trichobezoar: case report*

Génesis Velázquez Blanco <sup>1,3</sup>, Daniel Victoria Sánchez <sup>2</sup>.

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2022.2.71>

### Introducción

Un bezoar es un conglomerado de material extraño en el tracto digestivo. El tricobezoar es la variante más común (50% de los casos). El 90% de ellos ocurre en el sexo femenino, la mayoría en menores de 30 años; la edad más común oscila entre los 10 y los 20 años. Estos conglomerados son de tamaño variable, mismo que depende del hábito de la tricofagia, del tiempo de evolución, y de la longitud y cantidad de cabello ingerido. En cuanto a la presentación clínica se describe la triada clásica: dolor abdominal (37%), pérdida de peso (38%) y masa abdominal palpable preferentemente epigástrica (70%). Los tricobezoares son resistentes a la disolución enzimática, por lo que requieren manejo endoscópico o quirúrgico. Se asocian a enfermedades mentales como trastornos del espectro de la ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, y discapacidad intelectual.

Este hallazgo quirúrgico es poco reportado. En México se han descrito cuatro casos clínicos, dos de ellos en la Ciudad de México, uno en Culiacán, y el último en Veracruz.

**Caso.** Paciente femenino de 17 años con antecedente psiquiátrico de sintomatología ansiosa que condiciona la práctica de tricofagia desde la infancia. Recibió atención en tercer nivel de atención por parte del servicio de cirugía en donde se realizó extracción quirúrgica. Posteriormente, se solicitó valoración psiquiátrica para complementar su manejo terapéutico. Egreso por mejoría clínica.

Fecha de recepción:

27/04/22

Fecha de aceptación:

05/01/2023

<sup>1</sup> Médico especialista en Cirugía General, jefe de la División de investigación en salud de la UMAE, HEP “Gral de Div. Manuel Ávila Camacho”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla, México.

<sup>2</sup> Médico especialista en Anatomía Patológica, Maestro en Medicina Forense, Adscrito al Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana. Boca del Río Veracruz, México.

<sup>3</sup> Médico especialista en Anatomía Patológica adscrito al departamento de Anatomía Patológica de la UMAE HEP “Gral de Div. Manuel Ávila Camacho”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, Puebla, México.

Conflicto de intereses: los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses en la realización y/o publicación del presente trabajo.

**Discusión.** El reporte de este caso permitió definir la causa del arrancamiento del cabello, así como la comprensión del contexto psicoemocional que rodea a la paciente y los factores estresantes internos que detonan la impulsividad. Constituye el segundo reportado, y el primero con intervención integral en el estado de Veracruz.

**Conclusión.** El manejo terapéutico de un tricobezoar no finaliza con la extracción quirúrgica; es necesario complementar el abordaje clínico con una valoración psiquiátrica que defina la etiología de la tricotilomanía, así como la existencia de alguna comorbilidad.

**Recomendaciones:** Elaborar una historia clínica completa que incluya los antecedentes psiquiátricos, y realizar una exploración física detallada. Colaborar con las especialidades que sean necesarias para integrar un tratamiento adecuado.

Palabras clave: Tricobezoar, Tricotilomanía, Tricofagia, Trastorno psiquiátrico, Masa abdominal.

## Abstract

**Introduction.** A bezoar is a collection of foreign material in the digestive tract. Trichobezoar is the most common variant (50% of cases). They occur predominantly in the female sex (90%) the majority in those under 30 years, most commonly occurring between the ages of 10 and 20. They are of variable size, depending on the rate of occurrence of trichophagia, time of evolution and the length and quantity of ingested hair. Clinical presentation often presents the classic triad:

abdominal pain (37%), weight loss (38%) and palpable abdominal mass, predominantly epigastric (70%). Trichobezoars are resistant to enzymatic dissolution and therefore require endoscopic or surgical management. They are also associated with mental illnesses such as anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and intellectual disability.

This surgical finding is rarely reported. In Mexico, four clinical cases have been described, two of them in Mexico City, one in Culiacán and the last one in Veracruz.

**Case.** A 17-year-old female patient with a psychiatric history of an anxiety symptoms that has developed into an impulse control disease of trichotillomania and trichophagia. She received medical attention at a third level of care institution by the surgery service where surgical extraction was performed. Subsequently, a psychiatric evaluation was requested to complement therapeutic management protocol.

**Discussion.** The report of this case allows us to define the cause of trichotillomania and trichophagia; it also helps us understand the psycho-emotional context that surrounds the patient and the internal stressors that trigger impulsivity. It is the second reported and the first with comprehensive intervention in the state of Veracruz.

**Conclusion.** The therapeutic management of a trichobezoar does not end with surgical removal; it is necessary to complement clinical approach with psychiatric assessment that defines the aetiology of trichotillomania and whether there is any comorbidity.

**Recommendations:** Prepare a complete clinical history, including psychiatric history, and perform a detailed physical examination. Collaborate with other clinical specialties that are necessary to integrate an adequate diagnosis and treatment.

**Keywords:** Trichobezoar, Trichotillomania, Trichophagia, Psychiatric disorder, Abdominal mass.

## INTRODUCCIÓN

Un bezoar es un conglomerado de material extraño en el tracto digestivo y puede ser clasificado de acuerdo con su constituyente primario: cabello (tricobezoar), plantas (fitobezoar), quimiobezoares, lactobezoares (en neonatos), farmacobezoares, etc. Comparten la característica en común de resistir la acción de los jugos digestivos, lo que les permite formar concreciones. (Morales et al., 2010).

El término bezoar se deriva de las palabras badzher del árabe, del turco panzehir, del persa padzhar y del hebreo beluzzar, que significan antiveneno o antídoto, ya que en la antigüedad se les atribuyeron propiedades medicinales, entre las cuales se incluía el tratamiento para la lepra y la peste. Existen registros de bezoares desde los siglos II y III antes de Cristo, pero no fue hasta 1779 que Baudaman publicó el primer caso, y en 1883 Schonborn practicó el primer tratamiento quirúrgico de un tricobezoar. (Pinilla et al., 2016).

El tricobezoar es la variante más común (50%); consiste en una masa de cabello que se ubica dentro del estómago, aunque se han reportado algunos casos que abarcan hasta el intestino. Esta variante se asocia a ciertas enfermedades mentales, como trastornos del espectro de la ansiedad y discapacidad intelectual. Aproximadamente en 30% de los casos se presenta tricofagia y, de éstos, sólo el 1% requiere manejo quirúrgico. (Olivera et al., 2016).

Una forma rara de tricobezoar es el síndrome de Rapunzel, que evoca el famoso cuento de los hermanos Grimm, y que consiste en la presencia de cabello en el intestino delgado, con una gran masa de cabello fija en el estómago como ancla, es decir, una extensión del tricobezoar gástrico hacia duodeno o intestino delgado. (Vázquez et al., 2011)

Los tricobezoares ocurren en 90% de los casos en el sexo femenino, la mayoría en menores de 30 años; la edad más común se ubica entre los 10 y los 20 años. Son de tamaño variable y dependen del hábito de tricofagia, el tiempo de evolución, y la longitud y la cantidad de cabello deglutido. (Olivera et al., 2016).

En cuanto al cuadro clínico, éste incluye la triada clásica: dolor abdominal (37%), pérdida de peso (38%), y masa abdominal palpable, preferentemente epigástrica (70%). Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del bezoar. En el interrogatorio se pueden identificar antecedentes de ingesta de cuerpos extraños, hábito de pica, tricofagia, tricotilomanía y alopecia regional. Respecto a los estudios de imagen, en el ul-

trasonido se obtienen hallazgos que confirman la sospecha diagnóstica. En dicho estudio, en ocasiones se observa una gran masa intraluminal, ecogénica, con sombra acústica que simula una lesión calcificada. Otro examen, como la serie esófago gastroduodenal, puede mostrar una imagen grande, de defecto de llenado, en el que el material baritado se introduce en los intersticios del bezoar produciendo un aspecto característico de moteado o rallado. La tomografía computarizada permite visualizar la masa intragástrica, sus dimensiones y su extensión hacia el intestino delgado. Se llega a observar una imagen hipodensa, heterogénea, intraluminal en la cavidad gástrica o duodenal. Si se introduce contraste oral se visualiza una masa circunscrita de densidad heterogénea que moldea dicha cavidad. (Morales-Fuentes, et al., 2010).

Lo exámenes de laboratorio pueden corroborar la presencia de anemia, hipoproteïnemia y esteatorrea. La endoscopia de tubo digestivo alto confirma la presencia de cuerpo extraño, y permite el diagnóstico de enfermedades predisponentes, así como su extracción. Los tricobezoares son resistentes a la disolución enzimática, por lo que requieren manejo endoscópico o quirúrgico. (Pinilla, et al., 2016)

Durante los últimos años, se han descrito diversas técnicas de extracción endoscópica; éstas suelen ser tediosas, y son necesarias varias sesiones para la extracción total, por lo que la resolución quirúrgica es la mayormente utilizada, sobre todo cuando el tricobezoar es grande y compacto. Para la extracción

completa se llevan a cabo gastrostomías, y pueden ser necesarias enterotomías con su posterior cierre. También se ha practicado la remoción laparoscópica de bezoares obteniendo buenos resultados; sin embargo, no se cuenta con suficiente experiencia en estos procedimientos por la baja incidencia de casos. La mortalidad del tratamiento quirúrgico se reporta en un 5%; la necesidad de reintervención es rara. (Olivera, et al., 2016). La tricotilomanía o alopecia neuromecánica se define como el arrancamiento repetitivo del cabello que provoca zonas de alopecia (Woods, et al., 2006).

La palabra etimológicamente proviene de *thris*, ‘pelo’, ‘tillo’, ‘tirar’, y el sufijo “manía”, que implica importantes alteraciones psicopatológicas (Rodríguez et al., 2008).

El fenómeno de arrancamiento de cabello se ha reconocido desde hace siglos. Se describen manifestaciones clínicas en episodios de la *Biblia*, *La Ilíada* de Homero, y en obras de William Shakespeare. La primera referencia en la literatura médica se atribuye a Hipócrates quien, en su libro *Epidermics*, sugiere que todos los médicos deben examinar si su paciente se arranca el cabello como parte de su exploración general para determinar si alguna enfermedad está presente. En textos médicos modernos apareció el término tricofagia antes de que se hablara del arrancamiento de cabello. La tricotilomanía se encuentra dentro del espectro obsesivo compulsivo (Chamberlain, et al., 2009). Afecta de 0.6% a 1% de la población mundial, más frecuente en mujeres (Papazisis, et al., 2008). Entre los factores biológicos se mencionan

anormalidades en los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico. Por estudios de resonancia magnética se ha observado que en estos pacientes los volúmenes del putamen y del ventrículo izquierdo están disminuidos, mientras que las funciones cerebelosas y parietales se encuentran aumentadas. Los casos más graves de tricotilomanía presentan una actividad disminuida en las regiones frontal y temporal (Chamberlain, et al., 2009).

Características específicas del cabello y de las experiencias emocionales pueden desencadenar un episodio de arrancamiento. Algunos factores físicos que evocan el arrancado pueden ser el color del pelo (gris), su forma (rizado) y su textura (áspero). Los estados afectivos negativos como ansiedad, tensión, soledad, fatiga, culpa, enojo, indecisión o frustración pueden ser detonantes, así como situaciones específicas: leer, estudiar, sentarse en el trabajo o en la escuela, ver televisión, hablar por teléfono, manejar un auto, o encontrarse en el sanitario o en una habitación.

A continuación, se enlistan los criterios diagnósticos de tricotilomanía según el DSM-V.

- Arrancarse el pelo de forma recurrente, lo que da lugar a su pérdida.
- Intentos repetidos de disminuir o dejar de arrancar el pelo.
- Arrancarse el pelo causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- El hecho de arrancarse el pelo o la pérdida

de éste no se puede atribuir a otro padecimiento médico (p. ej., una afección dermatológica).

- El hecho de arrancarse el pelo no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental (p. ej., intentos de mejorar un defecto o imperfección percibida en el aspecto como en el trastorno dismórfico corporal).

El tratamiento ha sido multidimensional, empleando psicofármacos (neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos), así como diversos abordajes psicoterapéuticos (cognitivo-conductual y familiar), con escasa respuesta a todos ellos.

En el Hospital General de México, en 2004, un paciente femenino de 18 años ingresó por oclusión intestinal alta. Tres semanas antes se le había efectuado apendicetomía. Se realizó cirugía, y se identificaron tres tricobezoares ocluyendo el yeyuno, sin evidencia de bezoares gástricos. Éstos fueron extraídos mediante enterotomía. La paciente evolucionó sin complicaciones. En el postoperatorio fue valorada por psiquiatría, y se diagnosticó tricotilomanía. Se inició manejo con antidepresivos y fue egresada cinco días después sin ninguna complicación. (Corona, et al., 2005).

Durante 2006 se describió en el estado de Veracruz, de forma retrospectiva, el caso de un paciente femenino de 14 años con dolor abdominal crónico en epigastrio, tumoración en mismo sitio, náuseas, vómito y saciedad inmediata. A la exploración física se encontró de constitución delgada, palidez, alopecia, y

el abdomen reveló una masa intraabdominal larga y curvilínea bien delimitada que ocupaba el epigastrio e hipocondrio izquierdo. Se realizó laparotomía exploradora a través de una incisión media xifoumbilical, encontrándose todo el estómago ocupado, con exterior de consistencia lisa. La paciente evolucionó en su postoperatorio, sin complicaciones y fue egresada a los siete días. Se le manejó por psiquiatría y psicología del hospital, y se identificó ansiedad desde los seis años de edad, por violencia intrafamiliar y abandono de los padres, misma que se manifestaba a través de tricotilomanía y tricofagia. (Rodríguez, et al., 2006).

En Culiacán, Sinaloa, en el Hospital Civil, se atendió a un paciente femenino de 20 años con dolor en epigastrio, saciedad temprana, náuseas y pérdida de peso. Ante la presencia de descompensación hemodinámica en el servicio de urgencias, se decidió su intervención con laparotomía exploradora, encontrando la presencia de tricobezoar intragástrico. No fue valorada por el servicio de psiquiatría. (López, et al., 2010).

Seis años después, se reporta el caso de un paciente femenino de 11 años, con cuadro clínico de una semana de evolución de dolor abdominal en epigastrio asociado a ausencia de deposiciones y antecedente de cuadro similar dos semanas antes que se resolvió con enema oral; se documentó Tricobezoar de 13 x 5 cm que generaba gran distensión en asas intestinales, y que fue removido por laparotomía con éxito. Durante su hospitalización es valorada por el servicio de psiquiatría, en donde se diagnostica tricofagia y tri-

cotilomanía. La paciente niega acoso escolar en el colegio; refiere que realiza esta práctica por ansiedad al presentarse en público o participar en clase, y manifiesta temor a estar sola y a la oscuridad. Se diagnostica un trastorno de ansiedad y se inicia tratamiento con 8 mg diarios de fluoxetina vía oral, y seguimiento psicoterapéutico con psiquiatría y psicología. (Lina, et al., 2016).

### Caso clínico

Adolescente femenino de 17 años, originaria y residente de la localidad de Etlantepec, del municipio Tlacoluylan, estado de Veracruz; escolaridad secundaria completa, vive en unión libre y se dedica a las labores del hogar. Negó antecedentes heredofamiliares psiquiátricos y personales de importancia.

Inició padecimiento actual a la edad de 8 años, manifestando enojo hacia su hermana embarazada, debido a que a esta última le daban toda la atención. En la escuela primaria presentó fobia social, lo que dificultó la interacción con sus compañeros; durante esa época empezó arrancarse el cabello y a deglutirlo. Mencionó que la separación de sus padres fue la razón principal para no continuar con su formación académica.

A los 14 años, presentó cuadro clínico afectivo caracterizado por anhedonia, tristeza, pérdida de la concentración, hiporexia, hipersomnia, pensamientos de culpa y minusvalía, todo ello acompañado de sintomatología ansiosa, llegando a presentar episodios de pánico tres veces al día.

Después de un noviazgo de dos meses, a la

edad de 15 años, decide empezar a vivir en unión libre con su pareja, quien es 10 años mayor que ella; en esta relación existió violencia física motivada por celos. Durante este vínculo disminuyó la frecuencia de arrancamiento el cabello, y se observó que la compulsión por extirparlo aumentaba bajo situaciones estresantes.

En noviembre de 2020, presentó dolor abdominal generalizado de predominio en epigastrio, acudiendo con facultativo privado, quien solicita ultrasonido abdominal, reportándolo con probable tumoración abdominal.

En marzo de 2021 se añadió plenitud postprandial y exacerbación del dolor abdominal, por lo que acudió al servicio de urgencias del Centro de Alta Especialidad ubicado en la ciudad de Xalapa, Ver., en donde se solicitó interconsulta al servicio de cirugía.

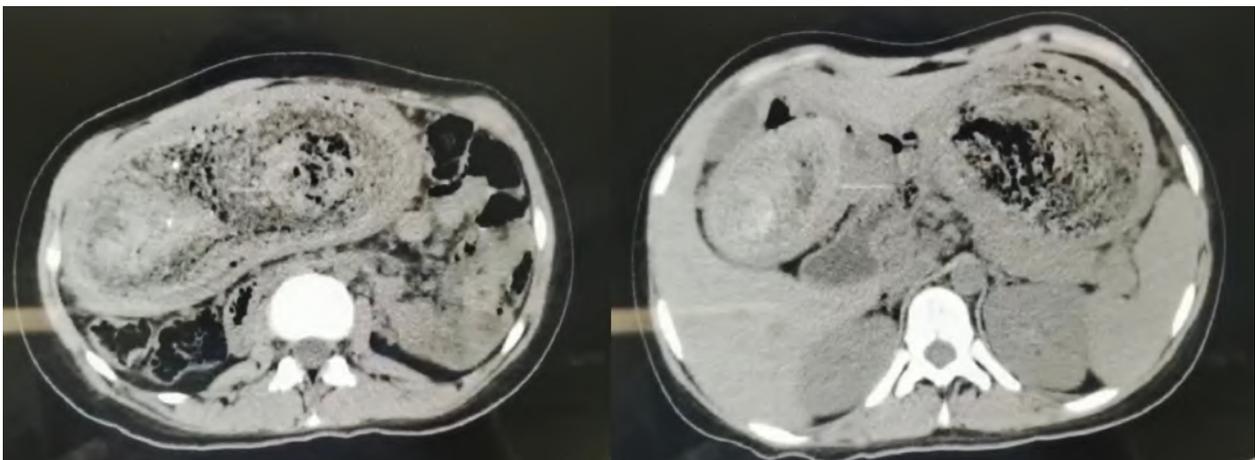
A la valoración se describió a una paciente ectomórfica; neurológicamente íntegra, orientada, con palidez de tegumentos, cuello cilíndrico sin adenopatías, tórax con ampl-

exación y amplexión adecuadas. Abdomen plano, con presencia de masa abdominal epigástrica de aproximadamente 12 cm x 10 cm que se extiende a hipocondrio derecho de consistencia dura, sin datos de irritación peritoneal, hipoperistáltico. Genitales diferidos. Extremidades íntegras, simétricas, eutróficas, sin alteraciones.

Estudios de laboratorio al ingreso: Hemoglobina 10.5g/dl, Hematocrito 35%, Leucocitos  $19.1 \times 10^9/L$ , Neutrófilos 9.2%, Plaquetas  $363 \times 10^9/L$ , TP 11.4 seg, TTP 31.2 seg, INR 1.06%

Se efectuó tomografía simple de abdomen, que evocó cavidad gástrica de tamaño aumentado, a expensas de una imagen ovalada, heterogénea, alterando con áreas concéntricas hipodensas y zonas con densidad, aire en su interior de distribución aleatoria, condicionando aparente obstrucción a este nivel. (Figura 1)

Figura 1.- Tomografía axial computarizada de abdomen que muestra una ocupación gástrica por el tricobezoar.



Se decidió realizar: Laparotomía Exploratoria/Extracción de Tricobezoar/Gastrorrafia Colocación de drenaje y lavado de cavidad / Colocación de Sonda Nasoyeyunal.

**Hallazgos:** Gastromegalia, tricobezoar gigante, con dimensiones desde cardias hasta píloro, con adherencias firmes y laxas. (Figuras 2 y 3).

Ingresa a piso de Cirugía General después de la recuperación anestésica. Se le mantuvo en ayuno durante cinco días con nutrición parenteral total, analgesia intravenosa, y fluidoterapia.

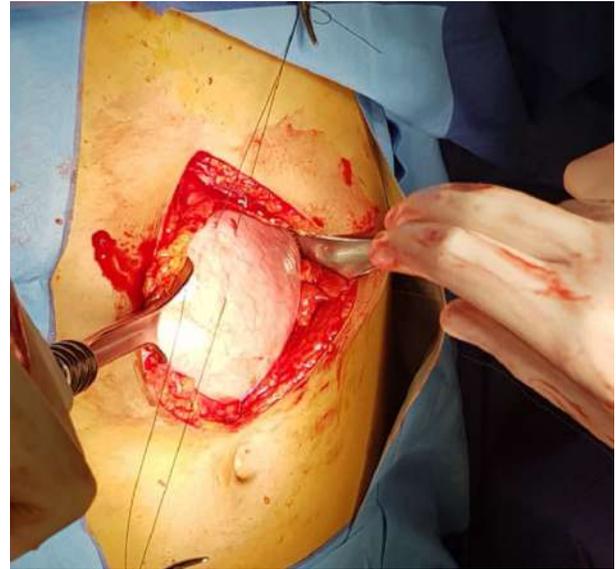


Figura 2.- Abordaje por laparotomía exploradora con incisión media supraumbilical hasta cavidad, en donde se colocan puntos de referencia antes de la apertura gástrica.



Figura 3.- Posteriormente se extrae el tricobezoar en su totalidad, el cual, como se observa, adoptó la forma del estómago.

Se solicitó valoración por parte del servicio de Psiquiatría, mediante interconsulta por telemedicina.

Se elaboró una historia clínica psiquiátrica; durante la entrevista se encontró a paciente femenino de edad aparente mayor a la cronológica, somatotipo ectomorfo, vistiendo indumentaria hospitalaria en regulares condiciones de higiene y aliño. Mantiene la mirada durante la entrevista, cooperadora, alerta, orientada en persona, tiempo, lugar y circunstancia, marcha normal, psicomotricidad sin alteraciones, emite discurso espontáneo con lenguaje coherente, congruente, que llega a metas sin ayuda, volumen normal, sin alteraciones a la sensopercepción, sin ideas delirantes, obsesivas, homicidas o suicidas, con proyección a futuro, afecto eutímico, funciones mentales disminuidas, con nula conciencia de enfermedad.

Se estableció el diagnóstico de F63.3 Tricotilomanía. Se sugirió realizar pruebas psicométricas. Se aplica Mini Mental de Folstein obteniendo una puntuación total de 18, correspondiendo a un deterioro cognitivo entre leve y moderado. También se aplicó test de matrices progresivas de Raven, obteniendo como resultado un cociente intelectual inferior al término medio, por lo que se agrega el diagnóstico de F70.1 Discapacidad intelectual leve. Por último, la herramienta de detección de violencia resultó positiva.

Se decidió la instalación de tratamiento farmacológico con Escitalopram 10 mg/día (ISRS), y se brindó psicoeducación a familiares y paciente sobre la importancia de com-

plementar el manejo con psicoterapia de tipo cognitivo conductual.

### Discusión

El reporte de este caso permitió definir la causa del arrancamiento del cabello; también entender el contexto psicoemocional que rodea a la paciente y los factores estresantes internos que detonan la impulsividad. Este hallazgo quirúrgico es poco reportado. En México se han descrito cuatro casos clínicos, dos de ellos en la Ciudad de México, uno en Culiacán, y el último en Veracruz. Nuestro caso clínico constituye el segundo reportado y el primero con intervención integral en el estado de Veracruz. Todos los pacientes eran de género femenino y su edad oscilaba entre los 11 y los 20 años. Sólo en un caso clínico se omitió la interconsulta a psiquiatría. Estos casos comparten similitud con el cuadro clínico que presentó nuestra paciente (dolor abdominal en epigastrio, saciedad temprana y plenitud posprandial); pero las zonas de alopecia junto con el ultrasonido abdominal fueron indicadores de tricotilomanía y posible tricofagia. Esta sospecha fue corroborada con la tomografía computarizada abdominal.

El manejo terapéutico de elección en este caso fue la laparotomía, aunque se han reportado nuevas técnicas mediante la endoscopia; esta última resulta de difícil ejecución, y se corre el riesgo de no extraer el cuerpo extraño por completo.

La paciente cuenta con limitación intelectual, violencia por parte de su pareja y ansiedad,

lo que exacerbó el cuadro clínico y dificulta la remisión total de la tricotilomanía. Coincide con el ambiente violento y negligente que han vivido los pacientes descritos en la bibliografía citada en los antecedentes.

Se proporcionó tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina en la mayoría de los casos, acompañándose con terapia cognitivo conductual.

Actualmente se desconoce la proporción de casos de tricotilomanía con tricofagia, y se calcula que la mitad de los pacientes presentarán tricobezoares; por ello, es importante identificar este factor de riesgo para prevenir complicaciones.

### **Conclusión**

Este caso evidenció que el manejo terapéutico de un tricobezoar no finaliza con la extracción quirúrgica; es necesario complementar el abordaje clínico con una valoración psiquiátrica que defina la etiología de la tricotilomanía y la posible existencia de alguna comorbilidad. Adicionalmente, resulta de gran importancia la psicoeducación del paciente y de la familia sobre el riesgo de recidiva para prevenir su recurrencia.

### **Recomendaciones**

Durante la elaboración de la historia clínica es importante interrogar sobre los antecedentes psiquiátricos.

-Todas las instituciones de tercer nivel de atención deben contar con un médico especialista en psiquiatría.

-Las pruebas psicométricas ayudan a complementar un diagnóstico psiquiátrico.

-La exploración física completa es obligatoria, sin importar la especialidad médica que valore al paciente para integrar un diagnóstico certero mediante datos clínicos.

-Una vez resuelta la urgencia abdominal, se sugiere seguimiento por parte del servicio de Psiquiatría.

## Referencias bibliográficas

- Abril, L., Olivera, M., Garrido J., (2016), Tricobezoar. Reporte De Caso, *Revista Med*, 24(2), 74-80.
- Chamberlain, S.R., Odlaug, B.L., Boulougouris, V., (2009), Trichotilomania: Neurobiology and treatment, *Neurosci Biobehav Rev*, 33(831), 11.
- Corona, J.F., Sánchez, R., Gracida, N.I., Palomeque, A., Vega, G.R., (2005), Tricobezoar como causa de oclusión intestinal alta. Informe de un caso y revisión de la literatura, *Gac Méd Méx*, 141(5), 417-419.
- Lina, A.A., Olivera, M.P., Garrido, J.R., (2016), Tricobezoar. Reporte de caso, *Revista Med.*, 24 (2), 74-80.
- López, O.A., Ortiz, J.C., Salas, E., Basil, A., Dimas, K.C., (2010), Perforación gástrica por tricobezoar, *Rev Med UAS Nueva Época*, 1(4), 26-31.
- Morales, B., Camacho, U., Coll, F., Vázquez, J.C. (2010), Tricotilomanía, tricobezoar de repetición y síndrome de Rapunzel. Informe de un caso y revisión de la literatura, *Cirugía y Cirujanos*, 78(3), 265-268.
- Papazisis, G., Tzellos, T., Kouvelas, D., (2008), Practice corner: Managing trichotillomania, no need to pull your hair out, *Evid Based Med*, (13) 21.
- Pinilla, R., Vicente, M., González, M., Vicente, A., Pinilla M., (2016). Tricobezoar gástrico, revisión de la bibliografía y reporte de un caso, *Revista Colombiana de Cirugía*, 31(1), 44-49.
- Rodríguez, A., García, M.C., (2008), Tricotilomanía, En *Dermatología psiquiátrica*, Barcelona, Glosa, (47)15.
- Rodríguez, H.M., Schleske, A., (2006), Tricobezoar: Reporte de un caso, *Cirujano General*, 28(2), 113-117.
- Vásquez, S., Montes de Oca, E., Cárdenas O., (2011), Síndrome de Rapunzel: tricobezoar gastroduodenal Caso clínico y revisión de la literatura, *Evid Med Invest Salud*, 4(3), 104-108.
- Woods, D.W., Flessner, C., Franklin, M.E., (2006), Understanding and treating trichotillomania: What we know and what we don't know, *Psychiatr Clin N Am*, 29(487), 14.



# La mSalud como una herramienta para la salud

Rodríguez- Montes OE<sup>1</sup>, Gogeochea-Trejo MC<sup>2</sup>

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2022.2.72>

## Introducción

La salud móvil (mSalud) constituye uno de los términos más buscados en la actualidad en el área de las ciencias de la salud; sin embargo, su definición como herramienta tecnológica interdisciplinaria podría confundirse entre los conceptos de salud electrónica (eSalud), que es en donde que se origina, o de la salud ubicua (uSalud), que utiliza elementos tecnológicos más complejos para lograr la monitorización a través de sensores y dispositivos.

El presente artículo pretende clarificar el concepto y los antecedentes del término mSalud, así como las principales funciones y utilidades que ha originado en los últimos años.

## Antecedentes

Las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) presentaron un gran auge durante la década de 1990 con la llegada de la tecnología a los hogares, por la asequibilidad de sus precios y la portabilidad del hardware y del software con sistemas operativos como Windows, macOS y Linux. Dichas características de las TIC encontraron un crecimiento exponencial con el acceso a Internet, logrando la conectividad, consulta y descarga de datos e interacciones a través de la virtualidad. Lo anterior fue aprovechado gracias a la intersección de la informática médica y los servicios de salud, así como al flujo de información, lo que convirtió su uso no solamente en un desarrollo técnico, sino que transformó a la tecnología en una manera de pensar, una actitud y un compromiso por el pensamiento global en la red, que

Fecha de recepción:

13/06/22

Fecha de aceptación:

23/11/2022

<sup>1</sup> Doctorado en Ciencias de la Salud.

Instituto de Ciencias de la Salud.

Universidad Veracruzana

<sup>2</sup> Investigador. Instituto de Ciencias de

la Salud. Universidad Veracruzana.

Autor de correspondencia:

María del Carmen Gogeochea Trejo

Correo electrónico:

[cgogeochea@uv.mx](mailto:cgogeochea@uv.mx)

Conflicto de intereses: los autores

declaramos no tener ningún tipo de

conflicto de intereses en la realización

y/o publicación del presente trabajo.

desde la perspectiva de los proveedores de servicios de salud permitió mejorar la atención de la salud a nivel local, regional, y en todo el mundo. (Eysenbach, 2001).

Para Suárez y Alonso (2007) una nueva serie de nominativos ha surgido a partir del uso de estas tecnologías:

La aplicación de las TIC en los sectores de la sociedad y de la economía mundial ha generado una serie de términos nuevos como por ejemplo, e-business y e-commerce (negocio y comercio electrónicos), e-government (gobierno electrónico), e-health (salud electrónica), e-learning (enseñanza a distancia), e-inclusion (inclusión social digital o el acceso a las TIC de los colectivos excluidos socialmente), e-skills (habilidades para el uso de las TIC), e-work (teletrabajo), e-mail (correo electrónico), entre otros (p. 18).

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, las TIC representan el conjunto de recursos basados en equipos digitales que procesan información activamente. Algunos de sus objetivos son: coadyuvar en la educación; permitir el intercambio de información; resolver problemas de salud; mejorar referencias y contra referencias en los diferentes niveles de atención; prevención y promoción de la salud, y fungir como aliados estratégicos de la salud pública (OPS, 2016).

A pesar del papel de las TIC, es indiscutible el hecho de que el uso de los teléfonos celu-

lares a través de llamadas, mensajes de texto, programas o aplicaciones (apps) específicos en la atención de la salud y la salud pública, se convierte rápidamente en la vía tecnológica de comunicación por excelencia (Frenk, 2015), e incluso resulta más asequible para gran parte de la población a nivel mundial.

Desde inicios de la década de 2000, la mSalud generó un mercado que ha evolucionado rápidamente, creando una infinidad de herramientas móviles y nuevas tecnologías potencialmente disponibles para los sistemas de salud a nivel mundial, aumentando el interés por el desarrollo de productos. En el periodo de 2007 a 2008, se incrementó el número de publicaciones en el área de la medicina y la tecnología relativas al impacto de las características de teléfonos móviles (mensajes de texto y envío de elementos multimedia), mismos que comenzaron a utilizarse como principal herramienta para intervenciones digitales y, en menor medida, sobre el desarrollo de las aplicaciones para teléfonos inteligentes. Posteriormente, estos estudios fueron desarrollándose como ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios piloto, estudios de caso o estudios transversales para enfermedades tanto agudas como crónicas, aunque estas últimas en mayor medida (Fiordelli et al, 2013).

Un crecimiento exponencial en el uso de teléfonos inteligentes ha saturado el mercado con aplicaciones y sistemas basados en la

web, específicamente diseñados para fines de salud y bienestar, que en su forma más simple presentan la comunicación por voz y mensajes de texto (lo cual resulta una ventaja por su bajo costo); la comunicación de voz de persona a persona, o mediante una respuesta de voz interactiva, así como el empleo de una app, son ejemplos muy simples para entender su uso y evolución, mientras que las principales utilidades de estas últimas son: la orientación sobre el estilo de vida, orientación al paciente, orientación clínica, manejo de la enfermedad, telesalud tradicional, y sistemas de mSalud (Dicianno et al, 2015).

En la actualidad, la mSalud recae en los teléfonos inteligentes, que se pueden conectar a dispositivos externos directamente o a través de tecnología inalámbrica (bluetooth o wifi), permitiendo agregar elementos y funcionalidades a través de software especializado, sensores, o combinación de datos para lograr una monitorización continua (Touati & Tabish, 2013).

El uso de estas herramientas va en aumento, de acuerdo con la Encuesta Nacional sobre Disponibilidad y Uso de las Tecnologías de la Información en los Hogares en México; 91.8% de los usuarios de teléfono celular tiene un equipo inteligente por medio del cual puede hacer uso de las tiendas de descarga de aplicaciones digitales. Adicionalmente, destaca el hecho de que 78.3% de la población urbana es usuaria de los servicios de

Internet, cifra que disminuye a 50.4% en la población rural. Por otra parte, el equipo que más se utiliza para el acceso a Internet es el teléfono inteligente con un 96% sobre otros dispositivos; el grupo que le da mayor uso es el correspondiente al rango de edad de 18 a 24 años, seguido por el grupo de 12 a 17 años, y en tercer lugar el de personas entre los 25 a los 34 años, cuyas principales actividades son comunicarse, buscar información y acceder a redes sociales (INEGI, 2020).

### **Concepto, funciones y utilidades**

El término de mSalud es un nominativo que se utiliza para referirse a la práctica de la medicina y a la salud pública con el apoyo de los dispositivos móviles (Alonso-Arévalo & Mirón-Canelo, 2017). Se trata de un campo emergente y de rápido desarrollo con potencial para desempeñar un papel clave en la asistencia sanitaria al mejorar la calidad y eficiencia como coadyuvantes de los servicios de atención tradicionales (Jovie, 2017).

La salud móvil es un componente de la salud electrónica (OMS, 2019), la cual se ha utilizado para describir una amplia gama de tecnologías digitales y de intervenciones utilizadas por una variedad de sectores del área de la salud (Shaw et al, 2017); la diferencia radica en que la salud móvil proviene de la salud electrónica, tomando sus bases para el uso de Internet y las Tecnologías de la Información y Comunicación, agregando

el empleo de los dispositivos móviles y la operatividad a través de redes de comunicación, internet y software, lo que genera una portabilidad para el uso continuo de esta herramienta.

La utilización de los teléfonos móviles tiene una gran variedad de propósitos en la mSalud como dejar de fumar, la pérdida de peso, dieta y actividad física, adherencia al tratamiento, y manejo de las enfermedades crónicas (Riley et al, 2011); asimismo, se ha demostrado su efectividad en el manejo de la diabetes, en la hipertensión arterial, en la prevención y el tratamiento de infecciones de transmisión sexual (ITS), el incremento de la actividad física y la disminución del sedentarismo, la pérdida de peso y la reducción en el consumo de tabaco o el hábito de fumar (Evans et al, 2012).

En la actualidad, la salud móvil continúa evolucionando y se acompaña de dispositivos tecnológicos que permiten monitorear condiciones de salud, en especial las asociadas al campo de la atención médica (uSalud), un campo emergente de tecnología que utiliza una gran cantidad de sensores y actuadores ambientales en pacientes para monitorear y mejorar su condición física y mental, con pequeños sensores diseñados para obtener información sobre la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, y la temperatura, entre otros indicadores (Brown & Adams, 2007). Ejemplos de este

tipo de tecnología son los relojes inteligentes que comenzaron a popularizarse a partir de 2010, y que cada vez tienen mayor número de funciones como la monitorización de oxigenación, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial, así como el conteo de pasos diarios permitiendo el seguimiento del estado físico y el registro de forma continua de los signos vitales (Silbert, 2015).

Son múltiples los usos que se ha dado a la salud móvil debido a que su aplicabilidad se extiende a diferentes aspectos de la salud. Entre los más comunes se encuentra el desarrollo de apps dirigidas a las principales patologías de la población como la obesidad, el sobrepeso, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, así como al combate del sedentarismo, el consumo de alcohol o tabaco, las recomendaciones nutricionales, recordatorios para la toma de medicamentos, la monitorización de glucosa, etcétera.

Las aplicaciones móviles en salud han crecido enormemente, y han sido desarrolladas para múltiples tópicos en este campo. Sin embargo, existen diversos resultados en relación con sus beneficios, seguridad e idoneidad (Santamaría-Puerto & Hernández-Rincón, 2015) debido a que, en algunas ocasiones, los desarrolladores de los contenidos no tienen formación en el área de ciencias de la salud. No obstante, la salud móvil puede dotar a las personas de herramientas de control, cuidado y prevención que les per-

mitan participar y empoderarse activamente en los elementos relacionados con su salud.

La salud móvil puede ser un coadyuvante para solucionar los problemas de acceso a los servicios sanitarios por parte de la población, debido a que ofrece ventajas sobre los métodos tradicionales del cuidado de la salud, seguimiento médico y tratamiento de enfermedades, ya que la atención médica puede ser suministrada no sólo en las zonas urbanas, sino también en las áreas suburbanas y de difícil acceso (Espinoza-Bautista et al, 2017).

Lo anterior ya ha sido utilizado en cierta medida con el uso de la telemedicina que, a partir de un software especializado, cámaras, internet y plataformas de comunicación en tiempo real, permite la prestación de servicios médicos a distancia en modalidades como la teleconsulta, el telediagnóstico o la telemonitorización. Actualmente se emplea en diversas especialidades clínicas y en numerosos entornos sanitarios, que van desde las aplicaciones móviles centradas en el paciente hasta complejas interacciones entre los médicos como las redes de referencia y contrarreferencia entre los diferentes niveles de atención (Carregal et al, 2020).

El uso de las aplicaciones de mSalud en América Latina tuvo un rápido desarrollo debido a que los teléfonos móviles se han convertido

en instrumentos para el control periódico de pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión arterial, enfermedades endocrinológicas, e inclusive para el seguimiento de pacientes embarazadas con diabetes gestacional y de alto riesgo (Mantilla et al, 2014).

Algunos ejemplos del uso de este tipo de estrategias en proyectos e intervenciones para el manejo de enfermedades crónicas son la app Quit and Return (Hors-Fraile et al, 2018), que se basa en el modelo i-Change para el desarrollo de mensajes motivacionales que pretenden apoyar a los usuarios que quieren dejar de fumar. Otro ejemplo de intervención digital con el objetivo de mejorar la calidad de vida de pacientes y sobrevivientes de cáncer de mama es la desarrollada por Signorelli y colaboradores (2022), cuyos beneficios potenciales permitirán motivar e incentivar a los usuarios obteniendo beneficios y mejoras conductuales durante o después de su tratamiento.

La eficacia de las aplicaciones móviles para control de la diabetes mellitus, uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, en específico la diabetes mellitus tipo 2, fue demostrada en un estudio que reportó la reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) en pacientes con uso rutinario de apps para el manejo de la dia-

betes entre el 0.15% y el 0.19%, con respecto a aquellos que no las utilizaban (Fu et al, 2017). Las intervenciones con el uso de apps dirigidas a grupos poblacionales para el recordatorio de la toma de medicamentos, recomendaciones para el consumo de ciertos alimentos y moderación en la dieta, así como actividades físicas programadas y sugeridas, son elementos que apoyan a los pacientes a tomar un papel mucho más activo para combatir la enfermedad y evitar la aparición de complicaciones; lo anterior no sería posible sin el desarrollo de este tipo de aplicaciones digitales.

De esta manera, existe una gran oportunidad para el uso de las apps para el control y el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, que se ve reportado en los beneficios en la salud de los pacientes intervenidos, lo que se puede constatar a través de las pruebas consideradas como estándares de oro para el control, diagnóstico, estudio de la adherencia terapéutica y de la evolución de la enfermedad, en este caso con la evaluación de indicadores clínicos como la hemoglobina glucosilada y el perfil de lípidos, que constituyen algunos de los indicadores predictivos del apego al tratamiento y control de la patología. Actualmente en China, debido al aumento en la prevalencia de la enfermedad, la cual oscila en el 11% de la población total, existen alrededor de 2012 apps para el manejo de la diabetes, priorizando aspectos como el automanejo, actividades prácticas, recomendaciones, su-

gerencias de especialistas médicos y recordatorios puntuales para la toma de medicamentos (Gong et al, 2020).

En México, el desarrollo de estas aplicaciones y su utilización ha aumentado gradualmente, con proyectos como mSaludUV, un sistema de mensajería móvil creado para promover estilos de vida saludable y explorar la opinión acerca del uso de la app (Cabrera et al, 2014), el proyecto Dulce Digital con el envío de mensajes SMS por 6 meses en población mexicana con la valoración periódica de indicadores clínicos y bioquímicos (Fortmann et al, 2017). Adicionalmente, se encuentran en el mercado digital apps como mySugr, SocialDiabetes, FreeStyle, Accu-Check, My Dose Coach (Ochoa, 2020), y Diabetes Contigo (Bonilla, 2015), esta última desarrollada por la Asociación Mexicana para la Diabetes.

Por otro lado, una de las principales utilidades de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) ha sido el aspecto educativo, que integra en muchas ocasiones la prevención y promoción de la salud, así como el manejo de información, y la educación dirigida a pacientes con determinadas enfermedades. Así, el aprendizaje móvil es una modalidad que puede considerarse un complemento del aprendizaje práctico, innovador y centrado en el uso de dispositivos móviles, con la enseñanza sobre las plataformas digitales y apps en salud; asimismo,

resulta conveniente destacar que el uso de aplicaciones móviles en la educación es cada vez más usual (Cortés-Restrepo, 2020).

El aprendizaje móvil, o m-Learning como también se le conoce, constituye una metodología de enseñanza y aprendizaje que se vale del uso de los teléfonos móviles u otros dispositivos, como son las agendas electrónicas y las tabletas, entre otros, con conectividad a Internet, misma que logra una convergencia de modelos educativos a distancia y/o presenciales para brindar nuevas alternativas de interacción entre los usuarios (Vidal et al, 2015); actualmente estos modelos han tenido gran auge debido a la contingencia sanitaria por la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2.

En Institutos Nacionales como el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) se realizaron las modificaciones necesarias para que durante el periodo de contingencia, y gracias al uso del aprendizaje móvil, se desarrollara e implementara un modelo de capacitación digital masiva para la adquisición de conocimientos teóricos del profesional de la salud sobre COVID-19 con fichas de resumen digitales, videos procedimentales, ponencias digitales, guías de práctica clínica, exámenes online, y un sistema de interconsultas e interacción con los instructores (Domínguez et al, 2021). Por otra parte, en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”

se desarrollaron acciones puntuales como el fortalecimiento de las actividades de educación a distancia a nivel nacional a través del aprovechamiento de las TIC, como parte fundamental de una estrategia transversal para impulsar el uso de las herramientas tecnológicas en materia de enseñanza establecidas en el tercer objetivo prioritario de su Programa Institucional 2020-2024 (Secretaría de Salud, 2020).

Salud móvil como herramienta ante la pandemia por COVID-19

La proliferación de herramientas de salud móvil (mSalud) ante COVID-19 para rastrear las estadísticas de la enfermedad producida por el coronavirus, monitorear los posibles síntomas y reducir los impactos sociales y de salud mental, resulta fundamental a raíz de la pandemia; estas herramientas representan una oportunidad para abordar, explorar, e incidir en esas variables e indicadores de estudio en la población afectada. Son diferentes las aplicaciones de COVID-19 que se han desarrollado para la vigilancia de la salud pública que brindan estadísticas actualizadas sobre la enfermedad, incluida la cantidad de casos nuevos, hospitalizaciones y muertes confirmadas (Camacho-Rivera et al, 2020). Algunas aplicaciones a las cuales aún se puede acceder para monitorizar estas estadísticas son *The Coronavirus App* (desarrollada por la empresa Progressier), *WHO COVID-19 Updates* (app desarrollada por la

Organización Mundial de la Salud) o, en México, la app *COVID-19MX*.

Las aplicaciones antes mencionadas combinan tecnologías como la geolocalización, geoposicionamiento, geofencing, rastreo y registro de contactos a través de bluetooth, que a través de sistemas de información geográfica (SIG) e inteligencia artificial han producido información para las instituciones sanitarias y para la propia sociedad, ayudando así a afrontar de manera más eficiente la crisis sanitaria (Cascón-Katchadourian, 2020).

En Corea del Sur, por ejemplo, se implementó en 2020 y en 2021 una estrategia que obligaba a toda la población y a los visitantes extranjeros a descargar la app “Self-quarantine safety protection”, la cual permitía detectar la ubicación de las personas que se encontraban en cuarentena, y proporcionaba información a cada uno de sus usuarios sobre el número de días que habían permanecido en aislamiento. Del mismo modo, esta herramienta permitía a las personas informar periódicamente de su estado de salud y tener acceso prioritario a teleconsulta por video llamada (Kim, 2020).

En España, se estableció la app digital oficial “Asistencia COVID-19”, descargada por la población de diversas comunidades autónomas para realizar valoración y autodiagnóstico, obtener apoyo con información sobre la enfermedad, y evitar el congestionamiento de los teléfonos de asistencia sanitaria; lo

anterior posibilitó, en gran medida, mantener diferentes rutas de comunicación con la población afectada (Suárez, 2020).

En Nueva York, dado el incremento de casos a finales de 2021, se desarrolló la app “NYC COVID SAFE”, a fin de que los neoyorquinos pudieran mostrar una constancia digital estandarizada que reportaba si se encontraban negativos ante una prueba rápida de COVID-19, y pudieran regresar semanalmente a sus espacios de trabajo (Chang, 2021).

En México, se desarrolló un chatbot a través de la aplicación de WhatsApp denominado “Mándale un Whats a Susana Distancia”, mismo que permitió informar a la población para identificar síntomas de COVID-19, así como orientar acerca de las acciones a realizar en casos sospechosos de la enfermedad. Aun cuando se trataba de un chatbot con respuestas automáticas y actualizadas, el servicio tenía una disponibilidad de 24 horas los siete días de la semana (Guevara, 2022).

En la actualidad, y gracias a la vacunación realizada para evitar la propagación de contagios a nivel mundial, las apps pretenden contener de forma digitalizada y estandarizada los certificados de vacunación y verificarlos a través de la lectura de sus códigos QR, permitiendo que los usuarios puedan mostrarlos en sus dispositivos móviles para poder realizar actividades como el ingreso a restaurantes, conciertos y acceder a vuelos nacionales e internacionales sin hacer

“check-in” en mostrador. Lo anterior puede hacerse solamente con la validez de los certificados de vacunación verificados por apps de confianza como veriFLY (García, 2021), y los certificados COVID que pueden descargarse directamente en la app Wallet o en formato Passbook (Bernal, 2022).

## Conclusiones

La mSalud ha encontrado en el desarrollo tecnológico un aliado fundamental para su crecimiento, desarrollo y expansión. Las intervenciones digitales apoyadas en la mSalud iniciaron con el uso de las funcionalidades que ya tenían los teléfonos celulares como los mensajes de texto o las llamadas telefónicas, pero han evolucionado de acuerdo con el desarrollo de la tecnología a partir de software especializado y del uso de apps que permitan lograr sus objetivos, ya sea que provengan de desarrolladores externos (whatsapp, telegram, signal), o bien a través de la creación de aplicaciones propias para objetivos cada vez más personalizados.

En este artículo se puntualizaron los términos de eSalud, mSalud, y uSalud, que constituyen conceptos asociados con el uso de las TIC; si bien la revisión se centra en la mSalud, es importante destacar que esta es una rama de la eSalud y que actualmente, con el uso de sensores, tecnología de monitorización y otros elementos tecnológicos, se encuentra relacionada con el concepto de uSalud.

Las tecnologías móviles han cambiado, y seguirán cambiando la vida de millones de personas en todo el mundo. Muchos llaman a este cambio una revolución: casi el 90% de la población mundial podría beneficiarse de las oportunidades que representan las tecnologías móviles, y a un costo relativamente bajo. Diversos sectores en países de bajos ingresos ya incorporan las tecnologías móviles en sus procesos comerciales de formas cada vez más sofisticadas como la educación en línea, monitoreo de elecciones, periodismo ciudadano, asistencia y servicios bancarios móviles (OMS, 2019).

No obstante, para lograr la integración de estas tecnologías a los servicios sanitarios, es necesario un esfuerzo conjunto de todos los elementos que intervienen en el ámbito de la salud para generar políticas públicas que lleven a su adopción como práctica regulada y como herramienta para la atención presencial de los prestadores de servicios. Sin embargo, difícilmente éstas tendrán un futuro y desarrollo si no existe el apoyo por parte de los sistemas de salud para integrarlas dentro del área de la prestación de servicios.

El uso de la salud móvil puede resultar un aliado estratégico para la educación, la promoción de la salud, y la mejora en el sistema de referencia – contrarreferencia entre los diferentes niveles de atención a la salud; ello se debe a que el uso de la tecnología móvil tiene impactos reconocidos en la vida diaria, que pueden ser aprovechados para lograr

que el paciente ejerza un papel activo y responsable sobre el manejo de su enfermedad, ya sea ésta de carácter agudo o crónico.

En el mercado digital existe una gran cantidad de aplicaciones para diferentes aspectos de la salud; sin embargo, corresponde no solamente al usuario vigilar la utilidad, la eficacia y la efectividad de dichas herramientas, sino también a los organismos nacionales como la Secretaría de Salud, llevando a cabo una reglamentación adecuada. Corresponde a esta dependencia vigilar el ecosistema digital en México para la clasificación de esos instrumentos, la realización de pruebas de su desempeño, el cumplimiento de los lineamientos generales, y su integración a los sistemas de salud en caso de que cumplan con los objetivos para los que fueron creados. Resulta indispensable comprobar el desempeño, la seguridad y el cumplimiento de los objetivos de las herramientas de mSalud, que se apoyan en diferentes recursos tecnológicos como mensajes de texto (SMS), videollamadas, telemedicina o teleconsulta, servicios de alerta, almacenamiento de datos, y desarrollo de aplicaciones digitales.

### Referencias bibliográficas

- Alonso-Arévalo, J., & Mirón-Canelo, J. (2017). Aplicaciones móviles en salud: potencial, normativa de seguridad y regulación Mobile health applications: potential, regulation and security. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, **28**, 1-13.
- Bernal, D. (2022, junio 23). Ya podemos descargar el Certificado COVID directamente en la app Wallet desde el Ministerio de Sanidad. *Applesfera*. <https://www.applesfera.com/tutoriales/podemos-descargar-certificado-covid-directamente-app-wallet-ministerio-sanidad>
- Bonilla, A. (2015, noviembre 26). Desarrollan app para prevenir salud de personas con diabetes. *México Ciencia y Tecnología*. <http://www.cienciamx.com/index.php/ciencia/salud/4441-desarrollan-app-para-prevenir-salud-de-personas-con-diabetes>

- Brown, I., & Adams, A. A. (2007). The ethical challenges of ubiquitous healthcare. *The International Review of Information Ethics*, **8**, 53–60. <https://doi.org/10.29173/irie98>
- Cabrera Mendoza, N. I., Castro Enriquez, P. P., Demeneghi Marini, V. P., Fernández Luque, L., Morales Romero, J., Sainz Vázquez, L., & Ortiz León, M. C. (2014). mSalUV: un nuevo sistema de mensajería móvil para el control de la diabetes en México. *Rev Panam Salud Publica*, **35**(5/6), 371-7.
- Camacho-Rivera, M., Islam, J. Y., Rivera, A., & Vidot, D. C. (2020). Attitudes toward using COVID-19 mHealth tools among adults with chronic health conditions: Secondary data analysis of the COVID-19 impact survey. *JMIR mHealth and uHealth*, **8**(12), e24693. <https://doi.org/10.2196/24693>
- Carregal R. A., Mayo M. M., & Bustabad S. B. (2020). Telemedicina, una nueva herramienta para la gestión del dolor. Resultados de su implementación en una estructura organizativa de gestión integral (EOXI). *Rev Soc Esp Dolor*, **27**(2), 97-103.
- Cascón-Katchadourian, J. D. (2020). Tecnologías para luchar contra la pandemia Covid-19: geolocalización, rastreo, big data, SIG, inteligencia artificial y privacidad. *Profesional De La Información*, **29**(4). <https://doi.org/10.3145/epi.2020.jul.29>
- Chang, S. (2021, diciembre 8). NYC's COVID SAFE app will soon allow parents to upload photos of children's vaccination cards. *Gothamist*. <https://gothamist.com/news/nycs-covid-safe-app-will-soon-allow-parents-upload-photos-childrens-vaccination-cards>
- Cortés-Restrepo, N. (2020). Apps e-health en los procesos de enseñanza aprendizaje en enfermería. *REDIIS / Revista de Investigación e Innovación en Salud*, **3** 100-111. 10.23850/rediis.v3i3.2980.
- Dicianno, B. E., Parmanto, B., Fairman, A. D., Crytzer, T. M., Yu, D. X., Pramana, G., Coughenour, D., & Petrazzi, A. A. (2015). Perspectives on the evolution of mobile (mHealth) technologies and application to rehabilitation. *Physical Therapy*, **95**(3), 397–405. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130534>

- Domínguez, C.G., Monroy, R.A.L.E., Luna, C.E., Vichi, L.A., Montejo, R.S.J., Bonilla, H.R., Arizpe, V.D., Pherez, F.A., Múzquiez, A.S., Mancilla, O.J.P., Gutiérrez, M.J., Zerón, G.L. (2021). Capacitación masiva digital para la adquisición de conocimientos teóricos sobre COVID-19 en México. *Inv Ed Med*. **10**(37), 50-60. <https://www.medigraphic.com/pdfs/invedumed/iem-2021/iem2137f.pdf>
- Espinoza-Bautista, J., Álvarez-Ballesteros, S., & Romero-Castro, M. (2017) mHealth indispensable para la salud de los mexicanos. *Científica*, **21**(1), 25-34.
- Evans W.D., Abroms L.C., Poropatich R., Nielsen P.E., Wallace J.L. (2012). Mobile health evaluation methods: the Text4baby case study. *J Health Commun* **17**(1), 22-29.
- Eysenbach, G. (2001). What is e-health?. *Journal of medical Internet research*, **3**(2), E20. <https://doi.org/10.2196/jmir.3.2.e20>
- Fiordelli, M., Diviani, N., & Schulz, P. J. (2013). Mapping mHealth research: a decade of evolution. *Journal of Medical Internet Research*, **15**(5), e95. <https://doi.org/10.2196/jmir.2430>
- Fortmann, A. L., Gallo, L. C., Garcia, M. I., Taleb, M., Euyoque, J. A., Clark, T., Skidmore, J., Ruiz, M., Dharkar-Surber, S., Schultz, J., & Philis-Tsimikas, A. (2017). Dulce Digital: An mHealth SMS-based intervention improves glycemic control in Hispanics with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **40**(10), 1349–1355. <https://doi.org/10.2337/dc17-0230>
- Frenk, J. (2015). La salud móvil y los sistemas de salud: determinantes del progreso en la salud global. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, **32**(2), 361-3.
- Fu, H., McMahon, S. K., Gross, C. R., Adam, T. J., & Wyman, J. F. (2017). Usability and clinical efficacy of diabetes mobile applications for adults with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes research and clinical practice*, **131**, 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.016>
- García, V. (2021, marzo 4). VeriFLY, toda la documentación para viajar a EEUU en una app. *Revista Byte TI*. <https://revistabyte.es/actualidad-it/verify-documentacion/>

- Gong, E., Zhang, Z., Jin, X., Liu, Y., Zhong, L., Wu, Y., Zhong, X., Yan, L. L., & Oldenburg, B. (2020). Quality, Functionality, and Features of Chinese Mobile Apps for Diabetes Self-Management: Systematic Search and Evaluation of Mobile Apps. *JMIR Mhealth Uhealth*, 8(4), e14836. DOI: 10.2196/14836
- Guevara, C. (2020, abril 21). Mándale un Whats y chatea con Susana Distancia para saber todo del Covid-19. *El Sol de México*. <https://www.elsoldemexico.com.mx/doble-via/salud/mandale-un-whatsapp-y-chatea-con-susana-distancia-para-saber-todo-del-covid-19-coronavirus-5132541.html>
- Hors-Fraile, S., Malwade, S., Spachos, D., Fernandez-Luque, L., Su, C.-T., Jeng, W.-L., Syed-Abdul, S., Bamidis, P., & Li, Y.-C. J. (2018). A recommender system to quit smoking with mobile motivational messages: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 618. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3000-1>
- INEGI. (2020) Encuesta Nacional sobre Disponibilidad y Uso de Tecnologías de la Información en los Hogares. ENDUTIH. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/OtrTemEcon/ENDUTIH\\_2020.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/OtrTemEcon/ENDUTIH_2020.pdf)
- Jovie, S. (2017) Best Mobile Application Testing Techniques. <https://medium.com/indium-software-blog/best-mobile-testing-techniques-171571623492>
- Kim, M. S. (2020, marzo 6). South Korea is watching quarantined citizens with a smartphone app. *MIT Technology Review*. <https://www.technologyreview.com/2020/03/06/905459/coronavirus-south-korea-smartphone-app-quarantine/>
- Mantilla, M., & Camargo, A. L., & Medina D., B. (2014). Metodología para el desarrollo de aplicaciones móviles. *Revista Tecnura*. 18. 10.14483/udistrital.jour.tecnura.2014.2.a02.
- Ochoa, C. (2020, noviembre 14). Aumenta uso de apps para tratamiento de diabetes en México. *Grupo Milenio*. <https://www.milenio.com/negocios/en-mexico-aumenta-uso-de-apps-para-tratamiento-de-diabetes>

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2019). Who Guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening. Volumen **1**, pp. 124. Ginebra: WHO.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2016). Diabetes. Estados Unidos. Asumiendo el control de la diabetes. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=220&Itemid=40877&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=220&Itemid=40877&lang=es)
- Riley W., Rivera D. E., Atienza A., Nilsen W., Allison S., & Mermelstein R. (2011). Health behavior models in the age of mobile interventions: are our theories up to the task?. *Transi Behav Med.* **1**(1): 53-71.
- Santamaría-Puerto, G., & Hernández-Rincón, E. (2015). Aplicaciones Médicas Móviles: definiciones, beneficios y riesgos. *Salud Uninorte*. Barranquilla (Col.) **31**(3), 599-607.
- Secretaría de Salud (2020). Programa Institucional 2020 - 2024 del instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (p.27). México. [http://www.inprf.gob.mx/transparencia/archivos/inpsiquiatria\\_prog\\_inst\\_2020-2024.pdf](http://www.inprf.gob.mx/transparencia/archivos/inpsiquiatria_prog_inst_2020-2024.pdf)
- Shaw, T., McGregor, D., Brunner, M., Keep, M., Janssen, A., & Barnet, S. (2017). What is eHealth (6)? Development of a Conceptual Model for eHealth: Qualitative Study with Key Informants. *Journal of Medical Internet Research*, 19(10), e324. <https://doi.org/10.2196/jmir.8106>
- Signorelli, G. R., Monteiro-Guerra, F., Rivera-Romero, O., Núñez-Benjuemea, F. J., & Fernández-Luque, L. (2022). Breast cancer physical activity mobile intervention: Early findings from a user experience and acceptability mixed methods study. *JMIR Formative Research*, 6(6), e32354. <https://doi.org/10.2196/32354>
- Silbert, S. (2015, abril 6). What is a smartwatch and what do they do? *Lifewire*. <https://www.lifewire.com/an-introduction-to-smart-watches-3441381>
- Suárez y Alonso, R. (2007). Tecnologías de la Información y la Comunicación. *Introducción a los Sistemas de Información y de Telecomunicación*. Ideaspropias Editorial, España.

- Suarez, J. (2020, mayo 8). Así es Asistencia COVID-19 la APP del Gobierno para la segunda ola. *Moncloa*. <https://www.moncloa.com/2020/05/08/asistencia-covid-19-app-gobierno-151900/>
- Touati F, Tabish R. (2013) U-healthcare system: state-of-the-art review and challenges. *J Med Syst*, 37, 9949.
- Vidal, L., M., Gavilondo, M., X., Rodríguez, D., A., Cuéllar, R., A. (2015) Aprendizaje Móvil. *Educación Médica Superior*, 29(3), 669-679.



**Revista Médica  
de la Universidad  
Veracruzana**

Volumen 2022-2