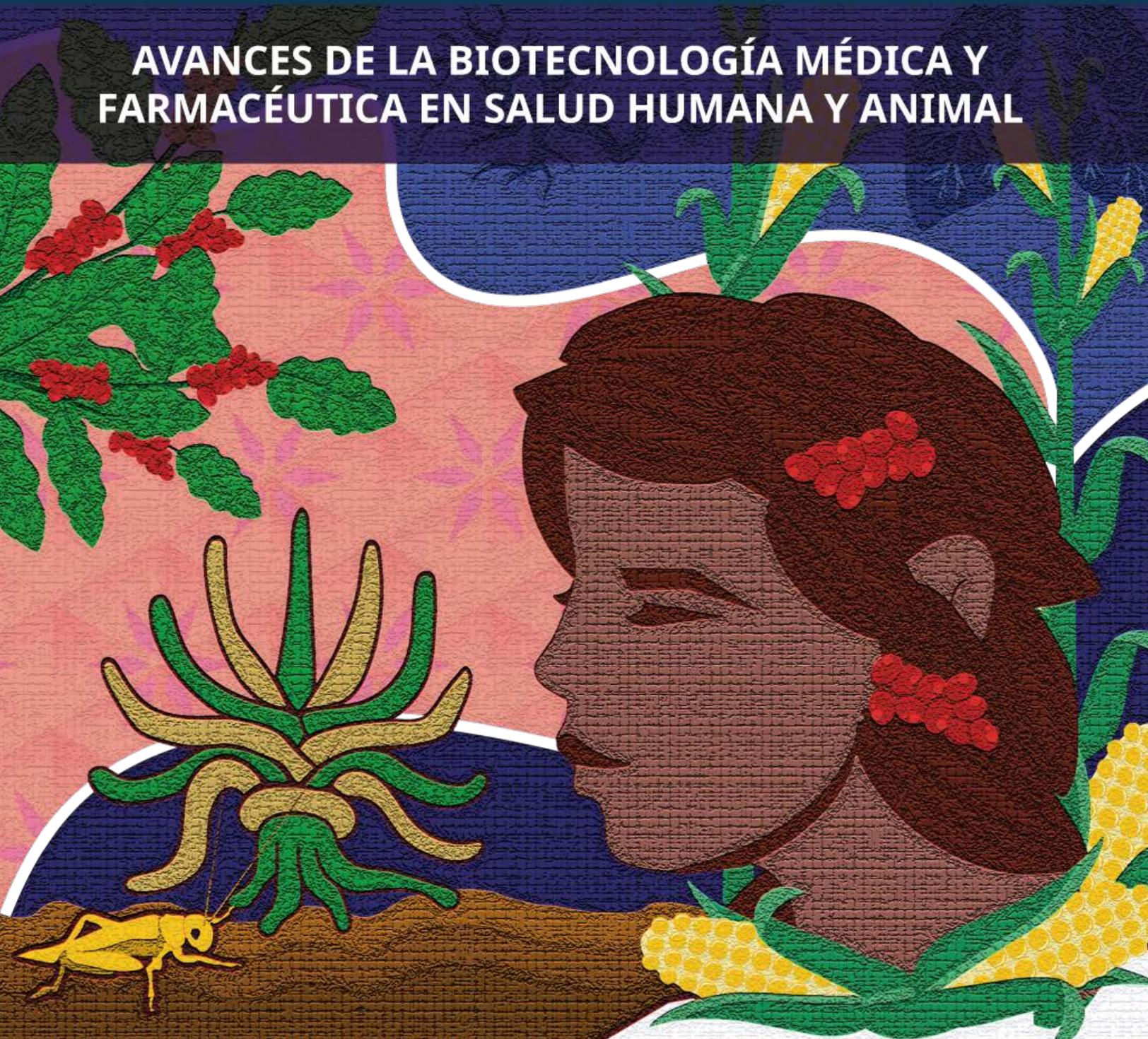


ENFOQUES

TRANSDISCIPLINARIOS: CIENCIA Y SOCIEDAD

AVANCES DE LA BIOTECNOLOGÍA MÉDICA Y
FARMACÉUTICA EN SALUD HUMANA Y ANIMAL





ET ENFOQUES
TRANSDISCIPLINARIOS:
CIENCIA Y SOCIEDAD

ENFOQUES TRANSDISCIPLINARIOS: CIENCIA Y SOCIEDAD, volumen 3, no. 2, julio – diciembre 2025, es una publicación digital semestral editada y difundida por el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A. C. Av. Normalistas 800, Colinas de La Normal, C. P. 44270, Guadalajara, Jal., Tel. (33)3345-5200 ext. 1418 y 2007. <https://revistaenfoques.ciatej.mx/>, revistaenfoques@ciatej.mx. Editores responsables: Dr. Luis Alfonso Mojica Contreras y Dr. Gustavo Adolfo Castillo Herrera. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2024-053011485500-102, ISSN 3061-709X, ambos otorgados por Instituto Nacional del Derecho de Autor. Reponsable de la última actualización de este número: Departamento de Producción y cuidado editorial, Lic. José Enrique Rentería Méndez, Av. Normalistas 800, Colinas de La Normal, C. P. 44270, Guadalajara, Jal., fecha de última modificación, julio de 2025.



DIRECTORIO

DIRECTORA GENERAL DE LA REVISTA

Dra. Lorena Amaya Delgado
lamaya@ciatej.mx

EDITORES EN JEFE

Dr. Luis Alfonso Mojica Contreras
lmojica@ciatej.mx

Dr. Gustavo Adolfo Castillo Herrera
gcastillo@ciatej.mx

EDITORAS COORDINADORAS

Dra. Anne Christine Gschaedler Mathis
agschaedler@ciatej.mx

Dra. Eugenia del Carmen Lugo Cervantes
elugo@ciatej.mx

EDITORES INVITADOS DE NÚMERO ESPECIAL

Dra. Alba Adriana Vallejo Cardona
avallejo@ciatej.mx

Dr. Cristian Alfredo Segura Cerda
csegura@ciatej.mx

Dra. Tanya Amanda Camacho Villegas
tcamacho@ciatej.mx

Dr. Pavel Hayl Lugo Fabres
plugo@ciatej.mx

EDITORES(AS) ASOCIADOS(AS) INTERNOS(AS)

Tecnología Alimentaria

Dra. Judith Esmeralda Urias Silvas
urias@ciatej.mx

Dra. Elba Montserrat Alcázar Valle
ealcazar@ciatej.mx

Tecnología Ambiental

MC. Leonel Hernández Mena
lhernandez@ciatej.mx

Biotechnología Industrial

Dra. Rosa María Camacho Ruíz
rcamacho@ciatej.mx

Biotechnología Vegetal

Dra. Soledad García Morales
smorales@ciatej.mx

Dr. Yair Romero Romero
yromero@ciatej.mx

Biotechnología Médica y Farmacéutica

Dra. Alba Adriana Vallejo
avallejo@ciatej.mx

Unidad De Servicios Analíticos y Metrológicos

(Usam)

M. en C. José de Jesús Díaz Torres
jdiaz@ciatej.mx

Subsede Sureste

Dra. Teresa del Rosario Ayora Talavera
tayora@ciatej.mx

Subsede Noreste

Dr. Kelvin Saldaña Villanueva
ksaldana@ciatej.mx

EDITORES(AS) ASOCIADOS(AS) EXTERNOS(AS)

Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca - Instituto de Investigaciones Sociológicas (IISUABJO)

Dra. Virginia Guadalupe Reyes de la Cruz
vgreyes@iisuabjo.edu.mx

Dr. Manuel Garza Zepeda
mgarza.cat@uabjo.mx

Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas (UNICACH)

Dr. Gilber Vela Gutiérrez
gilber.vela@unicach.mx

Centro de Investigaciones y Estudios Superiores en Antropología Social (CIESAS)

Dra. María Guadalupe Ramírez Rojas
guadalupe.ramirez@ciesas.edu.mx

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD)

Dra. Doris Arianna Leyva Trinidad
doris.leyva@ciad.mx

Universidad de Guadalajara (UDG)

Dr. Efrén Orozco López
lopez_efren@hotmail.com

Dr. David Sánchez Sánchez
mepsdavid@gmail.com

Universidad Autónoma de Guerrero (UAGro)

Dr. Martín Fierro Leyva
martinfierroleyva@yahoo.com.mx

Dra. Teolincacihuatl Romero Rosales
18029@uagro.mx

Tecnológico de Monterrey (Puebla)

Dr. Diego Armando Luna Vital
dieluna@tec.mx

Centro de Investigación en Ciencias de Información Geoespacial, A.C. (GEO)

Dra. Loecelia Ruvalcaba Sánchez
lruvalcaba@centrogeo.edu.mx

Colegio de Postgraduados (COLPOS)

Dr. Arturo Pérez Vázquez
parturo@colpos.mx

DISEÑO EDITORIAL

Producción y cuidado editorial

Lic. José Enrique Rentería Méndez
Lic. Jesús Fuentes González

Ilustración de portada y maquetación

Lic. Nayeli Citlalli Vallarta Díaz
Lic. José Enrique Rentería Méndez

CONTENIDO

9 **Carta editorial**



Desarrollo y procesos científicos y tecnológicos

15 **Residuos líquidos provenientes de las bebidas espirituosas mexicanas: su tratamiento y valorización**

Miguel Angel de la Torre Anguiano, Guillermo Flores Cosío y Lorena Amaya Delgado

43 **Composición y propiedades funcionales de proteínas de legumbres como alternativa para producir tofu**

Lucero Ávalos Flores, Luis Alfonso Mojica Contreras y Judith Esmeralda Urías-Silvas

69 **Vida en la sal: microorganismos halófilos como productores de polisacáridos**

Alejandra Aragón León y Rosa María Camacho Ruiz



Alimentación, salud y medioambiente

81 **Compuestos bioactivos en granos subutilizados de café verde como una ruta para su revalorización**

Blanca Aidéa Albarrán-Contreras, Luis Jorge Coronado Cáceres, Juan Carlos Mateos Díaz y Gustavo Adolfo Castillo Herrera

93 **La milpa, análisis y revalorización de un sistema ancestral para la producción agrícola de alimentos**

Ramón Efrén Espinoza-Sosa, Luis Mojica, Montserrat Alcázar-Valle, Jhony Navat Enríquez-Vara, Jonhatan Contreras, David Sánchez Sánchez y Soledad García-Morales

109 **Efecto de los hidrolizados de proteína de grillo (*Acheta domesticus*) sobre lipasa pancreática y su potencial antioxidante**

Alejandro Dávalos-Vázquez, Oscar Abel Sánchez-Velázquez, Gustavo Castillo-Herrera, Judith Esmeralda Urías-Silvas, Luis Mojica y Lorena Moreno-Vilet



Sociedad y sistemas agroalimentarios

125 **Resiliencia de los productores de café en Pluma Hidalgo, Oaxaca ante la roya: transformando residuos en nuevas oportunidades a través de la ciencia**

Anahí Cárdenas, Luis Mojica, Luis Jorge Coronado-Cáceres, Ever Sánchez Osorio Sánchez Osorio y Gustavo Castillo Herrera

139 **Los pantanos alimentarios, desafío para el acceso equitativo de alimentos en México**

Mayra Karina Solís López, María de Lourdes Flores López

157 **Procesos de resistencia cultural y patrimonialización alimentaria entre los náhuatl de Zongolica, Veracruz**

Irene Sánchez Franco y Yuribia Velázquez Galindo



Avances de la Biotecnología Médica y Farmacéutica en Salud Humana y Animal

Panorama general, contexto sanitario y desafíos estructurales

- 177 **De la Geomedicina al Paisaje Epidemiológico: caso COVID-19 en México**
Luis Alberto Olvera-Vargas, Alba Adriana Vallejo Cardona y Yair Romero-Romero
- 195 **La regulación sanitaria como factor determinante de la dependencia biotecnológica en México**
Cecilia Padierna-Mota, Edgar Záyago-Lau y Cecilia Bañuelos
- 209 **Opinión del enfoque de las redes neuronales artificiales en el cáncer, tendencias tecnológicas y panorama general en México y el mundo**
Alba Adriana Vallejo-Cardona y Rivera-Chávez A

Plataformas emergentes para el diagnóstico de enfermedades

- 223 **El potencial diagnóstico de PRRSV usando proteína N recombinante de virus nativos de México**
Mariana Bereth Minor-Pérez, Sara Elisa Herrera-Rodríguez, Abel Gutiérrez-Ortega, y Zahaed Evangelista-Martínez
- 235 **Desafíos y avances en la detección de la tuberculosis latente en México: poblaciones de riesgo, métodos diagnósticos y nuevas estrategias biotecnológicas**
Tovar-Vázquez Blanca Estela, Lozano-Ordaz Vasti y Segura-Cerda Cristian Alfredo
- 251 **Diseño de inmunoensayos de flujo lateral: alternativas eficientes y económicas para el diagnóstico**
Roberto Olivares Hernández, Tanya A. Camacho Villegas, Pavel H. Lugo Fabres, Rodolfo Hernández Gutierrez, Alejandro Alagón e Hilda Vázquez López

Biotecnología aplicada a la salud humana

- 277 **Formulación vaginal a base de melatonina para el tratamiento de cáncer cervicouterino**
Regina Julieta Delgadillo-Hernández, Zaira Yunuen García-Carvajal, Gregorio Guadalupe Carbajal-Arízaga, José Alfonso Cruz-Ramos, Rodolfo Hernández-Gutiérrez y Moisés Martínez-Velázquez
- 293 **Cribado computacional de *n*-acilamidas como potenciales moduladores del sistema LasR para atenuar la virulencia de *Pseudomonas aeruginosa***
Tonatiu Campos-García, Juan Vázquez-Martínez y Huitziméngari Campos-García
- 311 **El haplotipo de las mil caras y su importancia en el trasplante de órganos**
Elizabeth del Carmen Ruelas-Cinco, Ana Laura Márquez-Aguirre y Edgar Rubén Mendieta-Condado
- 323 **Suplementos dietéticos con actividad ergogénica y sus efectos en personas con diabetes, obesidad e hipertensión**
David Alejandro Curiel-Pedra, Edgar Rubén Mendieta-Condado, Elda Cristina Villaseñor-Tapia, Alejandro Arturo Canales-Aguirre y Ana Laura Márquez-Aguirre

Una Salud: enfoque integrado humano-animal

- 343 **Tuberculosis humana, bovina y zoonótica en México: un desafío para la salud pública y la ganadería desde el enfoque Una Salud**
Susana Flores-Villalva, Eric Iván Barajas-Rico y Cristian Alfredo Segura-Cerda



CARTA EDITORIAL

Sean bienvenidas y bienvenidos a Enfoques Transdisciplinarios: Ciencia y Sociedad, la revista digital del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ). Enfoques Transdisciplinarios: Ciencia y Sociedad se plantea como un instrumento de análisis y discusión inter y transdisciplinario sobre los sistemas agroalimentarios, salud, medio ambiente, tecnología y ciencias sociales.

Este número cuenta con las secciones tradicionales de nuestra revista que incluyen Desarrollo y procesos científicos y tecnológicos, Alimentación, salud y medioambiente y Sociedad y sistemas agroalimentarios, además de una edición especial dedicada a los Avances de la Biotecnología Médica y Farmacéutica en Salud Humana y Animal, construido desde una mirada plural e integradora, con artículos que abordan desde perspectivas científicas, tecnológicas, sociales y culturales, los desafíos y oportunidades emergentes en torno a la salud, la alimentación, el medioambiente y los sistemas agroalimentarios.

En la sección Desarrollo y procesos científicos y tecnológicos, se exploran innovaciones relevantes con un fuerte enfoque en la sostenibilidad y el aprovechamiento de recursos. El artículo “Residuos líquidos provenientes de las bebidas espirituosas mexicanas: su tratamiento y valorización” propone soluciones biotecnológicas para la gestión de residuos industriales, ofreciendo alternativas con potencial económico y ecológico. Por otro lado, “Más allá del tofu: ingredientes alternativos para mejorar el potencial nutricional y funcional” nos adentra en la investigación de nuevas fuentes proteicas que responden tanto a las exigencias nutricionales contemporáneas como a la necesidad de diversificación alimentaria. Por último, la sección cierra con “Vida en la sal: microorganismos halófilos como productores de polisacáridos” donde se aborda cómo ciertos microorganismos adaptados a ambientes con alta salinidad (llamado halófilos) no solo sobreviven, sino que utilizan esa condición extrema para sintetizar polisacáridos.

En Alimentación, salud y medioambiente, los artículos presentados reflejan el interés creciente por la interrelación entre dietas sostenibles, compuestos funcionales y el respeto por la biodiversidad. “Conociendo los compuestos bioactivos en granos subutilizados de café verde como una ruta para su revalorización” expone el potencial de estos subproductos como fuente de salud y valor agregado. “La milpa, análisis y revalorización de un sistema ancestral para la producción agrícola de alimentos”, rescata un sistema agroecológico clave para la soberanía alimentaria, y “Efecto de los hidrolizados de proteína de grillo (*Acheta domesticus*) sobre inflamación y estrés oxidativo” nos introduce al prometedor campo de las proteínas alternativas en contextos biomédicos.

Finalmente, en la sección Sociedad y sistemas agroalimentarios, se pone de relieve la dimensión social, política y cultural de la producción y acceso a los alimentos. “Resiliencia de los productores de café en Pluma Hidalgo, Oaxaca ante la roya: transformando residuos en nuevas oportunidades a través de la ciencia” muestra un ejemplo de innovación desde la adversidad, con un enfoque colaborativo. “Los pantanos alimentarios, desafío para el acceso equitativo de alimentos en México” plantea una discusión urgente sobre desigualdad alimentaria en contextos urbanos, y “Procesos de resistencia cultural y patrimonialización alimentaria entre los náhuatl de Zongolica, Veracruz” visibiliza la defensa activa de saberes y prácticas tradicionales frente a la homogenización cultural.

En su conjunto, los artículos aquí reunidos evidencian el valor de la transdisciplina para abordar fenómenos complejos y urgentes. Con enfoques que cruzan la biotecnología, la ecología, la nutrición, la antropología y la economía, este número especial aspira a ser una plataforma para el diálogo entre ciencia y sociedad, donde el conocimiento académico se ponga al servicio del bienestar humano y del respeto por los sistemas naturales y culturales que lo sostienen.

Este Número Especial reúne una valiosa colección de trabajos científicos orientados a explorar y divulgar los desarrollos recientes que, desde la ciencia básica, incluyendo la ciencia aplicada y hasta los estudios clínicos, están modelando nuevas rutas para el bienestar humano y animal en nuestro país.

Seguros de que México es un país a la vanguardia en la atención de problemas de salud usando el enfoque biotecnológico, hemos encontrado tras este llamado a publicar un rico acervo en el nivel de discusión, con un nivel altamente propositivo e integrativo de diferentes voces del sector, que resultan en una riqueza no solo intelectual, sino de propositiva en el presente y en el futuro para la atención de los retos de salud de nuestro país.

Los artículos aquí reunidos responden a un llamado amplio a la comunidad científica mexicana a compartir investigaciones, innovaciones y propuestas aplicadas a la salud humana y animal, a través de las distintas áreas de la biotecnología médica y farmacéutica. El espectro temático de esta edición abarca desde el diseño de vacunas e inmunomoduladores hasta el desarrollo de terapias con moléculas sintéticas o naturales, la validación de pruebas de diagnóstico molecular, entre otras estrategias.

En particular, los artículos que conforman este número especial exploran asuntos urgentes y de impacto transversal: el análisis de paisajes epidemiológicos a partir del caso COVID-19; propuestas terapéuticas innovadoras frente al cáncer cervicouterino; nuevas aproximaciones diagnósticas para enfermedades como la tuberculosis y el PRRSV; reflexiones sobre inteligencia artificial en oncología; y un acercamiento a los desafíos estructurales del sistema de regulación sanitaria en México, entre otros.

También se incluyen contribuciones que amplían la perspectiva hacia un enfoque Una Salud, reconociendo la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental, tal como lo muestran los trabajos sobre tuberculosis zoonótica o enfermedades virales porcinas, que tienen un profundo impacto en la salud pública y la productividad ganadera nacional.

Agradecemos profundamente a todas y todos los autores que respondieron a esta convocatoria con propuestas de calidad, así como al equipo editorial, dictaminadores y asesores científicos que hicieron posible este número . Nos complace ver reflejado, en cada una de estas contribuciones, un compromiso compartido por generar conocimiento útil, innovador y socialmente pertinente.

Invitamos a nuestras lectoras y lectores a recorrer este número especial con una mirada crítica y constructiva, seguros de que sus contenidos promoverán el diálogo entre disciplinas, impulsarán la apropiación social del conocimiento y enriquecerán los debates sobre el futuro biotecnológico del país.

Dra. Alba Adriana Vallejo Cardona
Dr. Cristian Alfredo Segura Cerda
Dra. Tanya Amanda Camacho Villegas
Dr. Pavel Hayl Lugo Fabres
Editores Invitados





DESARROLLO Y PROCESOS CIENTÍFICOS Y TECNOLÓGICOS





Residuos líquidos provenientes de las bebidas espirituosas mexicanas: su tratamiento y valorización

Liquid waste from mexican spirits: its treatment and valorization

Miguel Ángel de la Torre Anguiano¹, Guillermo Flores Cosío¹, y Lorena Amaya Delgado^{1*}

¹*Biotecnología Industrial, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco. Camino Arenero 1227, El Bajío, Zapopan, Jal., México 45019.*

*Autor de correspondencia: Lorena Amaya Delgado, lamaya@ciatej.mx

Palabras clave:

economía circular, agave, vinaza, tequila, bioproceso

Keywords:

circular economy, agave, vinasse, tequila, bioprocess

Resumen

La demanda de bebidas destiladas mexicanas (tequila y mezcal) se ha incrementado y seguirá en aumento a nivel nacional y mundial. Esto es preocupante, ya que por cada litro de destilado elaborado se producen, en promedio, 12 litros de residuos líquidos (vinazas). La descarga de estos residuos a cuerpos de agua o tierras de cultivo representa un enorme riesgo ambiental. Por ejemplo, 1 litro de vinaza puede llegar a contaminar 20 litros de agua. En los últimos años se ha planteado el tratamiento de vinazas desde un punto de vista de economía circular, ya que es una estrategia que puede mitigar contaminantes obteniendo productos valiosos como el hidrógeno, biogás, proteína unicelular, enzimas y distintos productos que pueden representar una ganancia más para las destilerías. Esta revisión se enfoca en resumir y analizar las diferentes tecnologías publicadas hipotetizando la mejor reducción de contaminantes en las vinazas con ganancias implícitas.

Abstract

The demand for Mexican distilled beverages (tequila and mezcal) has increased and will continue to grow both nationally and globally. This is concerning because, for each liter of distilled product produced, an average of 12 liters of liquid waste (vinasse) are generated. The discharge of these residues into bodies of water or agricultural land causes a significant environmental risk; for example, one liter of vinasse can contaminate up to 20 liters of water. In recent years, vinasse treatment has been approached from a circular economy perspective, as it is a strategy that can mitigate pollutants while generating valuable products such as hydrogen, biogas, single-cell protein, enzymes, and others byproducts that could provide additional economic income for distilleries revenue for distilleries. This review focuses on summarizing and analyzing different published technologies, hypothesizing the best reduction of contaminants in vinasse with implicit economic benefits.

Recibido: 30 de abril 2025

Revisado: 06 de junio 2025

Aceptado: 13 de junio 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

A nivel global, el consumo de bebidas espirituosas ha ido aumentando por factores como la globalización y la evolución de los hábitos de consumo. Esto significa que a mayor elaboración de bebidas también se incrementa la producción de residuos industriales difíciles de tratar, amenazando al ambiente a un paso alarmante. A manera de conceptualización, por 1 litro de tequila o mezcal se generan 12 litros de vinazas (López-López et al., 2010), resultando en una evidente y muy significativa huella de carbono por parte de las destilerías de diferentes bebidas. En años recientes se han apoyado muchas iniciativas con la meta de reducir, reusar y reciclar los residuos industriales para desarrollar una industrialización más amigable con el medio ambiente. La gran ola del interés colectivo de disminuir el daño que provocamos al planeta ha puesto en tendencia a ciertos modelos de economía circular donde se busca aprovechar los residuos para la fabricación de productos que representen una ganancia dentro del tratamiento de los desechos industriales. Por el momento la industria de los destilados está creciendo a marchas aceleradas haciéndose cada vez más difícil el tratar apropiadamente las vinazas, por lo cual ya no basta con clasificar y tratar los desechos industriales; sino que es imperativo que se reincorporen a alguna cadena de producción para generar algún producto con valor económico suficiente para solventar el gasto por procesamiento. Sin embargo, actualmente si no se procesan correctamente los residuos orgánicos industriales, representan un gasto por el simple hecho de resguardarlos, lo que deriva en malas prácticas de disposición. Es por ello que el concepto de economía circular se basa en la idea de aprovechar los residuos de forma inteligente para que se logren manejar de la mejor manera, al mismo tiempo que se lucra con los productos obtenidos (Corvellec et al., 2022). Toda la lógica detrás del concepto de economía circular es poder obtener una ganancia extra dentro de la misma industria que produce los residuos, con la finalidad que represente una inversión antes que un gasto. Existen diversas publicaciones relacionadas con el tratamiento de vinazas pertenecientes de diferentes industrias, pero solo unas pocas se han reportado a una escala industrial (Díaz-Vázquez et al., 2022).

Dentro de la industria de los destilados existen dos grandes categorías de desechos generados: los sólidos y los líquidos, que dentro de la elaboración de tequila son conocidos como bagazo y vinaza, respectivamente. El bagazo se produce una vez que la materia prima, en este caso el agave, es cocido, molido y exprimido dejando únicamente las fibras rígidas para la obtención de jugo de agave cocido. Para extraer jugo de agave crudo se tritura, desgarran, se recolectan los lixiviados y prensan el bagazo para su fácil manejo dejando fibras más agotadas que las del agave cocido. La vinaza en todos los destilados es prácticamente el efluente del proceso de destilado de algún fermento con la finalidad de capturar la mayor cantidad de alcohol etílico posible.



En el caso del tequila, es necesario hacer dos destilaciones separadas. La primera llamada “destrozamiento”; y la segunda, “rectificación”, con la finalidad de separar la mayor cantidad de alcoholes que contiene la fermentación obteniéndose el “ordinario”. Para un producto del destrozamiento oscila de los 20 a 30% de etanol, el cual posee todos alcoholes más volátiles producidos durante la fermentación que están mezclados y se pueden separar incluso por arrastre de vapor. Se les llaman “cabezas o puntas” para los alcoholes superiores, el “corazón” para el etanol y las “colas” para el metanol. Dentro de este proceso es donde formalmente se producen las vinazas, siendo todo el resto del fermento que no es volátil. Para la segunda destilación se toma el ordinario producido y se realiza una destilación en alambique, la cual se denomina “rectificación”, con la meta de separar las cabezas (alcoholes superiores) y colas (metanol en su mayoría) del corazón (etanol o alcohol etílico) que no se volatilizaron en el destrozamiento para así obtener el tequila como producto final que después es diluido a 55 - 35% v/v de alcohol para su posterior envasado (Cedeño, 1995). Durante la rectificación se genera otro desecho conocido como flemazas, las cuales son indiscriminadamente fusionadas y desechadas con las vinazas (Iñiguez, 2010).

Dentro de los retos que se presentan para el tratamiento de vinazas, el más difícil es el de poder homogenizar y sistematizar el tratamiento, ya que cada lote creado de vinazas posee diferentes niveles de pH de entre 3.0 – 5.0, diferente cantidad de sólidos e incluso diferentes niveles de DBO y DQO (demanda biológica y química de oxígeno respectivamente) que oscilan entre los 10,000 y 60,000 mg/L obstaculizando la estandarización de una única forma de tratar las vinazas (Robles-González et al., 2012). La mayor concentración de DQO dificulta las interacciones aerobias para bacterias y levaduras, al igual que un pH bajo puede actuar de manera inhibitoria en el metabolismo celular. (Calderón et al., 2025). Dentro de los tratamientos y pretratamientos más comunes y recurrentes está la fermentación oscura o digestión anaerobia, la cual ocurre dentro de un biodigestor para producir metano, el cual puede ser utilizado como biogás y otras opciones de bioenergías (Díaz-Cruces et al., 2020). Por otro lado, algunos experimentos han demostrado la utilidad de las vinazas como medios de cultivo para ciertos organismos eucariontes (levaduras y hongos) (Díaz-Vázquez et al., 2022). Al ser la vinaza un residuo orgánico, se puede aprovechar para la producción de biomasa microbiana de diferente tipo, llamando la atención en los últimos años la elaboración de proteína unicelular (SCP por sus siglas en inglés) que se vuelve una alternativa atractiva para añadir proteína en la dieta (Jach et al., 2022). Bajo la misma lógica de la economía circular, se han desarrollado estudios donde también se pueden obtener metabolitos específicos útiles para la industria farmacéutica y cosmética (Rodríguez-Romero et al., 2020). Sin embargo, como ya se mencionó, las vinazas son muy diferentes entre ellas, ya que cada paso de la cadena de producción de la bebida suma



o resta componentes en la elaboración y fermentación del mosto; incluso el mismo suelo donde crece el agave puede otorgarle una mayor o menor cantidad de azúcares fermentables y, en consecuencia, producir vinazas con composiciones diversas. A pesar de estas diferencias, en todos los tratamientos de las vinazas estudiados se busca y evidencia una reducción de la DBO y la DQO para transformar a este residuo menos peligroso para el ambiente (López-López et al., 2010). Este estudio analiza y resume la amplia gama de tratamientos relacionados con la reducción de contaminantes de las vinazas junto con la obtención de productos de valor industrial.

Desarrollo

Hasta ahora la industria de los destilados está creciendo a marchas aceleradas, lo que complica el manejo apropiado de los residuos generados causando un gran deterioro en el ambiente. Es imperativo reducir y mitigar la contaminación creada por la elaboración de tequila y mezcal, pero a la par es necesario generar y valorar productos en mercados competentes para así incentivar a la industria de bebidas destiladas a invertir en una gestión de residuos bajo un modelo de economía circular (Corvellec et al., 2022).

Métodos para la degradación de vinazas

Las vinazas son efluentes muy agresivos y recalcitrantes, y su vertido directo a cuerpos de agua y suelo puede provocar graves daños ambientales, como la lixiviación de metales del suelo a las aguas subterráneas, la disminución del pH del suelo, la acidificación del ecosistema, un alto potencial de emisiones de CH₄ (Eduardo et al., 2019; Oliveira et al., 2013), muerte de la vida acuática y numerosos problemas graves de salud (Cruz et al., 2017). El destino más común de este efluente en las plantas de etanol de caña de azúcar es la fertirrigación, ya que esta actividad requiere una inversión prácticamente nula y reduce los costos de mantenimiento de la caña de azúcar, donde la vinaza se libera directamente al *suelo in natura* (sin tratamiento previo) con el argumento de que es una fuente de nutrientes, como potasio y nitrógeno (Ferreira et al., 2011). Estos procesos pueden provocar efectos a largo plazo en las propiedades físicas del suelo, aumentando la capacidad de infiltración y contaminando las aguas subterráneas (Christofoletti et al., 2013). Se han estudiado tratamientos como la incineración y la biodigestión anaeróbica, pero el proceso de incineración requiere altos costos operativos y genera niveles muy altos de contaminación atmosférica, mientras que la biodigestión, si bien es interesante para la generación de energía concomitante (biogás), no es capaz de degradar los compuestos fenólicos presentes en las vinazas (Christofoletti et al., 2013; Navarro et al., 2000). Lo anterior pone de manifiesto la necesidad urgente de desarrollar tecnologías más eficientes y ambientalmente seguras para el manejo y aprovechamiento



de las vinazas. Los procesos para el tratamiento de las vinazas se pueden clasificar según el tipo de tratamiento: pretratamiento, tratamiento primario, fisicoquímico, biológico y procesos avanzados.

Pretratamiento

El pretratamiento o acondicionamiento de la vinaza consiste en reducir la temperatura y elevar el pH de 3.5 a 6-7. La práctica común para reducir la temperatura de 90 a 40 °C es el transporte de las vinazas a tanques o estanques de almacenamiento en condiciones ambientales adecuadas (Linerio-Gil & Guzmán-Carrillo, 2004). La neutralización del pH de la vinaza se realiza en los mismos tanques receptores y, en algunos casos, en lagunas, utilizando $\text{Ca}(\text{OH})_2$. El pretratamiento es una práctica común tanto en sistemas de pequeña escala (laboratorio) como a gran escala (industrial).

Tratamiento primario

Lagunas de sedimentación

A escala industrial, las lagunas han sido empleadas tanto para el almacenamiento de vinazas como para la remoción de sólidos sedimentables (SSPV). Aunque esta tecnología puede alcanzar eficiencias de eliminación superiores al 80% de sólidos suspendidos mediante la adición de polímeros coagulantes, ya sea antes o después de un tratamiento biológico, la concentración de sólidos disueltos (DS) y la demanda biológica de oxígeno (DBO) no se reducen de manera significativa. Además, incluso cuando se logra una alta remoción de SSPV, más del 90% de la materia orgánica permanece en el efluente. A pesar de estos avances, esta alternativa ha sido aplicada de forma limitada debido a su elevado costo y a que la mayoría de las lagunas no están técnicamente acondicionadas para cumplir eficazmente con este propósito, lo que representa un riesgo constante de contaminación del suelo y del subsuelo (Bautista-Zuñiga & Durán-de-Bazúa, 1998; Íñiguez-Covarubias & Peraza-Luna, 2007).

Procesos fisicoquímicos

Dada la problemática que representan las descargas directas de vinazas a cuerpos de agua y suelos, varios ensayos se han publicado dirigidos a reducir los contaminantes de este residuo líquido. Los tratamientos fisicoquímicos para efluentes líquidos están enfocados en separar materia orgánica del agua o de usar agentes oxidantes potentes, de este modo se reduce los contaminantes químicos y/o la cantidad de vinaza a tratar. (Hoarau et al., 2018). La finalidad de los tratamientos es hacer más amigable con el ecosistema los desechos producidos por la industria, desgraciadamente hay veces que es tanta la carga de contaminantes y moléculas recalcitrantes como los fenoles, sulfatos y metales pesados,



que es necesario utilizar métodos que no son biodegradables solo para poder disminuir la carga hasta niveles operables de polución. Aquí se presentan algunos de los métodos más amigables con el medioambiente que existen y se tiene registro.

Adsorción

El carbón activado es ampliamente utilizado como adsorbente de compuestos orgánicos presentes en aguas residuales. No obstante, su aplicación a gran escala se ha visto limitada debido a su elevado costo (Sowmeyan & Swaminathan, 2008). Gracias a su alta proporción de microporos y mesoporos, el carbón activado ha demostrado ser altamente eficiente en la adsorción de melanoidinas y compuestos oscuros presentes en la vinaza. El proceso de adsorción implica fenómenos complejos que incluyen interacciones químicas entre los solutos y los grupos funcionales en la superficie del adsorbente, tales como interacciones electrostáticas, fuerzas de van der Waals, enlaces de hidrógeno, intercambio de ligandos e interacciones hidrofóbicas (Figaro et al., 2009).

Ante el elevado costo del carbón activado comercial, se han explorado alternativas de producción artesanal orientadas a la decoloración de vinazas. Satyawali y Balakrishnan (2007) reportaron una reducción del color del 50.3% y una disminución del 23.6% en la demanda química de oxígeno (DQO) al tratar vinaza mediante un sistema anaerobio complementado con adsorción empleando carbón activado preparado a partir de bagazo de caña y tratado con ácido fosfórico. Sin embargo, estos niveles de eficiencia fueron inferiores a los logrados con carbón activado comercial, el cual alcanza eficiencias de remoción de color entre 93–95% y reducciones de DQO del 76–88%.

El uso del carbón activado como única estrategia de tratamiento para la decoloración de vinazas ha mostrado ser insuficiente. Por ello, se ha propuesto el uso de tratamientos combinados, como la coagulación–floculación seguida de adsorción, los cuales permiten una remoción más completa de compuestos colorantes (Satyawali & Balakrishnan, 2008).

En términos de capacidad de adsorción de melanoidinas (q , en g de melanoidina por g de carbón activado), el carbón activado comercial presenta valores de hasta $2.85 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$. No obstante, esta capacidad puede variar según la materia prima utilizada. Por ejemplo, el carbón activado producido a partir de bagazo de caña tailandés mostró una capacidad de $1.72 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$, mientras que el proveniente de Brasil alcanzó los $2.45 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$, valor comparable al del carbón activado comercial (Bernardo et al., 1997).

Coagulación-floculación

El proceso fisicoquímico de coagulación–floculación es uno de los más utilizados, tanto a escala piloto como industrial, para el tratamiento de vinazas provenientes de la producción de tequila. Este proceso implica la adición de sales de aluminio o

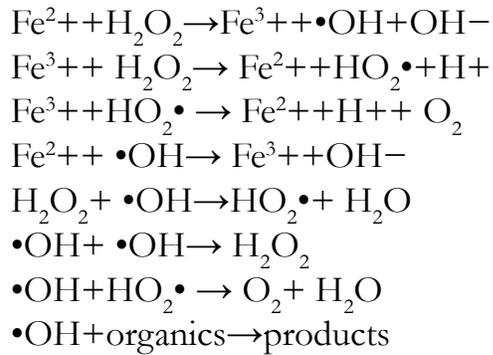


hierro como coagulante (por ejemplo $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$) y se adiciona un polímero comercial como floculante. A nivel industrial, su principal objetivo es la remoción de sólidos suspendidos (SS) y sólidos coloidales, con eficiencias reportadas entre el 20 y el 30%. A escala de laboratorio, Meza-Pérez et al. (1996) lograron una remoción del 70% del color y del 37% de la DQO al tratar un efluente anaerobio de vinaza con 3.3 g/L de $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ a pH 6. Por su parte, Linerio-Gil y Guzmán-Carrillo (2004) emplearon 5 mg/L de $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ en combinación con 1.5 mg/L de un polímero comercial para tratar vinazas crudas previamente decantadas, obteniendo una remoción de sólo el 25% de la DQO.

En estudios a escala piloto, Iñiguez-Covarrubias y Peraza-Luna (2007) demostraron la eficiencia de un polímero catiónico en la remoción de sólidos suspendidos, alcanzando eficiencias de hasta el 100%. Los autores estimaron un costo operativo de 0.076 USD por litro de vinaza tratada, considerando un precio del polímero de 3.80 USD/kg. No obstante, en las distintas etapas del tratamiento, la remoción de sólidos disueltos fue muy limitada, al igual que la reducción de materia orgánica (DQO y DBO). Además, este proceso presenta desventajas operativas relevantes, tales como la generación de grandes volúmenes de lodos y el aumento de costos asociado a las dosis requeridas de coagulantes y floculantes. Los coagulantes de uso más común en la industria poseen una composición metálica; sin embargo, se están investigando alternativas más amigables con el medio ambiente. Entre estas destacan los polímeros naturales obtenidos de diversas especies vegetales, como la goma de mezquite, el quitosano derivado de camarón y otras gomas vegetales (por ejemplo, gomas exudadas) (Torres. 2012). Estas sustancias han mostrado eficiencias de remoción superiores a las alcanzadas con las sales metálicas convencionales. No obstante, los procesos de obtención de estos biocoagulantes aún presentan limitaciones importantes, principalmente en términos de costo y disponibilidad, lo que restringe su aplicación a escala industrial.

Reacción de Fenton

La reacción de Fenton es un proceso químico que utiliza una combinación de peróxido de hidrógeno y una sal de hierro (generalmente sales ferrosas) para generar radicales hidroxilos altamente reactivos. Estos radicales son capaces de oxidar y degradar una amplia variedad de compuestos orgánicos, lo que hace que la reacción de Fenton sea útil en tratamientos de aguas residuales y otros procesos de descontaminación. Su funcionamiento se muestra en las siguientes ecuaciones (De Laat, & Gallard, 1999; Ameta, et al 2018).



La reacción de Fenton es ampliamente usada en el tratamiento de vinazas del bioetanol y es una de las opciones con menor impacto al ambiente. Otra de sus características es su habilidad de degradar compuestos orgánicos en dióxido de carbono (CO_2), agua (H_2O) y iones inorgánicos. Se ha evidenciado que este método trabaja en condiciones acidas (2-6 pH) y con cargas de 5000 a 20,000 mg/L de DQO y reduciéndola hasta un 48% haciéndolo candidato perfecto para las vinazas tequileras. (Hoarau et al 2018).

Membranas

Este tipo de tratamiento está hecho para tratar vinazas mediante filtración a presión con microfiltración (MF) y ultrafiltración (UF) eliminando así materia seca, nitrógeno total, sólidos suspendidos y, por consiguiente, disminuye la DBO y DQO. Además, se puede considerar como un pretratamiento perfecto que incrementa la eficiencia de cualquiera que sea el próximo tratamiento biológico. Por otra parte, se pudiese aumentar su efectividad añadiendo carbón activado en el proceso, pero esto elevaría los costos reduciendo la viabilidad económica. Además, todo lo que se capta por los diferentes filtros puede ser utilizado como subproducto por ejemplo para el cultivo de algas como la *Spirulina* spp. (Mikucka & Zielińska, 2020).

Electrocoagulación

La electrocoagulación es un proceso que utiliza electricidad para tratar aguas residuales o eliminar tejido anormal. El tratamiento de aguas desestabiliza contaminantes para facilitar su remoción. Esta técnica no es nada novedosa ya que se tiene registrada desde el siglo XIX para la elaboración de agua potable en Inglaterra. De igual manera, es una de las menos invasivas con respecto a sus productos. Consiste en generar coagulantes *in situ* gracias a la oxidación eléctrica de ánodos de sacrificio cuando se les hace pasar una corriente eléctrica a través de los electrodos. Los electrodos son usualmente hechos de aluminio o hierro por su alta conductividad y abundancia de estos minerales en el planeta, por lo que se posicionan como materiales poco costosos y además son



más amigables con el ambiente ya que los hidróxidos de hierro y aluminio son poco tóxicos y presentan un manejo más seguro. Otra ventaja que esta técnica posee es la de su alta capacidad de oxidación donde si se oxida el agua crea cationes de hidronio (H_3O) y gas de oxígeno, los cuales en presencia de aniones de cloruro los (Cl^-) oxida a Cl_2 lo que da como resultado un potente oxidante para materia orgánica (Hakizimana et al 2017). Se ha demostrado que se puede remover alrededor del 95% de la DQO en diferentes aguas residuales industriales siendo un método poco costoso, bastante accesible y decentemente amigable con el ambiente (Rodríguez Díaz et al 2021).

Procesos biológicos

Los tratamientos biológicos son un poco más exigentes con los intervalos de DQO y pH con los que pueden operar por lo cual a primera instancia no resultan tan atractivos ni prácticos como los métodos fisicoquímicos donde se ha demostrado que trabajan en pH ácidos y con cargas de hasta 100,000 mg/L de DQO. Aún así los tratamientos biológicos a diferencia de los fisicoquímicos pueden producir productos valiosos para diferentes industrias que aún dependen de enzimas y biomasa proveniente de animales, algas, hongos y bacterias. De igual manera un solo método limita bastante la apropiada descontaminación de los efluentes y se requiere combinar diferentes métodos tanto biológicos como fisicoquímicos para poder no solo retirar los contaminantes a niveles aceptables sino también para poder tener el mayor capital posible proveniente de los subproductos con valor industrial.

El tratamiento de los efluentes por bacterias, tanto en procesos anaeróbicos como aerobios, ha sido uno de los más estudiados, ya que tienen la capacidad de degradar materia orgánica compleja y reducir la carga contaminante. Las especies microbianas que mayormente se emplean dentro de estos tratamientos son *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *Stenotrophomonas matophila* y *Proteus mirabilis*, al igual que ciertas bacterias ácido acéticas y ácido lácticas (BAC y BAL respectivamente), las cuales pueden llegar a ser aerobias facultativas. Desafortunadamente, por la naturaleza de los organismos es necesario agregar una fuente de carbono y nitrógeno para cubrir las demandas metabólicas de los microorganismos. Sin embargo, no solo se debe adicionar macronutrientes, sino también es necesario complementar la fermentación con micronutrientes para obtener una degradación considerable, al igual que una notable cantidad de subproductos con la finalidad de poder ser comercializados. La adición de nutrientes incrementa los costos de producción por cada litro que debe ser tratado. Por lo tanto, este esquema está pensado como pre o post tratamiento para así tener que diluirlas lo menos posible y no tener que adicionar numerosas cantidades de macro y micronutrientes, haciendo este proceso rentable (Sari & Juliastuti, 2019).



La descomposición de la materia orgánica suele ser realizada por hongos filamentosos. Tienen la capacidad para degradar compuestos recalcitrantes presentes en las vinazas, como fenoles, lignina, taninos y otros compuestos. En su mayoría los tratamientos utilizan hongos saprofitos pertenecientes al phylum Basidiomycota. Esta división de hongos es a la que pertenecen aquellos que comúnmente conocemos como hongos con cuerpo fructífero caracterizados por degradar lignina, celulosa y xilosa. Esta habilidad es ampliamente aplicada en el tratamiento de desechos agroindustriales. Por otra parte, es uno de los tratamientos que genera distintos subproductos con gran valor en el mercado tanto industria como científico, ya que se sintetizan las enzimas como la lignina peroxidasa (LiP), manganeso peroxidasa (MnP), peroxidasa versátil (VP) y lacasas, usualmente utilizadas para la degradación de fenoles y polifenoles. Este procedimiento se lleva a cabo en una fermentación sólida con el objetivo de reducir contaminantes para posteriormente cosechar las enzimas producidas. A pesar de que puede llegar a ser costoso, el costo de operación de este método es restaurado por la reincorporación a mercados ya establecidos y valorados de las enzimas (Zielińska et al., 2021).

Tratamientos anaeróbicos

Es un proceso biológico en el que microorganismos anaerobios degradan la materia orgánica en ausencia de oxígeno. Este proceso es uno de los más comunes y abundantes dentro de los tratamientos de vinazas y aguas negras, esto debido a su bajo costo operacional. En adición al ser tan utilizado hay diferentes formas de emplearlo según se requiera y sea más conveniente para el usuario (Robles-González et al., 2012). Todos realizan la misma función bajo condiciones similares donde se utilizan microorganismos anaerobios estrictos o facultativos, donde se metaboliza toda la materia orgánica e incrementando el pH de 3 hasta 5.25 y bajando la DBO y DQO (Jouanneau et al., 2014). Por otra parte, este tipo de tratamiento elabora subproductos ya valorados en industrias como el metano, hidrógeno y los mismos lodos activados. Por lo tanto, es un tratamiento adecuado que se introduce dentro de la economía circular. El hidrógeno es un subproducto de la glucólisis realizada por bacterias anaerobias, las cuales también generan CO_2 . Este hidrógeno como subproducto tiene gran potencial energético que, mediante su combustión, puede utilizarse en calderas industriales y mediante su reacción electroquímica con celdas de combustible como generadores estacionarios de energía. Convirtiéndose en una buena alternativa no solo por su practicidad, sino también porque sus emisiones se limitan a dióxido de carbono (CO_2) y vapor de agua (Hallenbeck, & Benemann, 2002; Staffell et al., 2019). De igual manera el metano formado se puede usar como biogás. Por otra parte, los lodos activados tienen la ventaja de ser un medio donde se resguardan y se multiplica un consorcio microbia-



no que ayuda a degradar los residuos, y que además sirve como inóculo para otro lote de desechos a degradar, disminuyendo el costo operacional considerablemente (Vargas-Hernández & Medrano, 2019).

Tratamientos aeróbicos

Es un proceso biológico en el cual microorganismos aerobios degradan la materia orgánica en presencia de oxígeno. Aunque los efluentes con una gran carga de materia orgánica son mejor tratados con procesos anaeróbicos evidenciado por una reducción considerable de DQO, también tienen un papel importante en etapas posteriores ya con un pH más neutro y menor DQO y DBO genera un ambiente más apto para proliferar diferentes organismos. La mayoría de los tratamientos aeróbicos se utilizan para remover el color (melanoidinas) y los polifenoles para así reducir la toxicidad. Se han descrito varios tipos de microorganismos como hongos (*Penicillium decumbens*, *Aspergillus* sp., *Aspergillus niger*, *Flavodon flavus*), hongos de podredumbre blanca (*Phanerochaete* sp., *Phanerochaete chrysosporium*, *Trametes vesicolour*, *Coriolus* sp.), levaduras (*Citeromyces* sp.) y bacterias (*Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp., bacterias acetogénicas) que eliminan melanoidinas (Satyawali & Balakrishnan, 2008). Por otra parte, los tratamientos aeróbicos son bastante atractivos por su diversidad y cantidad de subproductos que se pueden obtener a través de estos. A manera de ejemplo, se pueden obtener ácidos orgánicos, lípidos, hidrocarburos, biomasa activa, enzimas y SCP. Además, se pudiese utilizar como medio de cultivo en cepas con importancia medica de *Escherichia coli* y *Sacharomyces cerevisiae* modificadas para la producción de farmacos (Robles-González et al., 2012).

Reactor de lecho fluidizado

Es un tipo de biorreactor en el que el medio soporte (normalmente partículas inertes como arena, antracita, o partículas plásticas de baja densidad) se mantiene en suspensión por el flujo ascendente del líquido (las vinazas). Sobre las partículas se forma una biopelícula microbiana. Por lo tanto, con unas cuantas alimentaciones de vinazas se puede resuspender constantemente la biomasa dentro del reactor otorgando mayor contacto con la vinaza. Además, ya que el movimiento no para, se vuelve más eficiente la degradación de partículas grandes obteniendo menores niveles de DBO y DQO y eliminando con mayor eficiencia los contaminantes (Abdalla, K. Z., & Hammam, 2014). Por otra parte, el reactor de lecho fluidizado puede operar a grandes escalas ya evidenciado a nivel piloto, lo cual nos da libertad de suponer que pudiese soportar las cargas industriales de la demanda de tratamiento de residuos. No obstante, otorga una notable cantidad de biogás como subproducto (Robles-González et al., 2012).



Filtros anaeróbicos

Los filtros anaeróbicos son columnas de relleno con un tipo de soporte de medio estático en el que los microorganismos degradan la materia orgánica en ausencia de oxígeno. Esta técnica funciona con una carga baja de sólidos ya que tiende a obstruirse. Por lo tanto, este método está diseñado para trabajar con barreras de consorcios microbianos específicos que el efluente tendrá que pasar para así reducir la carga de sólidos suspendidos que tengan. De tal manera que la vinaza, al penetrar las diferentes capas de medio estático, se detoxifica y se produce biogás como subproducto. Dependiendo de las condiciones, este tratamiento se puede llevar a cabo en flujo ascendente o descendiente (de Oliveira Cruz et al., 2019).

Compostaje de vinazas con residuos sólidos

En México es común la práctica de fusionar residuos orgánicos para después introducirlos al suelo con el objetivo de incorporar materia orgánica. A pesar de lo que se ha creído en los últimos 30 años, este tipo de prácticas son únicamente aceptadas en zonas rurales con suelos pobre de nutrientes, como serían los desiertos. En algunas zonas con alta salinidad esta técnica ayuda a prevenir la erosión del suelo. Por otra parte, es una estrategia que afecta varias características del suelo como su conductividad, pH e incluso la cantidad de microorganismos presentes que, como consecuencia, perjudica más de lo que ayuda al suelo (Robles-González et al., 2012).

Procesos avanzados

El ozono es un agente oxidante altamente potente y de amplio uso en procesos de potabilización de agua y tratamiento de aguas residuales (Beltrán, 2004; López-López y Pic, 2006). Su aplicación ha sido particularmente efectiva en la degradación de compuestos orgánicos complejos presentes en vinazas alcohólicas, tales como fenoles, colorantes y pesticidas, tanto en etapas previas como posteriores a tratamientos biológicos. La eficacia de esta tecnología se basa en su capacidad oxidativa directa y en la formación de radicales hidroxilo ($\bullet\text{OH}$) como productos secundarios de la reacción, los cuales presentan una elevada reactividad frente a compuestos recalcitrantes (Sangave et al., 2007; Hoarau et al., 2018).

Diversos estudios han demostrado el potencial de la ozonación como tecnología de pretratamiento. Por ejemplo, Sangave et al. (2007) reportaron una mejora de hasta 25 veces en la eficiencia de reducción de la demanda química de oxígeno (DQO) en efluentes de destilería tratados con digestión aerobia posterior, alcanzando un 45.6% de remoción de DQO frente a un 1.8% en el control sin ozono. Asimismo, la ozonación previa a la digestión anaerobia de vinazas permitió reducir el contenido de fenoles y aumentar en un 13.6% el rendimiento de metano, aunque sin impacto significativo en el carbono orgánico total (COT) (Siles et al., 2011).



En tratamientos combinados, el uso conjunto de ozono con radiación ultravioleta (UV), peróxido de hidrógeno o catalizadores como dióxido de titanio TiO_2 ha demostrado mejorar notablemente la eficiencia de remoción de contaminantes. Estas combinaciones potencian la formación de radicales libres, especialmente $\bullet\text{OH}$, que incrementan la capacidad oxidativa del sistema (Benítez et al., 2003; Satyawali y Balakrishnan, 2008). Beltrán et al. (2001) aplicaron la ozonación como pos-tratamiento de un proceso biológico en aguas residuales procedentes de la destilación de jugo de uva fermentado, logrando eficiencias de remoción de 95% en DQO y 80% en COT. Sin embargo, la reducción de polifenoles mediante el tratamiento biológico fue limitada (<35%), mientras que la ozonación posterior elevó la remoción hasta el 80%.

En experimentos de laboratorio, la aplicación de ozono como pre y pos tratamiento aeróbico en vinazas diluidas al 10% produjo una decoloración completa y una reducción de DQO del 79%, en comparación con una remoción del 27% con ozono solo y del 34.9% sin tratamiento oxidativo (Sangave et al., 2007). Streethawong y Chavadej (2008) estudiaron la influencia de óxido de hierro como catalizador heterogéneo en la ozonación de vinazas de whisky diluidas 20 veces, alcanzando reducciones del 62% en DQO y del 87% en color con un caudal de ozono de $4.6 \text{ g}\cdot\text{h}^{-1}$ y un tiempo de retención hidráulica de 18 minutos. Asimismo, tratamientos con agua subcrítica y supercrítica a $450 \text{ }^\circ\text{C}$ y 31 MPa, con y sin adición de peróxido de hidrógeno, lograron una conversión del 97% de la materia orgánica presente en la vinaza en menos de 3.5 minutos, dejando como subproductos gases de combustión y agua con algún contenido de sal (Goyes y Bolaños, 2005). En ausencia del agente oxidante, se obtuvieron materiales carbonosos con alta área superficial, lo que sugiere la posibilidad de valorizar subproductos con alto valor agregado.

En conjunto, estos estudios evidencian que los procesos de oxidación avanzada, particularmente la ozonación y sus combinaciones, constituyen estrategias prometedoras para el tratamiento de vinazas alcohólicas, incluyendo aquellas generadas por la industria tequilera, tanto por su eficacia en la remoción de contaminantes como por su potencial en la valorización de residuos.

Subproductos derivados de vinazas

Los subproductos son metabolitos complementarios elaborados a partir de un proceso biotecnológico específico. El hecho de bajar los niveles de DBO y DQO de las vinazas es una forma de hacerlas mayormente biodegradables por organismos o simples interacciones con elemento abióticos (Abdalla & Hammam, 2014). De cualquier forma, no es posible eliminar estos residuos por completo, por lo que en algún punto del proceso será necesario reincorporarlos al ambiente. Por lo que es conveniente realizar esta operación de forma segura y sana para el ambiente de tal manera



que no represente un problema adicional en el futuro o algún daño al medio. Por otra parte, los microorganismos aerobios que pueden degradar las vinazas podrían servir de bioindicadores ante el microbiota edáfica para saber en qué momento es prudente desechar las vinazas al suelo sin riesgo a ninguna repercusión (Robles-González et al., 2012). Además, la mayoría de los organismos aeróbicos capaces de degradar residuos industriales producen subproductos como podría ser la proteína unicelular, enzimas y metabolitos utilizados a diario en las diferentes industrias (Díaz-Vázquez et al., 2022).

BIO-Energía

Los subproductos obtenidos mayormente registrados en el tratamiento de vinazas es el metano y el hidrogeno que representan una alternativa más sustentable de energía (Arellano-García et al., 2021). A pesar de que existe el conocimiento y la tecnología para remediar todo el daño ecológico que se ha generado, muchos de estas tecnologías rebasan el presupuesto de las mismas compañías que generan una huella de carbono significativa. Por otra parte, muchos de los estudios relacionados a mitigación del deterioro que provocan los residuos orgánicos industriales no se ejecutan en escalas industriales ya que solo se quedan a nivel laboratorio (García-Gómez et al., 2011). Por lo tanto existe la posibilidad de revertir el cambio en el planeta provocado por la especie humana (también conocido como el Antropoceno, la 6ta extinción masiva o el primer exterminio mundial de especies), pero aún falta bastante práctica para llevarse a un panorama mundial.

Producción de biohidrógeno

El hidrógeno es una alternativa de energía en la que varios científicos han mostrado interés en los últimos días. De tal manera que varios experimentos se han efectuado y demuestran que, dependiendo del tiempo de retención hidráulica (HRT por sus siglas en inglés), cambiará el rendimiento a obtener. La mayoría de las fermentaciones oscuras donde llevan a cabo este subproducto utilizan de manera frecuente a diferentes especies del género *Clostridium* spp. (Kannah et al., 2021).

Proteína unicelular (SCP)

Una alternativa segura y sostenible es la producción de SCP donde los residuos con gran carga de materia orgánica funcionan como un buen cultivo para diferentes organismos como algas, bacterias, levaduras y hongos. Este tratamiento es económicamente factible ya que la biomasa producida es el mismo subproducto que se reincorpora de diferentes formas que puede ser como biofertilizante, una alternativa vegana de proteína y/o comida para ganado, al mismo tiempo que se utiliza las vinazas de una manera más directa (Vargas-Hernández & Medrano, 2019). Además, se ha visto que *Candida utilis* es una de las levaduras con una mayor producción de biomasa en las



vinazas donde la SCP usualmente es destinada para alimentar ganado y fertilizantes sin repercusión de dañar el suelo. Por otra parte, a pesar de que *C. utilis* posee una gran producción, se ha demostrado que un consorcio entre *Rhodotorula mucilaginosa* y *Kluyveromyces marxianus* pose mayor capacidad de degradar moléculas recalcitrantes con una biomasa comparable con la obtenida con *C. utilis*. Por el momento esta es la estrategia más prometedora para la degradación y obtención de subproductos con la desventaja que en los estudios realizados a nivel laboratorio se demostró que entre más grande sea el lote menor será el rendimiento de biomasa (Díaz-Vázquez et al., 2022).

Metabolitos 2-feniletanol (2-PE) y 2-feniletil acetato (2-PEA)

Dentro de la industria farmacéutica y alimentaria se utilizan algunos compuestos como es el caso del 2-feniletanol (2-PE) y el 2-feniletil acetato (2-PEA) que dan las notas aromáticas características de miel y rosas. Además, 2-PE y 2-PEA son los segundos aromas más usados en el mundo con 10,000 toneladas producidas por año. En la antigüedad estos compuestos eran extraídos de plantas, pero no solo no cubrió la demanda global, sino que generan altos niveles de desechos, por lo que cambiar la fuente de producción de plantas a microorganismos fue una decisión inteligente por la practicidad y costos de producción. Por otra parte, se ha demostrado que se pueden obtener hasta 65 mg/L de 2-PEA y 162 mg/L de 2-PE a partir de una fermentación con vinazas de tequila y la levadura *Candida parapsilosis* (dos Reis et al., 2018). De igual manera, este tipo de fermentaciones son capaces de reducir hasta el 50% de la DQO. Estos resultados son de casos aislados con cepas específicas, lo cual sugiere mayor experimentación para poder saber el potencial de cepas autóctonas (Rodríguez-Romero et al., 2020).

Discusión

Esta revisión busca analizar las opciones más viables para reducir la contaminación causada por las vinazas, considerando las condiciones de la mayoría de las regiones del país. Los resultados se tomaron de diferentes bases de datos de destilerías de tequila, sotol, mezcal y caña de azúcar. En las Tablas 1 y 2 se muestra la cantidad de DBO y DQO junto con ciertos contaminantes que son comunes en las vinazas. Las vinazas, como residuo agroindustrial, presentan una gran variabilidad en su composición, incluso cuando provienen del mismo tipo de producción. Esto hace que haya diferentes concentraciones y tipos de contaminantes. Esta variabilidad complica su tratamiento y evaluación, ya que las características pueden cambiar entre lotes según el proceso, la materia prima o las condiciones operativas. Además, los estudios realizados sobre vinazas no siempre son consistentes, ya que cada uno puede enfocarse en distintos parámetros, considerando algunos como importantes



y dejando otros de lado. Esto dificulta la comparación directa de resultados y la implementación de soluciones generalizadas, haciendo necesario un enfoque más contextualizado y adaptado a cada región o planta productora.

Tabla 1. Contaminantes promedio en vinazas crudas de destilados provenientes de *Agave* spp.

Procedencia de la vinaza	pH	DQO g/L	DBO g/L	Nitrógeno total g/L	Fenoles g/L	Sólidos totales g/L
Destilación de <i>Agave tequilana</i>	3.75	44	31	.061	.123	34
Destilación de <i>Agave agustifolia</i>	3.7	26.9	22	9.81	.223	24.41

Fuente: Dias-Vazquez et al., 2022 y Robles-González et al., 2012.

Tabla 2. Contaminantes promedio en vinazas crudas de destilados provenientes de *Agave* spp. después de haber pasado por un tipo de tratamiento

Procedencia de la vinaza	pH	DQO g/L	DBO g/L	Nitrógeno total g/L	Fenoles g/L	Sólidos totales g/L	Tipo de tratamiento
Destilación de <i>Agave tequilana</i>	5.24	17	8	1.6	*	80	SCP
Destilación de <i>Agave agustifolia</i>	7.5	5.3	.007	0.39	*	0.001	Digestión anaeróbica

Fuente: Dias-Vazquez et al., 2022 y Robles-González et al., 2012

En los últimos años los investigadores han centrado sus esfuerzos en desarrollar estrategias para degradar una vasta cantidad de residuos orgánicos de manera que sean aceptables para una reincorporación segura y sin daño al ambiente y al mismo tiempo procurar obtener alguna ganancia de los subproductos obtenidos (Tabla 3). Aunque se han descrito muchas estrategias para aprovechar las vinazas, falta conocimiento para escalarlo y que cumpla la demanda industrial dejando incompleto el trabajo por falta de inversión, ya que aún se ve a la ciencia como un gasto y no como una inversión. A pesar de que existe una necesidad imperativa por reducir los desechos industriales, muchas compañías omiten una buena gestión de residuos por sus elevados costos y votan por las soluciones menos costosas que tienden a ser las menos efectivas. Por eso la economía circular como tendencia ayuda a las empresas a no ver como un gasto el tratamiento adecuado de sus residuos, sino como una oportunidad de obtener unas ganancias a través de ellos (Figura 1) (Vargas-Hernández & Medrano, 2019). Es evidente que un solo tratamiento no puede degradar de manera adecuada las vinazas, lo cual nos da pauta a pensar que al unir varios de estos procesos se puede potencializar la eficiencia y ganancias en conjunto con la consecuencia que sería más costoso (Figura 2). De tal manera que se necesita una mayor inversión para mejorar el estudio del tratamiento de residuos agroindustriales.

Tabla 3. Métodos para la degradación de vinazas y sus subproductos obtenidos

Método	Beneficio	Subproducto
Digestión anaerobia	50%-90% menos DQO	Biogás
Reactor anaeróbico de lodos de flujo ascendente	65-95% menos DQO	Biogás
Reactor de lecho fijo	73% menos DQO	Biogás
Reactor de lecho fluidizado	83% menos DQO	Biogás
Tratamiento con Bacterias	44-81% menos DQO 26-96% menos color	Biomasa
Tratamientos Fúngicos	99% menos DQO 70% menos color	Biomasa y enzimas
Consortio de microorganismos	90% menos DQO	Biomasa, enzimas y metabolitos
Acidogénesis	3 - 6.5 pH	Hidrogeno
Electrocoagulación	80% menos DQO	Transformación de contaminantes
Adsorción	70% menos de color	Briquetas de carbón
Floculación	72% menos DQO 92% menos color	CO ₂

Fuente: España-Gamboa et al., 2011, López-López et al., 2010 y Mikucka & Zielińska, 2020

Valorización de residuos

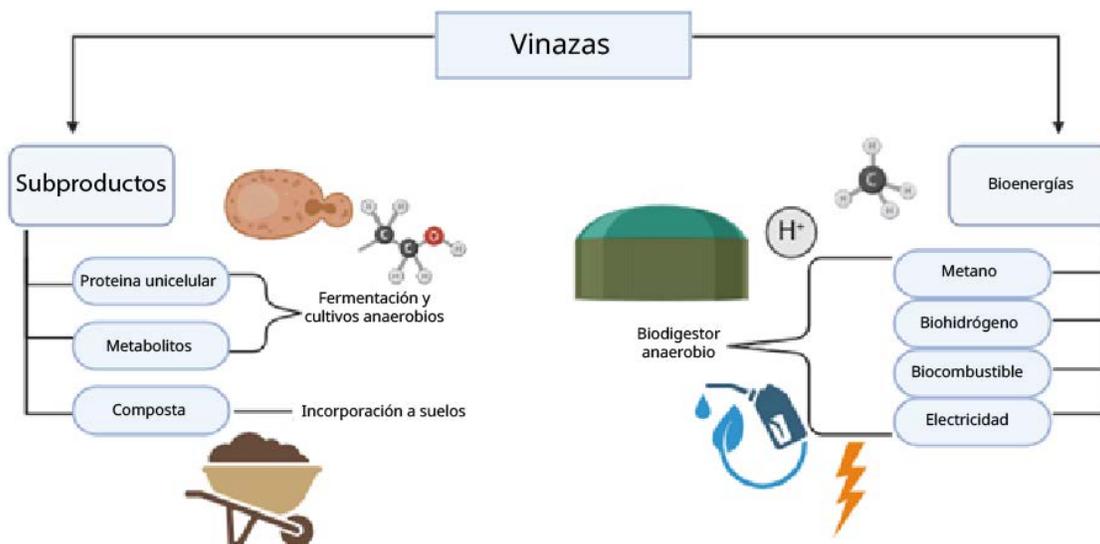


Figura 1. Diferentes vías de valorización de las vinazas

Fuente: Bolívar Caballero et al., 2022, Dias-Vazquez et al., 2022, Arellano-García et al., 2021 y Diaz-Cruces et al., 2020.

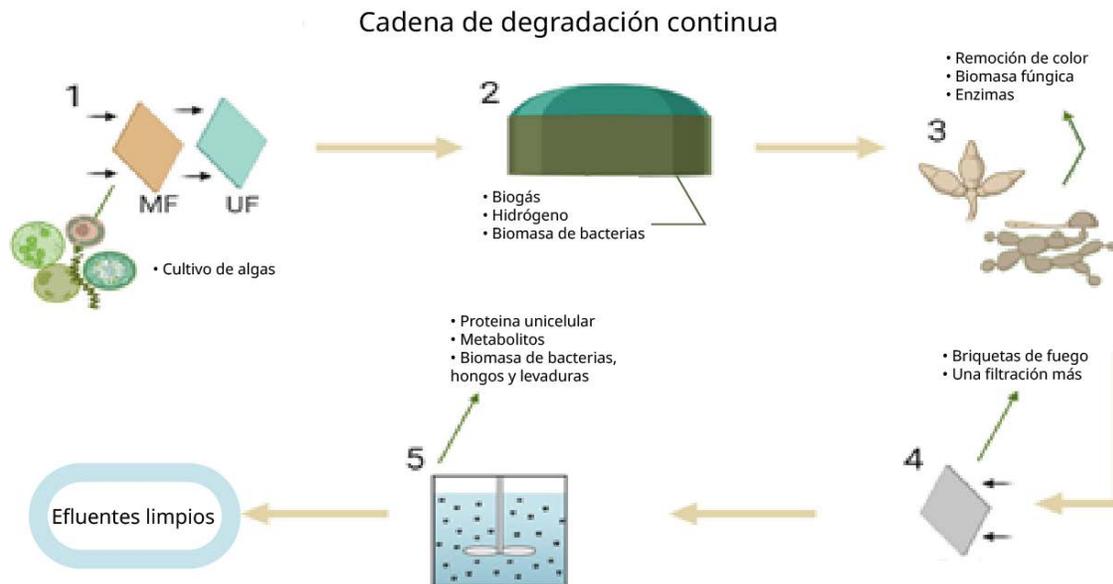


Figura 2. Cadena de degradación continua donde cada bioproceso genera subproductos de valor y el remanente del proceso es el iniciador del siguiente proceso hasta drásticamente limpiar los efluentes. 1) Tratamiento de membranas; 2) Fermentación oscura; 3) Tratamiento fúngico; 4) Filtración con carbón activado; 5) Biorreactor para procesos biológicos aerobios
Fuente: Bolívar Caballero et al., 2022, Dias-Vazquez et al., 2022, Arellano-García et al., 2021 y Diaz-Cruces et al., 2020.

Las ventajas de utilizar estos métodos es que es mínimo el peligro que pueda correr algún operador al momento de accionar los métodos. Esto se traduce a seguros de vida menos costosos ya que existen menos peligros en el área de trabajo, pensando en que se quiera habilitar una planta tratadora de vinazas. Por otra parte, al poseer técnicas menos riesgosas como la filtración por membranas (potencializada con carbón activado), se puede añadir en diferentes etapas de la cadena de degradación continua con la finalidad de recolectar la mayor cantidad de sólidos y poderlos incorporar a diferentes bioprocesos como producción de biomasa como algas, bacterias, hongos y arqueas. Ya que los residuos industriales son de alta carga de contaminantes; lo último que se quisiera para una planta de tratamiento es añadir sustancias altamente tóxicas dentro del procesamiento.

La desventaja de este listado es su lenta descontaminación, que lleva a repetir o modificar protocolos, llegando a elevar costos de manera que pudiera ser muy pobre de tratar el efluente con los métodos descritos. Es necesario cambiar algún otro que si bien será más efectivo en la descontaminación, no será más seguro ni amigable con el ambiente resultando en otro foco de contaminación. Otra desventaja es que por el momento muchos de los bioprocesos para valorizar la vinaza están en la etapa de laboratorio, la cual no contempla el flujo de las cantidades industriales.



Conclusión

La creciente demanda de alcohol, impulsada por diversas aplicaciones industriales y comerciales, conlleva un incremento proporcional en la generación de vinazas, independientemente del tipo de destilado producido. Esta situación plantea un desafío ambiental significativo, ya que los procesos de destilación generan como mínimo 10 veces más residuos que la cantidad de alcohol etílico obtenida a partir de los fermentos. Por tanto, se hace imprescindible desarrollar estrategias sostenibles para el manejo y aprovechamiento de estos subproductos, con el fin de mitigar su impacto ambiental.

Las vinazas, comúnmente consideradas como simples desechos, poseen en realidad un alto potencial para la generación de subproductos como biomasa, SCP, metabolitos y diversas formas de energía alternativa. Esta valorización representa una mejora significativa en el manejo de residuos, a la vez que ofrece una fuente adicional de ingresos para los productores, como es el caso del sector tequilero.

Los modelos de economía circular son necesarios no solo por la indispensable reducción de residuos, sino que también incentivan a los productores a invertir a la reparación y mitigación de los daños ambientales originados de sus procesos. Esta perspectiva transforma la gestión de residuos en una oportunidad de inversión estratégica, más que en un gasto operativo, promoviendo así prácticas más sostenibles y responsables dentro de la industria. Los métodos aquí presentados son de los más nuevos y económicamente viables para una parte de las destilerías del país. Los subproductos que se elaboran a través de los diferentes bioprocesos pretenden ser comercializados en mercados de gama industrial y los efluentes restantes podrán ser reutilizados para iniciar el siguiente bioproceso al momento de armar una cadena de degradación continua (Figura 2). A pesar de que el aprovechamiento de las vinazas ofrece un panorama prometedor dentro de la economía y la industria, la realidad actual muestra importantes limitaciones ya que aún no existe un tratamiento que soporte la demanda industrial. Adicionalmente, el constate cambio en la composición de las vinazas dificulta su propia optimización. Por lo tanto, es necesario acelerar la investigación sobre la valorización de los residuos, con el objetivo de obtener una base de datos sólida sobre microorganismos específicos con potencial biotecnológico, así como generar comparaciones entre distintos tratamientos capaces de degradar eficientemente compuestos recalcitrantes. Dada la amplia diversidad en la composición de estos residuos, contar con este conocimiento permitirá establecer criterios más precisos para su tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.



Financiamiento

Los autores declaran los siguientes intereses financieros/relaciones personales que pueden considerarse como posibles intereses en conflicto.

Referencias

- Abdalla, K. Z., & Hammam, G. (2014). Correlation between biochemical oxygen demand and chemical oxygen demand for various wastewater treatment plants in Egypt to obtain the biodegradability indices. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research*, 13(1), 42-48. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=26299e0f5b734f1b1b14de684c79caa4d91f081b>
- Ameta, R., Chohadia, A. K., Jain, A., & Punjabi, P. B. (2018). Fenton and photo-Fenton processes. En S. C. Ameta & R. Ameta (eds.) *Advanced oxidation processes for waste water treatment* (pp. 49-87). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810499-6.00003-6>
- Arellano-García, L., Velázquez-Fernández, J. B., Macías-Muro, M., & Marino-Marmolejo, E. N. (2021). Continuous hydrogen production and microbial community profile in the dark fermentation of tequila vinasse: Response to increasing loading rates and immobilization of biomass. *Biochemical Engineering Journal*, 172, 108049. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2021.108049>
- Bautista-Ziñiga, F., & Durán-de-Bazúa, M. del C. (1998). Análisis del beneficio y riesgo potenciales de la aplicación al suelo de vinazas crudas y tratadas biológicamente. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 14(1), 13-19. <https://www.revistascca.unam.mx/rica/index.php/rica/article/view/32919>
- Beltran, F. J. (2003). *Ozone reaction kinetics for water and wastewater systems*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203509173>
- Beltrán, F. J., Álvarez, P. M., Rodríguez, E. M., García-Araya, J. F., & Rivas, J. (2001). Treatment of high strength distillery wastewater (cherry stillage) by integrated aerobic biological oxidation and ozonation. *Biotechnology progress*, 17(3), 462-467. <https://doi.org/10.1021/bp010021c>
- Benitez, F. J., Real, F. J., Acero, J. L., Garcia, J., & Sanchez, M. (2003). Kinetics of the ozonation and aerobic biodegradation of wine vinasses in discontinuous and continuous processes. *Journal of Hazardous Materials*, 101(2), 203-218 [https://doi.org/10.1016/S0304-3894\(03\)00175-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3894(03)00175-4)
- Bolívar Caballero, J. J., Zaini, I. N., & Yang, W. (2022). Reforming processes for syngas production: A mini-review on the current status, challenges, and prospects for biomass conversion to fuels. *Applications in Energy and Combustion Science*, 10, 100064. <https://doi.org/10.1016/j.jaecs.2022.100064>



- Calderón, R. R., Boza, F. A., Benmites-Alfaro, E., Gómez, O. T., & Flores, J. C. (2025). Consortium of *Candida utilis*, *Kluyveromyces marxianus* and *Saccharomyces cerevisiae* Yeasts for Vinasse Fermentation of *Agave americana* L. Liquor for Biomass Production and Reduction in Chemical Oxygen Demand. *Fermentation*, 11(5), 281. <https://doi.org/10.3390/fermentation11050281>
- Castro, L. E. N., Santos, J. V. F., Fagnani, K. C., Alves, H. J., & Colpini, L. M. S. (2019). Evaluation of the effect of different treatment methods on sugarcane vinasse remediation. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 54(9), 791–800. <https://doi.org/10.1080/03601234.2019.1669981>
- Cedeño, M. C. (1995). Tequila Production. *Critical Reviews in Biotechnology*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.3109/07388559509150529>
- Christofoletti, C. A., Escher, J. P., Correia, J. E., Marinho, J. F. U. & Fontanetti, C. S. (2013). Sugarcane vinasse: Environmental implications of its use. *Waste Management*, 33(12), 2752–2761. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2013.09.005>
- Cipriano, M. A. P., Suleiman, A. K. A., da Silveira, A. P. D., do Carmo, J. B., & Kuramae, E. E. (2019). Bacterial community composition and diversity of two different forms of an organic residue of bioenergy crop. *PeerJ*, 2019(4). <https://doi.org/10.7717/peerj.6768>
- Corvellec, H., Stowell, A. F., & Johansson, N. (2022). Critiques of the circular economy. *Journal of industrial ecology*, 26(2), 421-432. <https://doi.org/10.1111/jiec.13187>
- Cruz-Salomón, A., Ríos-Valdovinos, E., Pola-Albores, F., Meza-Gordillo, R., Lagunas-Rivera, S. & Ruíz-Valdiviezo, V. M. (2017). Anaerobic treatment of agro-industrial wastewaters for COD removal in expanded granular sludge bed bioreactor. *Biofuel Research Journal*, 4(4), 715-720. doi: 10.18331/BRJ2017.4.4.3
- De Laat, J., & Gallard, H. (1999). Catalytic decomposition of hydrogen peroxide by Fe (III) in homogeneous aqueous solution: mechanism and kinetic modeling. *Environmental science & technology*, 33(16), 2726-2732. <https://doi.org/10.1021/es981171v>
- de Oliveira Cruz, L. M., Gomes, B. G. L. A., Tonetti, A. L., & Figueiredo, I. C. S. (2019). Using coconut husks in a full-scale decentralized wastewater treatment system: the influence of an anaerobic filter on maintenance and operational conditions of a sand filter. *Ecological engineering*, 127, 454-459. <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2018.12.021>
- Díaz-Cruces, V. F., García-Depraect, O., & León-Becerril, E. (2020). Effect of Lactate Fermentation Type on the Biochemical Methane Potential of Tequila Vinasse. *Bioenergy Research*, 13(2), 571–580. <https://doi.org/10.1007/s12155-020-10093-z>
- Díaz-Vázquez, D., Orozco-Nunnally, D. A., Yebra-Montes, C., Senés-Guerrero, C., & Gradilla-Hernández, M. S. (2022). Using yeast cultures to valorize tequila



- vinasse waste: An example of a circular economy approach in the agro-industrial sector. *Biomass and Bioenergy*, 161, 106471. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2022.106471>
- dos Reis, K. C., Arrizon, J., Amaya-Delgado, L., Gschaedler, A., Schwan, R. F., & Silva, C. F. (2018). Volatile compounds flavoring obtained from Brazilian and Mexican spirit wastes by yeasts. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34(10), 152. <https://doi.org/10.1007/s11274-018-2535-3>
- España-Gamboa, E., Mijangos-Cortes, J., Barahona-Perez, L., Dominguez-Maldonado, J., Hernández-Zarate, G., & Alzate-Gaviria, L. (2011). Vinasses: Characterization and treatments. *Waste Management and Research*, 29(12), 1235-1250. <https://doi.org/10.1177/0734242X10387313>
- Ferreira, L., Aguiar, M, Messias, T., Pompeu, G., Lopez, A., Silva, D., Monteiro, R. (2011). Evaluation of Sugar-Cane Vinasse Treated with *Pleurotus Sajor-Caju* Utilizing Aquatic Organisms as Toxicological Indicators. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74(1), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2010.08.042>
- García-Depraect, O., & León-Becerril, E. (2018). Fermentative biohydrogen production from tequila vinasse via the lactate-acetate pathway: Operational performance, kinetic analysis and microbial ecology. *Fuel*, 234, 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.06.126>
- García-Depraect, O., Rene, E. R., Diaz-Cruces, V. F., & León-Becerril, E. (2019). Effect of process parameters on enhanced biohydrogen production from tequila vinasse via the lactate-acetate pathway. *Bioresource Technology*, 273, 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.11.056>
- García-Gómez, C., Gortáres-Moroyoqui, P., & Drogui, P. (2011). Contaminantes emergentes: efectos y tratamientos de remoción. *Química Viva*, 10(2), 96-105. <https://www.redalyc.org/pdf/863/86319141004.pdf>
- Goyés, A., & Bolaños, G. (2005). Un estudio preliminar sobre el tratamiento de vinazas en agua supercrítica. *XXIII Congr Colomb Ing Química*, 1, 13. https://www.researchgate.net/profile/Gustavo-Bolanos-2/publication/266499709_Un_estudio_preliminar_sobre_el_tratamiento_de_vinazas_en_agua_supercritica/links/580e8e7e08ae47535247b6bd/Un-estudio-preliminar-sobre-el-tratamiento-de-vinazas-en-agua-supercritica.pdf
- Grant, S., & Christian, S. (2018). Anaerobic Membrane Bioreactor (AnMBR) Pilot-scale Treatment of Stillage from Tequila Production. *Water Environment Federation*, 15, 2203-2208. <https://www.accesswater.org/publications/proceedings/-297422/anaerobic-membrane-bioreactor--anmbr--pilot-scale-treatment-of-stillage-from-tequila-production>



- Hakizimana, J. N., Gourich, B., Chafi, M., Stiriba, Y., Vial, C., Drogui, P., & Naja, J. (2017). Electrocoagulation process in water treatment: A review of electrocoagulation modeling approaches. *Desalination*, *404*, 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2016.10.011>
- Hallenbeck, P. C., & Benemann, J. R. (2002). Biological hydrogen production; fundamentals and limiting processes. *International journal of hydrogen energy*, *27*(11-12), 1185-1193. [https://doi.org/10.1016/S0360-3199\(02\)00131-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3199(02)00131-3)
- Hoarau, J., Caro, Y., Grondin, I., & Petit, T. (2018). Sugarcane vinasse processing: Toward a status shift from waste to valuable resource. A review. *Journal of water process engineering*, *24*, 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2018.05.003>
- Hoarau, J., Caro, Y., Grondin, I., & Petit, T. (2018). Sugarcane vinasse processing: Toward a status shift from waste to valuable resource. A review. *Journal of water process engineering*, *24*, 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2018.05.003>
- Ilangovan, K., & Noyola, A. (1993). Availability of micronutrients during anaerobic digestion of molasses sludge using an Upflow Anaerobic Sludge Blanket (UASB) reactor. *Environmental technology*, *14*(8), 795-799. <https://doi.org/10.1080/09593339309385351>
- Iñiguez, J. (2010). Algunas consideraciones teorico-practicas sobre la destilacion intermitente en alambique simple de mostos fermentados, y ordinarios. *Revista Ingeniería Primero*, *17*, 31-51. https://fgsalazar.net/LANDIVAR/ING-PRI-MERO/boletin17/URL_17_QUI01_FERMENTACION.pdf
- Íñiguez-Covarrubias, G., & Peraza-Luna, F. (2007). Reduction of solids and organic load concentrations in tequila vinasses using a polyacrylamide (PAM) polymer flocculant. *Revista internacional de contaminación ambiental*, *23*(1), 17-24. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0188-49992007000100002&script=sci_arttext
- Jach, M. E., & Malm, A. (2022). *Yarrowia lipolytica* as an Alternative and Valuable Source of Nutritional and Bioactive Compounds for Humans. *Molecules*, *27*(7), 2300. <https://doi.org/10.3390/molecules27072300>
- Jach, M. E., Serefko, A., Ziaja, M., & Kieliszek, M. (2022). Yeast Protein as an Easily Accessible Food Source. *Metabolites*, *12*(1), 63. <https://doi.org/10.3390/metabo12010063>
- Jiménez, A. M., Borja, R., Martín, A., & Raposo, F. (2005). Mathematical modelling of aerobic degradation of vinasses with *Penicillium decumbens*. *Process Biochemistry*, *40*(8), 2805–2811. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2004.12.011>
- Jouanneau, S., Recoules, L., Durand, M. J., Boukabache, A., Picot, V., Primault, Y., ... & Thouand, G. (2014). Methods for assessing biochemical oxygen demand (BOD): A review. *Water research*, *49*, 62-82. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.10.066>



- Kannah, R. Y., Kavitha, S., Karthikeyan, O. P., Kumar, G., Dai-Viet, N. V., & Banu, J. R. (2021). Techno-economic assessment of various hydrogen production methods—A review. *Bioresource technology*, *319*, 124175. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.124175>
- López-López A, Pic JS (2006) Desarrollo de un proceso de oxidación avanzada basado en ozono para degradar compuestos recalcitrantes en agua. *Proceedings of the V Congreso Internacional de Ciencias Ambientales* (pp 820–827). https://www.researchgate.net/publication/267414961_DESARROLLO_DE_UN_PROCESO_DE_OXIDACION_AVANZADA_BASADO_EN_OZONO_PARA_DEGRADAR_COMPUESTOS_RECALCITRANTES_EN_AGUA
- Rodríguez Garay, B., Gutiérrez Mora, A., Arrizon Gaviño, J., Loera Quezada, M., Flores Berrios, E., Rincón Enriquez, G., Quiñonez, E., & Qui Zapata, J. (2015). La materia prima: Agave tequilana Weber Var. Azul. En A. Gschaedler Mathis, *Ciencia y Tecnología del Tequila: Avances y perspectivas 2ª Edición* (pp. 343-378). CIATEJ. <http://ciatej.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1023/455>
- López-López, A., & Contreras-Ramos, S. M. (2015). Tratamiento de efluentes y aprovechamiento de residuos. En A. Gschaedler Mathis, *Ciencia y Tecnología del Tequila: Avances y Perspectivas* (pp. 343-378). CIATEJ.
- López-López, A., Davila-Vazquez, G., León-Becerril, E., Villegas-García, E., & Gallardo-Valdez, J. (2010). Tequila vinasses: Generation and full-scale treatment processes. *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, *9*(2), 109–116. <https://doi.org/10.1007/s11157-010-9204-9>
- Lutosławski, K., Ryznar-Luty, A., & Cibis, E. (2024). Efficiency of aerobic biodegradation of sugar beet distillery stillage under dissolved oxygen tension-controlled conditions. *Plos one*, *19*(7), e0306330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306330>
- Ma, C., Xia, S., Song, J., Hou, Y., Hao, T., Shen, S., Li, K., Xue, C., & Jiang, X. (2024). Yeast protein as a novel protein source: Processing, functional properties, and potential applications in foods. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, *93*, 103606. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2024.103606>
- Ma, J., Sun, Y., Meng, D., Zhou, Z., Zhang, Y., & Yang, R. (2023). Yeast proteins: The novel and sustainable alternative protein in food applications. *Trends in Food Science and Technology*, *135*, 190-201. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.04.003>
- Maldonado Maldonado, J. I., Márquez Romance, A. M., Guevara Pérez, E., José Rey Lago, D., & Pérez Pacheco, S. A. (2020). Models for design of upflow anaerobic filters separated in two and three phases. *Journal of Environmental Engineering*, *146*(3), 04020007. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)EE.1943-7870.0001577](https://doi.org/10.1061/(ASCE)EE.1943-7870.0001577)



- Márquez R, A. M., Maldonado M, J. I., Guevara P, E., Rey L, D. J., & Pérez P, S. A. (2021). An approach to models for the design of upflow anaerobic filters. *Journal of Applied Water Engineering and Research*, 9(2), 107-132. <https://doi.org/10.1080/23249676.2020.1831972>
- Meza-Pérez, A., Briones-Méndez, R., & Ilangovan, K. (1996). Floculación-coagulación como postratamiento del efluente de un reactor anaerobio que trata vinazas tequileras. *Proceedings of the XXV Congreso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental*. https://repositorio.unam.mx/contenidos/floculacion-coagulacion-como-postratamiento-del-afluente-de-un-reactor-anaerobico-trata-vinazas-tequileras-3489097?c=Lr2lDa&d=false&q=*&i=2&v=1&t=search_1&as=1
- Mikucka, W., & Zielńska, M. (2020). Distillery Stillage: Characteristics, Treatment, and Valorization. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 192(3), 770-793. <https://doi.org/10.1007/s12010-020-03343-5>
- Moran-Salazar, R. G., Sanchez-Lizarraga, A. L., Rodriguez-Campos, J., Davila-Vazquez, G., Marino-Marmolejo, E. N., Dendooven, L., & Contreras-Ramos, S. M. (2016). Utilization of vinasses as soil amendment: consequences and perspectives. *SpringerPlus*, 5, 1007. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2410-3>
- Navarro, A. R., Sepulveda, M. C., & Rubio, M. C. (2000). Bio-Concentration of Vinasse from the Alcoholic Fermentation of Sugar Cane Molasses. *Waste Manage*, 20(7), 581–585. [https://doi.org/10.1016/S0956-053X\(00\)00026-X](https://doi.org/10.1016/S0956-053X(00)00026-X)
- Oliveira, B. G., Carvalho, J., Cerri, C., Cerri, C., Feigl, B. (2013). Soil Greenhouse Gas Fluxes from Vinasse Application in Brazilian Sugarcane Areas. *Geoderma*, 200-201, 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.geoderma.2013.02.005>
- Robles-González, V., Galíndez-Mayer, J., Rinderknecht-Seijas, N., & Poggi-Varaldo, H. M. (2012). Treatment of mezcal vinasses: A review. *Journal of Biotechnology*, 157(4), 524–546. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.09.006>
- Rodríguez Díaz, Y., Fuentes Guevara, M., Beleño Díaz, O., & Montoya Armenta, L. (2021). Electrocoagulación como alternativa de tratamiento de aguas residuales mixtas originadas en la industria del procesamiento de lácteos y cárnicos. *Tecnura*, 25(67), 26-39. <https://doi.org/10.14483/22487638.15769>
- Rodríguez-Romero, J. de J., Aceves-Lara, C. A., Silva, C. F., Gschaedler, A., Amaya-Delgado, L., & Arrizon, J. (2020). 2-Phenylethanol and 2-Phenylethylacetate production by nonconventional yeasts using tequila vinasses as a substrate. *Biotechnology Reports*, 25, e00420. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00420>
- Sangave, P. C., Gogate, P.R. & Pandit, A.B. (2007). Combination of ozonation with conventional aerobic oxidation for distillery wastewater treatment. *Chemosphere*, 68, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.12.053>



- Sari, V. A., & Juliastuti, S. R. (2019). Degradation of Hydrogen Sulfide in Stillage as Ethanol Industrial Waste by *Acidithiobacillus thiooxidans* and *Pseudomonas putida* with Aerobic Biofiltration Method in Bioreactor. *Jurnal Teknik ITS*, 8(2), 109-114. <http://dx.doi.org/10.12962/j23373539.v8i2.49728>
- Satyawali Y and Balakrishnan M (2007) Removal of color from bio- methanated distillery spentwash by treatment with activated carbons. *Bioresource Technology*, 98, 2629–2635. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.09.016>
- Satyawali, Y. & Balakrishnan, M. (2008). Wastewater treatment in molasses-based alcohol distilleries for COD and color removal: A review. *Journal of Environmental Management*, 86, 481–497. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2006.12.024>
- Satyawali, Y., & Balakrishnan, M. (2008). Wastewater treatment in molasses-based alcohol distilleries for COD and color removal: a review. *Journal of environmental management*, 86(3), 481-497. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2006.12.024>
- Siles, J. A., García-García, I., Martín, A., & Martín, M. A. (2011). Integrated ozonation and biomethanization treatments of vinasse derived from ethanol manufacturing. *Journal of Hazardous Materials*, 188(1-3), 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.01.096>
- Sowmeyan, R. & Swaminathan, G. (2008) Effluent treatment process in molasses-based distillery industries: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 152, 453–462. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.11.033>
- Sreethawong, T., & Chavadej, S. (2008). Color removal of distillery wastewater by ozonation in the absence and presence of immobilized iron oxide catalyst. *Journal of Hazardous Materials*, 155(3), 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.11.091>
- Staffell, I., Scamman, D., Abad, A. V., Balcombe, P., Dodds, P. E., Ekins, P., ... & Ward, K. R. (2019). The role of hydrogen and fuel cells in the global energy system. *Energy & Environmental Science*, 12(2), 463-491. <https://doi.org/10.1039/C8EE01157E>
- Teymennet-Ramírez, K., García-Morales García-Morales, S., Hernández-Fernández, O., & Barrera-Martínez, I. (2023). Detoxication of tequila vinasse by *Trametes sanguineus*: a biotechnological approach to laccase production and water reuse in seedling growth. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3228310/v1>
- Torres, L.G., Carpinteyro-Urban, S.L. (2012). Use of *Prosopis laevigata* seed gum and *Opuntia ficus-indica* mucilage for the treatment of municipal wastewaters by coagulation-flocculation. *Natural Resources Research*, 3(2), 35. <http://dx.doi.org/10.4236/nr.2012.32006>
- Torres-Altamirano, J. A. (2024). *Estimación económica de la producción de agua desmineralizada de una planta de ciclo combinado de 850 MW*. Academia.<https://www.academia>.



edu/122128981/Estimaci%C3%B3n_econ%C3%B3mica_de_la_produc-
ci%C3%B3n_de_agua_desmineralizada_de_una_planta_de_ciclo_combi-
nado_de_850_MW

- Vargas-Hernández, J. G., & Medrano, M. D. J. M. (2019). The circular economy. *Revista Gestão & Sustentabilidade*, 1(1), 298-309. https://www.researchgate.net/profile/Jose-Vargas-Hernandez/publication/330643989_A_Critical_Analysis_of_Scenarios_for_Small_and_Medium_Enterprise_in_NAFTA_renegotiations/links/60e36203a6fdccb7450ac2e1/A-Critical-Analysis-of-Scenarios-for-Small-and-Medium-Enterprise-in-NAFTA-renegotiations.pdf?_sg%5B0%5D=started_experiment_milestone&origin=journalDetail&_rtd=e30%3D
- Vera, I. G. C. (2017). Diseño e implementación de un sistema de tratamiento de Aguas residuales. *Dominio de las Ciencias*, 3(1), 536-560. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6134928>
- Zielińska, M., Bulkowska, K., & Mikucka, W. (2021). Valorization of distillery stillage for bioenergy production: a Review. *Energies*, 14(21), 7235. <https://doi.org/10.3390/en14217235>



Composición y propiedades funcionales de proteínas de legumbres como alternativa para producir tofu

Composition and functional properties of legume proteins as an alternative for tofu production

Lucero Ávalos Flores¹, Luis Alfonso Mojica Contreras¹ y Judith Esmeralda Urías-Silvas^{1*}

¹ *Tecnología Alimentaria, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ), Camino Arenero #1227, Col. El Bajío, 45019 Zapopan, Jalisco. México.*

*Autor de correspondencia: Judith Esmeralda Urías-Silvas, jurias@ciatej.mx

Palabras clave:

harina de legumbres, gelificación, sustituto de soya, textura

Keywords:

legume flour, gelation, soy alternative, texture

Recibido: 24 de marzo 2025
Revisado: 22 de mayo 2025
Aceptado: 03 de junio 2025
Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Resumen

El presente artículo es una revisión de las propiedades nutricionales y los perfiles de textura del tofu elaborado a partir de legumbres y cereales alternativas a la soya, enfocándose en atributos como la dureza, cohesividad, elasticidad y mediciones de color. El creciente interés en estas alternativas se debe a la demanda de productos libres de alérgenos y a las preocupaciones sobre el uso de soya genéticamente modificada. Las harinas de legumbres, como haba, lenteja, garbanzo y chícharo, son fuentes proteicas con aplicaciones tecnofuncionales. Estas harinas no solo aportan nutrientes esenciales, como aminoácidos y minerales, sino que también influyen en la formación de estructuras tipo gel, necesarias para lograr la textura característica del tofu. La lenteja destaca por su contenido en proteínas, aminoácidos esenciales y antioxidantes. Los garbanzos contribuyen a una textura más firme del tofu; sin embargo, los chícharos no logran proporcionar la consistencia deseada debido a su menor contenido de enlaces disulfuro, los cuales son cruciales para una adecuada formación del gel. Los hallazgos permiten comprender los beneficios nutricionales y tecnológicos del uso de harinas de legumbres en la producción de tofu.

Abstract

This article reviews the nutritional properties and textural profiles of tofu made from legumes and cereals alternatives to soy, focusing on attributes like hardness, cohesiveness, elasticity, and color measurements. The growing interest in these alternatives is driven by the demand for allergen-free products and concerns the use of genetically modified soybeans. Legume flours such as fava bean, lentil, chickpea, and pea are rich protein sources with valuable techno-functional properties. These flours not only provide essential nutrients, such as amino acids and minerals, but also play a role in forming gel-like structures that are crucial for achieving the characteristic texture of tofu. Lentils stand out for their high protein content, essential amino acids, and antioxidants. Chickpeas contribute to a firmer tofu texture; however, peas fall short in providing the desired consistency due to their lower content of disulfide bonds, which are crucial for proper gel formation. These findings shed light on the nutritional and technological advantages of using legume flour in tofu production.



Introducción

La revisión de literatura incluida en este trabajo fue de tipo no sistemática, centrada en artículos científicos relevantes que abordan la producción de tofu a partir de legumbres distintas a la soya, así como en estudios sobre sus propiedades nutricionales y funcionales. Los documentos analizados fueron publicados en inglés, cubriendo el periodo entre 2012 y 2025. Además, se incorporó un artículo fuera de ese rango temporal (2007) por su relevancia metodológica.

En la actualidad, existe una tendencia creciente hacia alternativas de origen vegetal para evitar el consumo de productos animales. Esta tendencia está impulsada por una serie de factores como las serias preocupaciones morales, ambientales y de salud (Martínez et al., 2021), entre estos motivos también se encuentra el rechazo al consumo de soya debido a su potencial alergénico y a su frecuente asociación con organismos genéticamente modificados (OGM). La preferencia de los consumidores por evitar los productos animales ha llevado a avances significativos en las dietas vegetarianas y veganas, así como en el desarrollo de nuevas opciones de alimentos de origen vegetal libres de modificaciones genéticas (Fuentes Cuiñas et al., 2020). Entre ellos el tofu, que ha ganado popularidad entre los consumidores que buscan opciones más sostenibles y éticas. El tofu es un gel de proteínas vegetales derivado de la soya, cuya formación depende de una serie de transformaciones estructurales en las proteínas durante el procesamiento. Factores como la variedad de la soya, el tipo y concentración del coagulante, y las condiciones de almacenamiento influyen significativamente en la desnaturalización, agregación y gelificación de las proteínas, lo que a su vez determina la textura, rendimiento y calidad del tofu final (Guan et al., 2021)

Tradicionalmente elaborado a partir de soya, el tofu ha comenzado a producirse también a partir de otras legumbres como chícharo, haba, lenteja y garbanzo, en respuesta a la necesidad de diversificar las fuentes vegetales y evitar ingredientes alérgenos o modificados genéticamente (Jeewanthi y Paik, 2018; Wang y Murphy, 1996). Estas legumbres, además de ser ampliamente utilizadas en bebidas, análogos del queso y productos fermentados, ofrecen un alto contenido proteico, bajo en grasa, y son ricas en carbohidratos complejos como fibra soluble e insoluble, oligosacáridos y almidones de digestión lenta (Ahn et al., 2019; Zamora & Barboza, 2020). Por ello, actualmente se exploran como fuentes prometedoras de proteína vegetal de alta calidad para el desarrollo de alternativas al tofu (Cheng et al., 2019; Saperas et al., 2023).

Además de su valor proteico y de carbohidratos, estas legumbres aportan minerales esenciales como hierro, calcio, zinc, magnesio y potasio, los cuales enriquecen el perfil nutricional del tofu derivado de estas fuentes vegetales (Didinger & Thompson, 2021). Sin embargo, también contienen compuestos antinutricionales



como fitatos, taninos y lectinas, que pueden disminuir la biodisponibilidad de algunos micronutrientes si no se procesan adecuadamente (Samtiya et al., 2020). En cuanto a su contenido lipídico, las legumbres presentan bajos niveles de grasa (generalmente entre 1 y 6 %, dependiendo de la especie), predominando los ácidos grasos insaturados, como el ácido linoleico y el ácido oleico, con potenciales beneficios para la salud cardiovascular (Jukanti et al., 2012).

De igual forma, es importante destacar que la alergia a los compuestos de la soya, causada por la presencia de proteínas como β conglucina y glicinina, responsables de reacciones alérgicas severas en individuos sensibles (Lisiecka, 2025), además, el uso generalizado de soya transgénica resistente al glifosato ha levantado inquietudes recientes debido a que el glifosato se ha asociado con estrés oxidativo, daño en el ADN y un mayor riesgo potencial de hematopatías (Benbrook, 2025; Jedrusek-Golinska et al., 2019; Matsuo et al., 2020; Wiederstein et al., 2023). Esta preocupación, junto con el uso dominante de soya modificada genéticamente, ha sido el resultado de una creciente demanda por parte de los consumidores de alternativas al tofu que hoy en día, el tofu es uno de los principales productos derivados de soya. Según datos de Straits Research, (2023), el mercado global del tofu tuvo un tamaño de USD 1.75 mil millones en el año base 2023 y se espera que alcance los USD 2.77 mil millones para 2032, con una tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR) del 5.25 % durante el periodo de pronóstico 2024–2032. Al elegir legumbres que no tienen una alta alergenicidad, los fabricantes promueven la preferencia de los consumidores, ya que están aumentando la demanda de productos que no solo estén libres de alérgenos, sino que también no provengan de fuentes transgénicas. Esto está motivado por razones de salud y un deseo de productos naturales. Aunque las legumbres suelen considerarse sostenibles, su cultivo también puede implicar desafíos como el uso de pesticidas y la erosión del suelo, el promover prácticas agrícolas responsables es clave para garantizar su producción sustentable (Foyer et al., 2016).

El presente artículo es una revisión y un análisis de trabajos relacionados con la producción de tofu a partir de legumbres alternativas a la soya, en vista de su valor nutricional, beneficios dietéticos y potencial para satisfacer la demanda de alimentos de consumidores con mayor conciencia de la salud. Por lo tanto, se justifica la necesidad de que se desarrollen alimentos de alta calidad que satisfaga no solo las preferencias de los consumidores, sino que también tenga mejores propiedades nutricionales y sensoriales.



Historia y características del tofu

El tofu es un alimento saludable de origen asiático que se prepara coagulando la bebida de soya (molienda de soya con agua) y que hoy en día se consume en todo el mundo. El tofu se empezó a producir después de la dinastía Han, hace más de 2000 años, y se convirtió en un alimento conocido, primero en la cultura china, luego en la japonesa durante el periodo Edo (1603-1868) y, posteriormente, en las distintas regiones del sudeste asiático (Zheng et al., 2020).

El tratamiento de las legumbres es fundamental para la elaboración de alimentos, como el tradicional tofu de soya. El procedimiento de elaboración del tofu consiste en utilizar granos o semillas de soya, los cuales se someten a remojo, molienda, filtración ebullición, coagulación, moldeado y prensado para finalmente obtener un tofu (Guan et al., 2021).

Las legumbres han sido esenciales en la dieta humana durante años debido a su valor nutricional y los beneficios asociados a la salud. Sin embargo, la soya no está excluida en las dietas o productos a pesar de la presencia de aglutinina, antinutriente que reduce la capacidad del organismo para absorber y utilizar nutrientes esenciales, lo cual afecta negativamente el crecimiento, causa cambios patológicos en los intestinos y proporciona un deterioro en la capacidad del sistema inmune para proteger al organismo (Benayad y Aboussaleh, 2021). La creciente demanda de proteínas de origen vegetal, impulsada por el interés de los consumidores en incluir en la dieta alimentos más saludables, ha reforzado la popularidad del tofu. Asimismo, las preocupaciones sobre la alergenicidad y los organismos modificados genéticamente han aumentado el interés en buscar alternativas a las legumbres para producir tofu a partir de cultivos alternativos a la soya (Felix et al, 2019). Aunque el tofu ha sido tradicionalmente elaborado con soya, su definición actual no limita su producción a esta legumbre (Zheng et al, 2020). El Servicio de Investigación del Congreso de Estados Unidos señala que no es necesario etiquetar el tofu elaborado a partir de legumbres distintas de la soya como “análogo” o “sin soya”, sino nombrarlo como tofu de la legumbre en cuestión (Servicio de Investigación del Congreso, 2018). Por esta razón, buscar alternativas de legumbres para la preparación de tofu es una vía potencial de investigación y diversidad nutricional, especialmente mediante el uso de harinas como materia prima en el proceso de elaboración.

Alternativas a las legumbres

Las legumbres como lenteja, haba, garbanzo y chícharo fueron seleccionadas como alternativas para producir tofu debido a sus propiedades nutricionales y tecnofuncionales, así como por su capacidad para diversificar la producción de alimentos a base de soya.



Lenteja (*Lens culinaris* L.)

La lenteja, que pertenecen a la especie *Lens culinaris*, es valorada por sus numerosos beneficios para la salud humana y su alto contenido nutritivo. Es considerado un alimento básico en muchos países, como el subcontinente indio (Jarpa Parra, 2018). Según los estudios más recientes, las proteínas provenientes de la lenteja presentan excelentes propiedades tecnofuncionales (como solubilidad, formación de espuma y gelificación (Jarpa-Parra, 2018). Además, debido a su alto contenido de proteínas, la lenteja tiene la posibilidad de reemplazar a la soya en productos alimenticios.

Haba (*Vicia faba* L.)

Durante varios milenios, la semilla de haba ha sido cultivada y consumida en muchas culturas de todo el mundo como parte integral de varias dietas tradicionales. La versatilidad del haba no se limita a su valor nutricional, también se refiere a sus propiedades tecnofuncionales que la convierten en un ingrediente ideal en la industria alimentaria moderna (Setia et al., 2019). Las propiedades tecnofuncionales de las semillas de haba se pueden mejorar en gran medida mediante la germinación y la extrusión. Estas son particularmente importantes en la elaboración del tofu, ya que las propiedades de gelificación y la capacidad de retención de agua de las proteínas de la semilla de haba son clave para un alto nivel de calidad del producto (Rempel et al., 2019).

Chícharo (*Pisum sativum*)

El chícharo es una legumbre muy valorada en la industria alimentaria y la nutrición humana. Incorporar harina de chícharo en productos alimenticios puede mejorar significativamente sus propiedades nutricionales y tecnofuncionales (Setia et al., 2019). La harina de chícharo es reconocida por su capacidad de mejorar las propiedades reológicas de las mezclas, dando como resultado productos con mejor textura y volumen. Esto se debe, en gran parte, a su propiedad de gelificación, la cual es facilitada por sus componentes proteicos y fibras que interactúan favorablemente durante el procesamiento, formando una red que retiene agua y aire, y brinda estabilidad estructural (Millar, Barry-Ryan et al., 2019).

Garbanzo (*Cicer arietinum* L.)

La harina de garbanzo, derivada de la molienda de garbanzos secos (*Cicer arietinum* L.), se ha convertido en un ingrediente valioso en la industria alimentaria debido a sus propiedades tecnofuncionales, como las propiedades de gelificación. Esta harina es conocida por su alto contenido en proteínas, fibra, vitaminas y minerales, lo que la convierte en una alternativa atractiva a la harina tradicional para la preparación



de alimentos. La harina de garbanzo no contiene gluten de forma natural, lo que la convierte en una opción ideal para personas celíacas. Estudios recientes han demostrado que la harina de garbanzo puede formar geles sólidos en condiciones específicas de calentamiento y tratamiento enzimático, mejorando la textura de los alimentos y la retención de agua (de la Rosa-Millán et al., 2020). La formación de geles es útil para mejorar la consistencia y la estabilidad de diversos productos alimenticios (Badia-Olmos et al., 2023).

Propiedades nutricionales

Las legumbres son una fuente de nutrientes esenciales en la dieta humana, que pueden aportar beneficios a la salud. Legumbres como el garbanzo, lenteja, chícharo y haba son ricas en proteínas, fibra dietética, vitaminas y minerales (Tabla 1), lo que puede reducir el riesgo de padecer enfermedades no transmisibles como la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. Además, son legumbres libres de gluten y estas propiedades las convierten en una alternativa de consumo para las personas celíacas (Bautista-Expósito et al., 2021; FAO, 2025; Jiang et al., 2020; Lefèvre et al., 2022; Monnet et al., 2019; Smits et al., 2023).

Tabla 1. Caracterización nutricional de harinas de leguminosas alternativas para la producción de tofu

Harina de legumbre	Carbohidratos	Fibra	Proteína	Lípidos	Cenizas	Humedad	Aporte energético
Haba	60.48±0.24 ^v	13.80±0.97 ^r	27.99±0.06 ^r	1.57±0.11 ^r	3.40±0.09 ^r	12.30±0 ^r	30.42
Lenteja	67.44±0.14 ^w	1.40±0.30 ^x	27.03±0.12 ^w	0.86±0.05 ^w	4.59±0.01 ^w	6.45±0.02 ^w	28.03
Chícharo	67.69±0.16 ^w	15.70±0.48 ^s	23.67±0.17 ^w	5.44±0.05 ^w	4.87±0.01 ^w	6.01±0.02 ^w	22.84
Garbanzo	51.10±1.00 ^x	6.30±0.40 ^x	16.90±2.00 ^x	6.3±0.40 ^x	4.87±0.02 ^w	8.14±0.01 ^w	20.56
Soya	39.10±13.50 ^h	28.60±0.50 ^h	38.10±0.00 ^h	18.30±0.60 ^h	5.00±0.00 ^h	7.3±0.10 ^h	32.19

Nota. Los valores se expresan en % ± desviación estándar. Tabla construida con datos de (Hall & Moraru, 2021)y; (Tas et al., 2022)w; (Ferawati et al., 2019)s; (Millar, Gallagher, et al., 2019)r; (Gu et al., 2020)v; (Badia-Olmos et al., 2023)x (Vivar-Quintana et al., 2023)h. Los superíndices indican el origen de la información. El valor de aporte de energético fue calculado por los autores utilizando los factores de conversión estándar: 4 kcal/g para carbohidratos y proteínas, y 9 kcal/g para lípidos.

Para revisar la aproximación del contenido nutricional de legumbres, lenteja, haba, chícharo y garbanzo, se seleccionaron artículos donde se han utilizado únicamente harinas de estas legumbres para elaborar tofu, adaptándose al proceso tradicional del tofu. El perfil nutricional de las harinas de leguminosas alternativas seleccionadas comprende el contenido de carbohidratos, fibra, proteínas, lípidos, cenizas y humedad (Tabla 1) y aminoácidos (Tabla 2).

**Tabla 2.** Composición mineral y de aminoácidos de harinas de legumbres alternativas para la producción de tofu

	Haba	Lenteja	Chícharo	Garbanzo	Soya
Minerales					
K	1220.45 ± 53.83 ^r	955.00 ± 1.5 ^o	1099.16 ± 27.75 ^r	1316.66 ± 101.15 ^q	689.47 ± 0.00 ^f
P	n.d	n.d	n.d	391.66 ± 36.00 ^q	695.20 ± 0.00 ^g
Mg	101.55 ± 3.89 ^r	122.21 ± 1.12 ^o	114.2 ± 2.92 ^r	139.66 ± 6.65 ^q	258.24 ± 0.00 ^g
Ca	172.65 ± 47.06 ^r	77.00 ± 0.6 ^o	169.66 ± 27.48 ^r	n.d	300.36 ± 0.00 ^g
Cu	n.d	1.31 ± 0.2 ^o	n.d	n.d	n.d
Fe	5.48 ± 0.84 ^r	7.55 ± 0.1 ^o	3.91 ± 1.19 ^r	n.d	16.40 ± 0.00 ^g
Zn	4.18 ± 0.9 ^r	4.78 ± 0.9 ^o	3.78 ± 1.13 ^r	n.d	2.70 ± 0.00 ^g
Mn	n.d	1.63 ± 0.2 ^o	n.d	n.d	n.d
Aminoácidos					
<i>Esenciales</i>					
Histidina	32.00 ^r		27.00 ^r	25.49 ⁿ	0.2 ^e
Isoleucina	36.00 ^r	12.23 ^o	38.00 ^r	37.98 ⁿ	1.20 ^e
Leucina	71.00 ^r	24.69 ^o	77.00 ^r	75.96 ⁿ	2.00 ^e
Lisina	55.00 ^r	22.32 ^o	70.00 ^r	65.03 ⁿ	3.80 ^e
Metionina	9.00 ^r		12.00 ^r	15.61 ⁿ	0.40 ^e
Fenilalanina	43.00 ^r	4.78 ^o	49.00 ^r	58.27 ⁿ	0.80 ^e
Treonina	34.00 ^r	18.09 ^o	40.00 ^r	33.30 ⁿ	0.90 ^e
Triptófano	n.d	n.d	n.d	12.38 ⁿ	n.d
Valina	39.00 ^r	16.14 ^o	49.00 ^r	40.58 ⁿ	0.80 ^e
<i>No esenciales</i>					
Alanina	37.00 ^r	16.57 ^o	43.00 ^r	10.10 ⁱ	2.80 ^e
Arginina	77.00 ^r	28.28 ^o	49.00 ^r	20.51 ⁱ	1.50 ^e
Ácido aspártico	102.00 ^r	49.39 ^o	114.00 ^r	30.60 ⁱ	18.00 ^e
Ácido cisteico	17.00 ^r	n.d	16.00 ^r	n.d	n.d
Cisteína	11.00 ^r	n.d	14.00 ^r	3.30 ⁱ	1.00 ^e
Ácido glutámico	142.00 ^r	57.47 ^o	166.00 ^r	n.d	4.10 ^e
Glicina	34.00 ^r	16.28 ^o	42.00 ^r	9.90 ⁱ	13.50 ^e
Serina	43.00 ^r	n.d	47.00 ^r	15.6 ⁱ	1.90 ^e
Taurina	21.00 ^r	n.d	21.00 ^r	n.d	n.d
Tirosina	27.00 ^r	n.d	30.00 ^r	6.90 ⁱ	1.10 ^e

Nota. Los valores de minerales se expresan en mg/100g ± desviación estándar. Los valores de aminoácidos se expresan en mg/g. Tabla construida con datos de (Bai et al., 2018)i; (Jansone & Kunkulberga, 2023)n; (Paucean et al., 2018)o; (Millar, Gallagher, et al., 2019)r; (Dandachy et al., 2019)q; (Etiosa et al., 2018)g; (Tamangwa et al., 2023)f; (Slininger et al., 2023)e. Los superíndices indican el origen de la información.

El contenido de carbohidratos en legumbres varía entre 51.10 y 67.69%, mientras que la fibra oscila entre 1.0 y 15.70%, destacando el chícharo como la legumbre con mayor contenido de ambos nutrientes (Robbani et al., 2022). Comparado con



la soya (20.22% de carbohidratos y 7.15% de fibra), solo el chícharo (15.70%) y haba (13.80%) superaron su contenido de fibra. Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (AESA), se recomienda un consumo >25 g/día de fibra para mejorar la función intestinal y reducir riesgos de enfermedades crónicas (AESA, 2010). Estudios previos indican que, aunque las legumbres tienen mayor contenido de carbohidratos, presentan menor cantidad de fibra en comparación con la soya (Xu et al., 2019).

El contenido proteico varía según la legumbre, siendo la semilla de haba la más rica en proteína (27.99%), seguida por chícharo (26.80%) y lenteja (24.67%), mientras que el garbanzo tuvo el menor contenido (16.90%) (Millar, Gallagher, et al., 2019; Robbani et al., 2022). A pesar de estos valores, todas las legumbres presentan menor contenido proteico en comparación con la soya (32-43%). La coagulación del tofu depende de la cantidad de proteínas, por lo que usar concentrados o harinas proteicas germinadas puede mejorar la firmeza del tofu (Skylas et al., 2023; Xu et al., 2019).

En términos de aporte energético (Tabla 1), la proteína representa el 30.42% de la energía total en haba, 28.03% en lenteja, 22.84% en chícharo y 20.56% en garbanzo. Según EFSA un alimento se considera rico en proteínas si al menos el 20% de su energía proviene de proteínas. En este sentido, todas las harinas de las diferentes legumbres cumplen con lo estipulado, sin embargo, la harina de garbanzo fue la que presentó menor aporte energético estando en el límite inferior, el Codex Alimentarius, por su parte, ofrece la metodología para calcular estos aportes energéticos (Codex Alimentarius, 2021; European Commission, n.d.).

El contenido de aminoácidos esenciales varía significativamente entre legumbres. Las harinas de haba, chícharo y garbanzo superan a la soya en leucina (71-77 mg/g vs. 30.5 mg/g), lisina (55-70 mg/g vs. 18.6 mg/g) y valina (39-49 mg/g vs. 26.1 mg/g) (Li et al., 2020). Sin embargo, la harina de lentejas tiene menor contenido de valina (16.14 mg/g), mientras que el garbanzo destaca con un alto contenido de metionina (15.61 mg/g), superando a la soya (13.2 mg/g). Respecto a aminoácidos no esenciales, las harinas de haba y chícharo contienen altos niveles de ácido aspártico (102-114 mg/g) y ácido glutámico (142-166 mg/g), valores superiores a los reportados en la soya (60 mg/g de ácido aspártico y 100 mg/g de ácido glutámico) (Li et al., 2020).

En general, la harina de soya presenta menor contenido de leucina, lisina, valina, ácido glutámico y ácido aspártico en comparación con algunas legumbres. Esto resalta el potencial de complementar la dieta con proteínas vegetales distintas de la soya para lograr un perfil de aminoácidos más equilibrado (Li et al., 2020).



Tecnofuncionalidad

Capacidad de retención de agua (WHC)

La capacidad de retención de agua (WHC) se refiere a la capacidad de una proteína de absorber y retener agua dentro de su estructura; sin embargo, el pH y la temperatura a la que se encuentra la proteína también pueden intervenir. Las harinas de legumbres con una alta WHC pueden formar una red más cohesiva y densa, atrapando el agua dentro de la matriz del tofu después de su proceso de fabricación, lo que da como resultado una textura más firme y menos propensa a romperse durante el procesamiento (Chen et al., 2019; Yang et al., 2020). Además, el tofu con una alta WHC tiene mayor hidratación y mejor preferencia sensorial ya que es más agradable al paladar (Badia-Olmos et al., 2023).

Estudios recientes han demostrado que los tratamientos físicos y químicos pueden mejorar la capacidad de retención de agua de las proteínas de las legumbres, aumentando así la calidad del tofu. Estudios sobre mezclas de proteínas de quinoa y lenteja demostraron que la incorporación de estas proteínas podría mejorar la estabilidad física y la WHC de las emulsiones, contribuyendo a una mejor calidad del tofu (Alonso-Miravalles et al., 2022). En este estudio, la harina de lenteja presentó la mayor capacidad de absorción de agua (1.31 g/g), como se observa en la Tabla 3, a pesar de que la harina de haba tiene un mayor contenido de proteínas, lo que generalmente favorece esta propiedad (Raikos et al., 2014). Se sugiere que este comportamiento puede deberse al contenido de lípidos, ya que una mayor proporción de estos compuestos interfiere con la absorción de agua, debido a que las harinas que contienen mayor contenido de lípidos presentan una mayor interferencia en la capacidad de las proteínas para interactuar con el agua. También se ha reportado en la literatura que la capacidad de absorción de agua para la semilla de haba es igual a 1.5 g/g (Raikos et al., 2014). La capacidad de retención de agua está directamente relacionada con la textura del tofu. Por ejemplo, el tofu de habas, que presentó un pH de 6.04 y una dureza de 16.92 ± 1.36 N, mostró una textura más blanda con una alta elasticidad (9.42 ± 1.36 mm), lo que indica que retiene más agua y es más flexible estructuralmente. En contraste, el tofu de lentejas, con la mayor dureza (175 ± 10 N), baja elasticidad (0.92 ± 0.01 mm) y alta cohesión (0.72 ± 0.02 Ns), sugiere una estructura más rígida y compacta debido a su menor retención de agua.



Tabla 3. Propiedades tecnofuncionales de harinas de leguminosas alternativas para la producción de tofu

Propiedades tecnofuncionales	Garbanzo	Lenteja	Chícharo	Haba	Soya
Capacidad de retención de agua (g/g)	1.00 ± 0.01 ^x	1.31 ± 0.07 ^x	1.20 ± 0.00 ^y	1.10 ± 0.00 ^y	2.60 ± 0.30 ^d
Capacidad de hinchamiento (ml/g)	2.90 ± 0.64 ^x	3.23 ± 0.21 ^x	n.d	n.d	n.d
Capacidad de retención de aceite (g/g)	0.77 ± 0.01 ^x	0.69 ± 0.04 ^x	1.06 - 1.17 ^u	1.10 ± 0.00 ^t	0.80 ± 0.10 ^d
Capacidad emulsionante (%)	51.40 ± 0.70 ^x	46.20 ± 0.30 ^x	44.00 ± 0.04 ^y	47.00 ± 0.07 ^y	100.00 ± 0.00 ^d
Capacidad de formación de espuma (%)	46.20 ± 5.7 ^x	57.90 ± 3.1 ^x	114.80 ± 5.50 ^y	107.8 ± 2.00 ^y	110.70 ± 7.10 ^d
Estabilidad de la espuma (%)	32.60 ± 5.40 ^x	43.20 ± 10.60 ^x	21.60 ± 0.40 ^y	21.10 ± 1.00 ^y	n.d
Módulo elástico (G') (Pa)	1609.00 ± 101 ^x	1386.00 ± 82 ^x	n.d	1505.39 ± 117.52 ^z	n.d
Factores de pérdida (tan δ) (G'/G'')	0.13 ± 0.01 ^x	0.14 ± 0.01 ^x	n.d	0.15 ± 0.06 ^z	n.d
Viscosidad (Pa.s)	1.01 ± 0.03 ^x	0.99 ± 0.02 ^x	0.58 ± 0.07 ^v	1.08 ± 0.04 ^t	n.d

Nota. Los valores se expresan en media ± desviación estándar. Tabla construida con datos de Badia-Olmos et al., (2023)^x; Mengozzi et al., (2024)^y; Setia et al., (2019)^y; Gu et al., (2020)^y; Maninder et al., (2007)^y; Setia, (2019)^y; (Astawan et al., 2023)^d. Los superíndices indican el origen de la información.

Las investigaciones han demostrado que la adición de fibras dietéticas de okara (residuo sólido durante la producción de tofu) en diferentes tamaños de partículas influye en las propiedades de gelificación y en la distribución del agua de la microestructura del gel de tofu, lo que demuestra que una mayor proporción de fibra nanoestructurada aumenta la resistencia al agua al mejorar las interacciones proteína-fibra y la capacidad de la red para atrapar agua (Ullah et al., 2019). Otros estudios han indicado que la combinación de bacterias ácido-lácticas y coagulantes de sal mejora significativamente la WHC y las características sensoriales del tofu. Estos tratamientos promueven la formación de una matriz de gel más estable y mejoran la interacción entre las moléculas de proteína y agua, lo que da como resultado un producto más suave con mejor consistencia (Yang et al., 2020). Estos hallazgos subrayan la importancia de evaluar la WHC en las proteínas utilizadas para producir tofu, garantizando así un producto final de alta calidad y aceptabilidad sensorial.

Capacidad de hinchamiento

La capacidad de hinchamiento se refiere a la capacidad de las proteínas y los carbohidratos para absorber agua y aumentar su volumen; sin embargo, el pH y la temperatura durante un proceso de fabricación, como el tofu, pueden interferir con los resultados de esta medición (Serventi et al., 2020). Esta capacidad es importante durante la preparación del tofu ya que afecta directamente la textura y firmeza del producto, además, puede influir en su capacidad para retener sabores y nutrientes, mejorando así la experiencia sensorial del consumidor y el valor nutricional del producto final.

Las proteínas y los carbohidratos con una alta capacidad de hinchamiento forman redes más cohesivas y estables, lo que mejora la retención de agua y, por lo tanto, la firmeza del tofu. Esta es la característica del tofu que aún conserva su forma y textura



durante el procesamiento, almacenamiento y consumo (Ullah et al., 2019). Tal fue el trabajo de Ullah et al. (2019), en el que se indicó que la incorporación de fibras dietéticas, tanto nanoestructuradas como microestructuradas, mejoró evidentemente la capacidad de hinchamiento y, en esencia, la calidad del tofu. Por ejemplo, se ha demostrado que las fibras de okara, con tamaños de partículas variados, mejoran la capacidad de hinchamiento, lo que hace que la red de gel sea más estable y continua (Ullah et al., 2019). También se observó que las propiedades fisicoquímicas del tofu cambiaban considerablemente cuando se utilizaban diferentes coagulantes, un desarrollo que subraya la importancia crítica de la selección de coagulantes para una calidad óptima del tofu (Engmann y Sanful, 2019).

La harina de lenteja presentó la mayor capacidad de hinchamiento (3.23 ml/g), seguida por la harina de garbanzo (2.90 ml/g), mientras que no se evaluó esta propiedad en haba y chícharo. Este comportamiento en garbanzo puede estar relacionado con la presencia de lípidos, que forman complejos con el almidón y pueden afectar la expansión de la harina (Kemashalini, 2018). Los valores de hinchamiento pueden explicar ciertas diferencias en la textura del tofu. El tofu de garbanzo y lenteja, que presentaron una mayor cohesión y dureza, podrían haber formado redes proteicas más densas, lo que da lugar a tofu más compacto y firme. En cambio, el tofu de chícharo, con una menor capacidad de retención de agua y un pH de 6.05, no logró reformarse tras su interrupción física, indicando que su proceso debe optimizarse para mejorar la estabilidad del gel.

Capacidad de retención de aceite (OHC)

La capacidad de retención de aceite (OHC), factor clave en la matriz alimentaria, se basa en la interacción de los lípidos con las proteínas y otros componentes del sistema. Es importante considerar que las proteínas con alta capacidad de retención de aceite suelen tener una estructura desplegada debido a la desnaturalización, ya sea por temperatura o pH, permitiendo la exposición superficial de una gran cantidad de grupos hidrofóbicos en la proteína, resultando en una fácil formación de una red adecuada para atrapar gotitas de aceite, dando como resultado que los lípidos se inserten en la matriz proteica. Una adecuada OHC permite que el tofu mantenga una textura cremosa y una mejor preferencia del consumidor, reteniendo compuestos lipofílicos que enriquecen el sabor del producto. Además, la retención de aceite ayuda a mantener la integridad estructural del tofu durante la cocción y el almacenamiento, evitando que se seque y se desmorone (Ezeama y Dobson, 2019). Cabe resaltar que un tofu con alta capacidad de retención de aceite tiene menos probabilidades de perder humedad y desintegrarse, lo que es crucial para mantener la calidad del producto a lo largo del tiempo (Shang et al., 2020). Cabe destacar que



la adición de lípidos durante el proceso de producción del tofu puede aumentar el valor nutricional, aportando ácidos grasos esenciales en las legumbres (Badia-Olmos et al., 2023; Sipiencie et al., 2021). Los estudios sobre harinas de legumbres tratadas con alta presión hidrostática han demostrado un aumento del contenido de OHC, lo que da como resultado productos de tofu más estables y con mejor textura (Sosa et al., 2020).

En cuanto a la absorción de aceite, las harinas de haba y chícharo mostraron los valores más altos (1.06 y 1.10 g/g, respectivamente) (Tabla 3), lo que indica una mayor proporción de proteínas hidrófobas insolubles, mejorando la retención de sabor (Raikos et al., 2014).

Capacidad emulsionante

La capacidad emulsionante está influenciada por factores como la solubilidad de la proteína, su hidrofobicidad superficial y la capacidad de formar una película viscoelástica en la interfase aceite-agua. Las proteínas con alta solubilidad y una mayor proporción de aminoácidos hidrofóbicos en su superficie son más efectivas para estabilizar emulsiones ya que pueden interactuar mejor con las moléculas de aceite y agua (Felix et al., 2019). La harina de garbanzo mostró la mayor capacidad emulsionante (51.40%), posiblemente debido a la alta solubilidad de sus proteínas en el pH utilizado para la emulsión (Badia-Olmos et al., 2023). El tofu de garbanzo y lenteja, que mostró mayor cohesión, también tuvo valores altos de capacidad emulsionante, lo que favorece una estructura más estable y homogénea. La capacidad emulsionante garantiza que las fases de aceite y agua permanezcan homogéneas, evitando la separación de fases y contribuyendo a una mejor consistencia del producto, como en la producción de tofu (Chen et al., 2019; Henao Ossa, 2021). La estabilidad de las emulsiones también es importante para mantener la integridad de los nutrientes y los compuestos bioactivos presentes en una matriz alimentaria. La retención de lípidos y otros nutrientes en una emulsión estable puede mejorar el perfil nutricional del tofu (Liu et al., 2022). El desarrollo del tofu de garbanzo y soya por Gharibzahedi y Smith (2020) demostró que el tratamiento de las proteínas del garbanzo aumenta la capacidad emulsionante, lo que resulta en una mayor estabilidad de la emulsión y una mejor textura del tofu.

Capacidad y estabilidad de formación de espuma

La capacidad de formación de espuma depende de la solubilidad de las proteínas y de su capacidad para reducir la tensión superficial entre el aire y el agua. Las proteínas con una alta capacidad de formación de espuma pueden crear una estructura de burbujas uniforme y estable, lo que da como resultado una textura más aireada y ligera. La formación de espuma depende de la composición y la estructura de las



proteínas, así como de factores externos como el pH y la temperatura (Lafarga et al., 2018). Sin embargo, la estabilidad de la espuma se refiere a la capacidad de la espuma generada de mantener su estructura sin colapsar durante un período determinado. Además, al incorporar diferentes aditivos y coagulantes, como bacterias de ácido láctico y coagulantes de sal, se pueden mejorar las características de calidad y la estabilidad de almacenamiento del tofu, demostrando una sinergia que optimiza la textura y la capacidad de retención de agua (Yang et al., 2020).

Cuando las emulsiones se procesan en diferentes combinaciones de temperatura y presión, muestran variaciones en su capacidad para formar espuma, lo que se debe a cambios en el contenido de proteínas y carbohidratos, así como a la formación de agregados compactos ricos en proteínas que se adsorben eficientemente en la interfaz aceite/agua, mejorando la estabilidad del sistema (Henao Ossa et al., 2020).

Las harinas de chícharo y haba mostraron la mayor capacidad de formación de espuma (114.80% y 107.80%, respectivamente), mientras que garbanzo y lenteja presentaron valores significativamente menores (46.20% y 57.90%, respectivamente). La estabilidad de la espuma fue mayor en la harina de lenteja (43.20%) en comparación con el garbanzo (32.60%), lo que indica que las proteínas de lenteja tienen una mayor capacidad para formar películas que estabilizan las burbujas de aire (Badia-Olmos et al., 2023).

Módulo elástico

El módulo elástico, o módulo de viscoelasticidad, mide la rigidez de un material y describe la relación entre la tensión y la deformación en el rango elástico de deformación de un material. Un tofu con un módulo elástico adecuado (el uso de 0.15 g/100 mL de CaSO_4) proporciona la mayor firmeza ($G' \approx 610$ Pa), tiene una estructura que puede soportar manipulaciones sin romperse, ofreciendo una sensación agradable al paladar (Zhao et al., 2020).

El proceso de coagulación y las condiciones de procesamiento, como el tipo de coagulante utilizado, influyen significativamente en el módulo elástico del tofu. Por ejemplo, un estudio descubrió que la adición de diferentes sales, como KCl, CaCl_2 y CaSO_4 , durante la gelificación inducida por ácido cítrico, daba como resultado tofu con variaciones en su elasticidad y capacidad de retención de agua. El tofu inducido con CaSO_4 presentó máxima elasticidad y mejor retención de agua, lo que se traduce en una textura más deseable (Zhao et al., 2020). Además, la microestructura y la composición proteica del tofu determinan su módulo elástico. Por ejemplo, el proceso de congelación y almacenamiento en frío induce cambios en la microestructura de las proteínas, lo que promueve interacciones proteína-proteína que aumentan la rigidez del tofu (Kobayashi et al., 2020).



El módulo elástico (G'), que representa la rigidez del gel de tofu, fue mayor en la harina de garbanzo (1609 Pa), seguido de haba (1505 Pa) y lenteja (1386 Pa), lo que sugiere que estas harinas tienen una mejor capacidad para formar geles estructuralmente estables. En cuanto a la viscosidad, las harinas de haba y garbanzo mostraron los valores más altos (1.01 y 1.08 Pa·s, respectivamente), lo que indica una textura espesa que puede requerir ajustes en el procesamiento para mejorar la manipulación del tofu (Shin et al., 2015). Por otro lado, Jao et al. (2022) mencionaron que presentaron problemas durante la preparación de tofu a base de lenteja. El principal desafío fue encontrar la concentración adecuada tanto de quitosano como de sulfato de calcio para una coagulación adecuada de la proteína, la cual consiguieron mediante prueba y error. Además, la adición de mayores cantidades de quitosano provocó una estructura superficial más áspera y quebradiza, lo que no es deseable para los consumidores.

Factor de pérdida

Los factores de pérdida, o tan delta ($\tan \delta$), son cruciales para la producción de tofu debido a su influencia en las propiedades viscoelásticas de los materiales involucrados en el proceso. $\tan \delta$ es una medida de la disipación de energía en un material, que representa la relación entre la pérdida de energía (viscosa) y la energía almacenada (elástica) durante la deformación. En la producción de tofu, la elección de coagulantes como el cloruro de magnesio ($MgCl_2$) y la glucono- δ -lactona (GDL) afecta significativamente la formación de la estructura del tofu al influir en la carga superficial de las proteínas de la bebida de soya y en las interacciones hidrofóbicas intermoleculares (Arii et al., 2021). Una viscoelasticidad adecuada es esencial para lograr la textura deseada en el tofu, permitiendo una gelificación óptima y la formación de una matriz proteica firme y cohesiva, que retiene el agua y proporciona la consistencia característica del tofu (Zheng et al., 2020).

Los valores de $\tan \delta$ (G''/G') fueron similares entre garbanzo, lenteja y haba (0.13 a 0.15 s), lo que indica que estas harinas presentan un comportamiento más elástico, favoreciendo la estabilidad estructural del tofu durante la manipulación, transporte y almacenamiento (Shin et al., 2015).

Viscosidad

La viscosidad es un parámetro crucial en la producción de tofu, ya que influye en varias etapas del proceso, desde la preparación de la bebida de soya hasta la coagulación y la formación del gel final. La viscosidad de la bebida de soya afecta directamente la textura del tofu, la capacidad de retención de agua y la eficiencia del proceso de coagulación. Por ejemplo, una mayor viscosidad puede dificultar la distribución uniforme de los coagulantes, lo que da como resultado una textura inconsistente y una menor calidad



del producto final (Hendrasarie et al., 2022). Además, la viscosidad de la bebida de la legumbre puede modificarse mediante el contenido de proteínas y el tratamiento térmico, lo que a su vez influye en la formación del gel y la estructura microestructural del tofu, mejorando su firmeza y capacidad de retención de agua (Guan et al., 2021).

La viscosidad de las harinas de legumbres afecta la manipulación y el procesamiento del tofu. Las harinas de haba y garbanzo presentaron los valores más altos de viscosidad (1.01 y 1.08 Pa·s, respectivamente), seguidas por la lenteja (0.99 Pa·s), lo que indica una consistencia más espesa que puede dificultar la mezcla y coagulación del tofu, requiriendo ajustes en el procesamiento. En contraste, la harina de chícharo mostró una viscosidad menor (0.58 Pa·s), lo que facilita su manipulación, pero puede reducir la capacidad de retención de agua, generando un tofu más fino y propenso a la sinéresis (Shin et al., 2015). Sin embargo, durante la preparación del tofu a partir de haba surgieron algunos desafíos, como la gelatinización del almidón durante la desnaturalización de las proteínas, ya que aumentó la viscosidad de la suspensión y dio como resultado geles con una textura como pegamento o una consistencia demasiado firme, diferente a la textura deseada del tofu.

Propiedades fisicoquímicas

Las propiedades fisicoquímicas del tofu, como su textura, estabilidad y comportamiento frente a la deformación, son fundamentales para comprender la calidad del producto final. Estas propiedades se ven influenciadas por múltiples factores, incluyendo el tipo de harina utilizada, los aditivos, los coagulantes empleados y las condiciones de procesamiento y, por ende, en la calidad del tofu.

Las propiedades fisicoquímicas del tofu, como pH, textura y color, son clave para su estabilidad y calidad. En la Tabla 4 se presentan los valores de textura reportados a través de parámetros como dureza, elasticidad y cohesión, mientras que el color se reporta de acuerdo con el espacio CIE $L^*a^*b^*$, considerando luminosidad (L^*), rojo-verde (a^*) y amarillo-azul (b^*).

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de legumbres alternativas para la producción de tofu

Tofu	Dureza	Textura Elasticidad	Cohesividad	L^*	Color a^*	b^*
Haba	16.92 ± 1,36 ^l	9.42 ± 1,36 ^l	0.21 ± 0.00 ^l	83.07 ± 0.53 ^l	-0.19 ± 0.01 ^l	9.88 ± 0.14 ^l
Chícharo	n.d	n.d	n.d	840.2 ± 0.20 ^k	-1.2 ± 0.0 ^k	11.4 ± 0.2 ^k
Lenteja	52.50 ± 2.30 ^j	n.d	14.70 ± 0.40 ^j	82.34 ± 0.53 ^j	-0.34 ± 0.05 ^j	11.76 ± 0.29 ^j
Garbanzo	175 ± 10 ^m	0.92 ± 0.01 ^m	0.72 ± 0.02 ^m	81.05 ± 0.48 ^m	1.46 ± 0.16 ^m	23.57 ± 0.8 ^m
Soya	178.52 ± 9.65 ^b	0.89 ± 0.04 ^b	0.55 ± 0.04 ^b	87.55 ± 0.24 ^c	0.32 ± 0.07 ^c	14.22 ± 0.36 ^c

Nota. Los valores de dureza, elasticidad y cohesión se expresan en N, mm y Ns ± desviación estándar, respectivamente. Tabla construida con datos de Silsin et al., (2021)^m; Preis, (2023); DePalma et al., (2019)^k; Jao et al., (2022); (Kim et al., 2019); (Dang et al., 2023)^b. Los superíndices indican el origen de la información.



Perfil de textura

El tofu de haba presentó un pH de 6.04, con una dureza de 16.92 ± 1.36 N, elasticidad de 9.42 ± 1.36 mm y cohesividad de 0.21 ± 0.00 Ns. Su textura más blanda, en comparación con otros tipos de tofu, sugiere menor capacidad para mantener la forma, aunque su alta elasticidad proporciona flexibilidad estructural (Preis, 2023).

El tofu de lenteja presentó una dureza (52.50 ± 10 N), y cohesividad de 14.70 ± 0.40 Ns. Su buena dureza sugiere una textura firme, pero su alta elasticidad permite mantener la estructura, lo que lo hace ideal para aplicaciones que requieren tofu con mayor firmeza (Jao et al., 2022).

El tofu de garbanzo mostró características similares al de lenteja, con un pH de 6.20, dureza de 175 ± 10 N, elasticidad de 0.92 ± 0.01 mm y cohesividad de 0.72 ± 0.02 Ns (Silsin et al., 2021), pero es importante señalar que esta muestra se encuentra en combinación con soya, por lo tanto, no es posible atribuir toda la dureza a la harina de garbanzo, además, presentó valores de dureza similares al tofu de soya, por lo que se puede concluir que sus valores de dureza se atribuyen gracias a la combinación con la soya.

En el caso del tofu de chícharo, no pudieron evaluar su perfil de textura, ya que el producto no logró reformarse tras la interrupción física, lo que indica la necesidad de optimizar el proceso para obtener un tofu más firme y estable. Esto es debido a que las proteínas de chícharo (vicilina y legumina) tienen menos enlaces disulfuro en comparación con las proteínas de soya. Esto dio como resultado la formación de cuajadas más débiles, lo que dificultó la obtención de una cuajada uniforme y firme, similar a la obtenida con soya (DePalma et al., 2019). Sin embargo, la producción de tofu a partir de chícharo amarillo ofrece una alternativa viable a la soya, especialmente para los consumidores con alergias o preocupaciones sobre los organismos modificados genéticamente. El estudio de DePalma et al. (2019) examina cómo la pasteurización, la adición de grasa y la alteración física de la cuajada afectan las propiedades del tofu a base de chícharo. Mencionan que por medio de la pasteurización aumenta la absorción de agua y la dureza de la cuajada. Además, observaron que la alteración física, seguida de la pasteurización, mejora significativamente la dureza del tofu, debido a un aumento en las estructuras de láminas beta y la exposición de las regiones hidrofóbicas de las proteínas. Estos cambios permiten que el tofu a base de chícharo logre obtener una textura comparable al tofu de soya comercial (DePalma et al., 2019).

Color

El color del tofu de haba mostró alta luminosidad ($L^* = 83.07 \pm 0.53$), un ligero tinte verdoso ($a^* = -0.19 \pm 0.01$) y amarillo moderado ($b^* = 9.88 \pm 0.14$). El tofu de chícharo tuvo el mayor valor de luminosidad ($L^* = 84.2 \pm 0.2$), un tono verdoso más marcado ($a^* = -1.2 \pm 0.0$) y amarillo moderado ($b^* = 11.4 \pm 0.2$).



En el caso del tofu de lenteja, su color fue claro ($L^* = 82.34 \pm 0.53$), con tintes verdosos ($a^* = -0.34 \pm 0.05$) y amarillos ($b^* = 11.76 \pm 0.29$). Su color presentó alta luminosidad ($L^* = 81.05 \pm 0.48$), un tinte rojizo ($a^* = 1.46 \pm 0.16$) y el amarillo más intenso ($b^* = 23.57 \pm 0.8$). En términos de color, el tofu con una mayor proporción de garbanzo muestra una mayor intensidad de color marrón-amarillo debido a los pigmentos naturales presentes, como la xantofila y la antocianina (Jyotsna et al., 2020). Su firmeza y baja elasticidad refuerzan su estabilidad estructural, mientras que su color rojizo y amarillo intenso pueden influir en la percepción sensorial del consumidor.

Conclusiones

En la presente revisión se analizaron diferentes legumbres como ingredientes alternativos para la producción de tofu, evaluando sus propiedades tecnológicas, funcionales y nutricionales. Los resultados muestran que legumbres como lenteja, haba y garbanzo tienen un gran potencial para ser utilizadas en la producción de tofu, aportando perfiles nutricionales ricos en proteínas, fibras, vitaminas y minerales. Cada legumbre tiene características específicas que influyen en la textura, firmeza, cohesión y color del tofu, esenciales para su aceptación y calidad sensorial. El tofu de lenteja se destacó por su alta dureza y cohesión, lo que lo hace adecuado a la harina de esta legumbre para aplicaciones que requieren un gel con estructura robusta, aunque presenta desafíos en la gelatinización del almidón. La harina de haba muestra un gran potencial debido a su capacidad para formar geles firmes y cohesivos, tal y como señalan los resultados del tofu a partir de esta harina. La harina de chícharo tiene buena capacidad de gelificación y retención de agua, pero enfrenta dificultades para formar cuajadas firmes debido a la menor cantidad de enlaces disulfuro en sus proteínas, tal y como sería el caso de la elaboración de un tofu a partir de harina de chícharo. Por su parte, el tofu de garbanzo presenta importantes beneficios nutricionales, aunque su menor elasticidad y cohesión requieren una optimización para mejorar su textura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca de posgrado otorgada (CVU: 1265576) y al Fondo de Ciencia Frontera 2023-I-2694.



Referencias

- Ahnen, R. T., Jonnalagadda, S. S., & Slavin, J. L. (2019). Role of plant protein in nutrition, wellness, and health. *Nutrition Reviews*, 77(11), 735–747. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz028>
- Alonso-Miravalles, L., Zannini, E., Bez, J., Arendt, E. K., & O'Mahony, J. A. (2022). Formation and thermal and colloidal stability of oil-in-water emulsions stabilized using quinoa and lentil protein blends. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 102(12), 5077–5085. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11219>
- Arii, Y., Sano, Y., & Nishizawa, K. (2021). Direct comparison of the tofu-like precipitate formation by adding different coagulants: magnesium chloride and glucono- δ -lactone. *Heliyon*, 7(6), e07239. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07239>
- Astawan, M., Nazhifah, N., Wulandari, N., Wresdiyati, T., & Febrinda, A. E. (2023). The equivalence test of functional properties and sensory characteristics of transgenic and nontransgenic soybean-based soy flour. *Food Research*, 7, 11–18. [https://doi.org/10.26656/fr.2017.7\(S2\).2](https://doi.org/10.26656/fr.2017.7(S2).2)
- Badia-Olmos, C., Laguna, L., Haros, C. M., & Tárrega, A. (2023). Techno-Functional and Rheological Properties of Alternative Plant-Based Flours. *Foods*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/foods12071411>
- Bai, T., Nosworthy, M. G., House, J. D., & Nickerson, M. T. (2018). Effect of tempering moisture and infrared heating temperature on the nutritional properties of desi chickpea and hull-less barley flours, and their blends. *Food Research International*, 108(2017), 430–439. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.02.061>
- Bautista-Expósito, S., Vandenberg, A., Peñas, E., Frias, J., & Martínez-Villaluenga, C. (2021). Lentil and Fava Bean With Contrasting Germination Kinetics: A Focus on Digestion of Proteins and Bioactivity of Resistant Peptides. *Frontiers in Plant Science*, 12(October). <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.754287>
- Benayad, A., & Aboussaleh, Y. (2021). Mineral Composition of Lentils: Physiological Functions, Antinutritional Effects, and Bioavailability Enhancement. *Journal of Food Quality*, 2021, 5515654. <https://doi.org/10.1155/2021/5515654>
- Benbrook, C. M. (2025). Hypothesis: glyphosate-based herbicides can increase risk of hematopoietic malignancies through extended persistence in bone. *Environmental Sciences Europe*, 37(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12302-025-01057-1>
- Chen, B., Cai, Y., Liu, T., Huang, L., Deng, X., Zhao, Q., & Zhao, M. (2019). Improvements in physicochemical and emulsifying properties of insoluble soybean fiber by physical-chemical treatments. *Food Hydrocolloids*, 93(July 2018), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.01.058>



- Cheng, A., Raai, M. N., Zain, N. A. M., Massawe, F., Singh, A., & Wan-Mohtar, W. A. A. Q. I. (2019). In search of alternative proteins: unlocking the potential of underutilized tropical legumes. *Food Security*, 11(6), 1205–1215. <https://doi.org/10.1007/s12571-019-00977-0>
- Codex Alimentarius. (2021). Guidelines on nutrition labelling. *Pharmacognosy Magazine*, 75(17). https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXG%2B2-1985%252FCXG_002e.pdf
- Dandachy, S., Mawlawi, H., & Obeid, O. (2019). Effect of processed chickpea flour incorporation on sensory properties of mankoushe zaatar. *Foods*, 8(5), 1–9. <https://doi.org/10.3390/foods8050151>
- Dang, Y., Ren, J., Guo, Y., Yang, Q., Liang, J., Li, R., Zhang, R., Yang, P., Gao, X., & Du, S. kui. (2023). Structural, functional properties of protein and characteristics of tofu from small-seeded soybeans grown in the Loess Plateau of China. *Food Chemistry: X*, 18(January), 100689. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.100689>
- de la Rosa-Millán, J., Orona-Padilla, J. L., Flores-Moreno, V. M., & Serna-Saldívar, S. O. (2020). Effect of jet-cooking and hydrolyses with amylases on the physicochemical and *in vitro* digestion performance of whole chickpea flours. *International Journal of Food Science and Technology*, 55(2), 690–701. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14338>
- DePalma, K., Smith, B., & McDonald, A. G. (2019). Effect of Processing Conditions, Biochemical Properties, and Microstructure on Tofu Production from Yellow Field Peas (*Pisum sativum*). *Journal of Food Science*, 84(12), 3463–3472. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14940>
- Didinger, C., & Thompson, H. J. (2021). Defining nutritional and functional niches of legumes: A call for clarity to distinguish a future role for pulses in the dietary guidelines for americans. *Nutrients*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041100>
- EFSA. (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and maintenance of normal skin (ID 293), DNA synthesis and cell division (ID 293), contribution to normal protein synthesis (ID 293, 4293), maintenance of normal serum testosterone. *EFSA Journal*, 8(10), 1–25. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1819>
- Engmann, F. N., & Sanful, R. E. (2019). Evaluation of the Physico-chemical, Functional and sensory attributes of instant fufu developed from bitter yam (*Dioscorea dumetorum*). *International Journal of Food and Nutrition Research*, 3, 26. <https://doi.org/10.28933/ijfnr-2019-03-1406>



- Etiosa, O., Chika, N., & Benedicta, A. (2018). Mineral and Proximate Composition of Soya Bean. *Asian Journal of Physical and Chemical Sciences*, 4(3), 1–6. <https://doi.org/10.9734/ajopacs/2017/38530>
- European Commission. (n.d.). *Food Safety*. https://food.ec.europa.eu/food-safety/labelling-and-nutrition/nutrition-and-health-claims/nutrition-claims_en?utm_source=chatgpt.com
- Ezeama, C. F., & Dobson, G. N. (2019). Effect of coagulants on the physicochemical properties of fresh tofu. *African Journal of Food Science*, 13(12), 287–296. <https://doi.org/10.5897/ajfs2019.1826>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (2025). *Día Mundial de las Legumbres | 10 de febrero*. <https://www.fao.org/world-pulses-day/es>
- Felix, M., Cermeño, M., Romero, A., & FitzGerald, R. J. (2019). Characterisation of the bioactive properties and microstructure of chickpea protein-based oil in water emulsions. *Food Research International*, 121(July 2018), 577–585. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.12.022>
- Ferawati, F., Hefni, M., & Witthöft, C. (2019). Flours from Swedish pulses: Effects of treatment on functional properties and nutrient content. *Food Science and Nutrition*, 7(12), 4116–4126. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1280>
- Foyer, C. H., Lam, H. M., Nguyen, H. T., Siddique, K. H. M., Varshney, R. K., Colmer, T. D., Cowling, W., Bramley, H., Mori, T. A., Hodgson, J. M., Cooper, J. W., Miller, A. J., Kunert, K., Vorster, J., Cullis, C., Ozga, J. A., Wahlqvist, M. L., Liang, Y., Shou, H., ... Considine, M. J. (2016). Neglecting legumes has compromised human health and sustainable food production. *Nature Plants*, 2(8), 1–10. <https://doi.org/10.1038/NPLANTS.2016.112>
- Fuentes Cuiñas, A. A., Vailati, P. A., & Lazzatti, G. L. (2020). Vegetarianismo y veganismo: percepciones en el consumo de bebidas de origen vegetal en el Área Metropolitana de Buenos Aires. *Revista RIVAR*, 7(21), 124–135. <https://doi.org/10.35588/rivar.v7i21.4641>
- Gharibzahedi, S. M. T., & Smith, B. (2020). The functional modification of legume proteins by ultrasonication: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 98(January), 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.002>
- Guan, X., Zhong, X., Lu, Y., Du, X., Jia, R., Li, H., & Zhang, M. (2021). Changes of soybean protein during tofu processing. *Foods*, 10(7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/foods10071594>
- Hall, A. E., & Moraru, C. I. (2021). Structure and function of pea, lentil and faba bean proteins treated by high pressure processing and heat treatment. *Lwt*, 152(August), 112349. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112349>



- Henao Ossa, J. S. (2021). *Obtención, caracterización y evaluación de las propiedades interfaciales y emulsionantes de proteínas de sueros de soja y de tofu para la formulación de emulsiones alimentarias ácidas, estables en condiciones de estrés tecnológico* [tesis de doctorado]. Universidad Nacional de Quilmes. Repositorio institucional UNQ. <https://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/2946>
- Henao Ossa, J. Sebastian, Wagner, J. R., & Palazolo, G. G. (2020). Influence of chemical composition and structural properties on the surface behavior and foam properties of tofu-whey concentrates in acid medium. *Food Research International*, 128(November 2019), 108772. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108772>
- Hendrasarie, N., Fadilah, K., & Ranno, M. R. (2022). Sequencing Batch Reactor to Treatment Tofu Wastewater Using Impeller Addition. *Journal of Ecological Engineering*, 23(11), 158–164. <https://doi.org/10.12911/22998993/153491>
- Jansone, L., & Kunkulberga, D. (2023). Quantitative Assessment of Indispensable Amino Acids in the Flour Confectionery Food Products of Plant Origin - Tofu Cake and Tofu Muffin with Chickpea Flour. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*, 77(2), 126–131. <https://doi.org/10.2478/prolas-2023-0018>
- Jao, C. H., Lin, C. Y., Chen, C. J., & Hsieh, J. F. (2022). Effects of Calcium Sulfate and Chitosan on Textural Modification and Microstructure of Tofu Made from Lentils (*Lens culinaris*). *Processes*, 10(10), 2000. <https://doi.org/10.3390/pr10102000>
- Jarpa-Parra, M. (2018). Lentil protein: a review of functional properties and food application. An overview of lentil protein functionality. *International Journal of Food Science and Technology*, 53(4), 892–903. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13685>
- Jedrusek-Golinska, A., Piasecka-Kwiatkowska, D., Zielinska, P., Zielinska-Dawidziak, M., Szymandera-Buszka, K., & Hes, M. (2019). Soy preparations are potentially dangerous factors in the course of a food allergy. *Foods*, 8(12), 655. <https://doi.org/10.3390/foods8120655>
- Jeewanthi, R. K. C., & Paik, H. D. (2018). Modifications of nutritional, structural, and sensory characteristics of non-dairy soy cheese analogs to improve their quality attributes. *Journal of Food Science and Technology*, 55(11), 4384–4394. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3408-3>
- Jiang, Z. Q., Wang, J., Stoddard, F., Salovaara, H., & Sontag-Strohm, T. (2020). Preparation and characterization of emulsion gels from whole faba bean flour. *Foods*, 9(6), 1–15. <https://doi.org/10.3390/foods9060755>
- Jukanti, A. K., Gaur, P. M., Gowda, C. L. L., & Chibbar, R. N. (2012). Nutritional quality and health benefits of chickpea (*Cicer arietinum* L.): A review. *British Journal of Nutrition*, 108(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1017/S0007114512000797>



- Jyotsna, D., satpathi, A., Swaroop, O., Singh, N., & Kumar, C. D. (2020). Impact of Salt Stress on Germination and Growth on Chickpea (*Cicer arietinum* L.): A Review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 9(11), 1416–1421. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2020.911.166>
- Kemashalini, K. (2018). Physico-chemical Properties of High and Low Amylose Rice Flour. *Advances in Food Science and Engineering*, 2(4), 115–124. <https://doi.org/10.22606/afse.2018.24003>
- Kim, Y. N., Muttakin, S., Jung, Y. M., Heo, T. Y., & Lee, D. U. (2019). Tailoring physical and sensory properties of tofu by the addition of jet-milled, superfine, defatted soybean flour. *Foods*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/foods8120617>
- Kobayashi, R., Ishiguro, T., Ozeki, A., Kawai, K., & Suzuki, T. (2020). Property changes of frozen soybean curd during frozen storage in “Kori-tofu” manufacturing process. *Food Hydrocolloids*, 104(January), 105714. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105714>
- Lafarga, T., Álvarez, C., Bobo, G., & Aguiló-Aguayo, I. (2018). Characterization of functional properties of proteins from Ganxet beans (*Phaseolus vulgaris* L. var. Ganxet) isolated using an ultrasound-assisted methodology. *Lwt*, 98, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.08.033>
- Lefèvre, C., Bohuon, P., Lullien-Pellerin, V., & Mestres, C. (2022). Modeling the Thermal Denaturation of the Protein-Water System in Pulses (Lentils, Beans, and Chickpeas). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(32), 9980–9989. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c03553>
- Li, S., Jin, Z., Hu, D., Yang, W., Yan, Y., Nie, X., Lin, J., Zhang, Q., Gai, D., Ji, Y., & Chen, X. (2020). Effect of solid-state fermentation with *Lactobacillus casei* on the nutritional value, isoflavones, phenolic acids and antioxidant activity of whole soybean flour. *Lwt*, 125(February), 109264. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109264>
- Lisiecka, M. Z. (2025). Prospects and challenges in soya component allergy study: a systematic literature overview. *International Journal of Nutrology*, 18(2). <https://doi.org/10.54448/IJN25210>
- Liu, C., Pei, R., & Heinonen, M. (2022). Faba bean protein: A promising plant-based emulsifier for improving physical and oxidative stabilities of oil-in-water emulsions. *Food Chemistry*, 369(August 2021), 130879. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130879>
- Maninder, K., Sandhu, K. S., & Singh, N. (2007). Comparative study of the functional, thermal and pasting properties of flours from different field pea (*Pisum sativum* L.) and pigeon pea (*Cajanus cajan* L.) cultivars. *Food Chemistry*, 104(1), 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.11.037>



- Matsuo, A., Matsushita, K., Fukuzumi, A., Tokumasu, N., Yano, E., Zaima, N., & Moriyama, T. (2020). Comparison of various soybean allergen levels in genetically and non-genetically modified soybeans. *Foods*, 9(4), 1–18. <https://doi.org/10.3390/foods9040522>
- Mengozzi, A., Chiavaro, E., Barbanti, D., & Bot, F. (2024). Heat-Induced Gelation of Chickpea and Faba Bean Flour Ingredients. *Gels*, 10(5), 309. <https://doi.org/10.3390/gels10050309>
- Millar, K. A., Barry-Ryan, C., Burke, R., McCarthy, S., & Gallagher, E. (2019). Dough properties and baking characteristics of white bread, as affected by addition of raw, germinated and toasted pea flour. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 56(September 2018), 102189. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2019.102189>
- Millar, K. A., Gallagher, E., Burke, R., McCarthy, S., & Barry-Ryan, C. (2019). Proximate composition and anti-nutritional factors of fava-bean (*Vicia faba*), green-pea and yellow-pea (*Pisum sativum*) flour. *Journal of Food Composition and Analysis*, 82(July 2018), 103233. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.103233>
- Monnet, A. F., Laleg, K., Michon, C., & Micard, V. (2019). Legume enriched cereal products: A generic approach derived from material science to predict their structuring by the process and their final properties. *Trends in Food Science and Technology*, 86(February 2018), 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.02.027>
- Paucean, A., Moldovan, O. P., Muresan, V., Socaci, S. A., Dulf, F. V., Alexa, E., Man, S. M., Muresan, A. E., & Muste, S. (2018). Folic acid, minerals, amino-acids, fatty acids and volatile compounds of green and red lentils. Folic acid content optimization in wheat-lentils composite flours. *Chemistry Central Journal*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0456-8>
- Raikos, V., Neacsu, M., Russell, W., & Duthie, G. (2014). Comparative study of the functional properties of lupin, green pea, fava bean, hemp, and buckwheat flours as affected by pH. *Food Science and Nutrition*, 2(6), 802–810. <https://doi.org/10.1002/fsn3.143>
- Rempel, C., Geng, X., & Zhang, Y. (2019). Industrial scale preparation of pea flour fractions with enhanced nutritive composition by dry fractionation. *Food Chemistry*, 276, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.003>
- Robbani, R. Bin, Hossen, M. M., Mitra, K., Haque, M. Z., Zubair, M. A., Khan, S., & Uddin, M. N. (2022). Nutritional, Phytochemical, and in Vitro Antioxidant Activity Analysis of Different States of Soy Products. *International Journal of Food Science*, 2022(1), 9817999. <https://doi.org/10.1155/2022/9817999>



- Samtiya, M., Aluko, R. E., & Dhewa, T. (2020). Plant food anti-nutritional factors and their reduction strategies: an overview. *Food Production, Processing and Nutrition*, 2(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s43014-020-0020-5>
- Saperas, M., Díez, M., Martín-gómez, H., Rivera, A., Abadias, M., & Aguiló-aguayo, I. (2023). *Las legumbres como ingrediente potencial para el sector agroalimentario*. Biblioteca Horticultura
- Serventi, L., Gao, C., Chen, M., & Chelikani, V. (2020). *Cooking water functional properties*. In *Upcycling Legume Water: From Wastewater to Food Ingredients*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42468-8_7
- Service Congressional Research. (2018). *Standards of identity for foods and plant-based food products (CRS Report No. IF10811)*. United States Congress. <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/IF/IF10811>
- Setia, R., Dai, Z., Nickerson, M. T., Sopiwnyk, E., Malcolmson, L., & Ai, Y. (2019). Impacts of short-term germination on the chemical compositions, technological characteristics and nutritional quality of yellow pea and faba bean flours. *Food Research International*, 122(April), 263–272. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.04.021>
- Shang, X., Zhu, Y., Chen, X., Wang, X. D., Rose, R. J., & Song, Y. (2020). Seed oil storage in three contrasted legume species: implications for oil improvement. *Acta Physiologiae Plantarum*, 42(8), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s11738-020-03130-z>
- Shin, W. kyoung, Yokoyama, W. H., Kim, W., Wicker, L., & Kim, Y. (2015). Change in texture improvement of low-fat tofu by means of low-fat soymilk protein denaturation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(5), 1000–1007. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6780>
- Silsin, M., Khongdan, J., Paramita, V. D., & Panyoyai, N. (2021). Effect of partial replacement of soybean with chickpea to the nutritional and textural properties of tofu. *Indonesian Food Science and Technology Journal*, 4(2), 27–31. <https://doi.org/10.22437/ifstj.v4i2.11269>
- Sipeniece, E., Mišina, I., Qian, Y., Grygier, A., Sobieszczńska, N., Sahu, P. K., Rudzińska, M., Patel, K. S., & Górnaś, P. (2021). Fatty Acid Profile and Squalene, Tocopherol, Carotenoid, Sterol Content of Seven Selected Consumed Legumes. *Plant Foods for Human Nutrition*, 76(1), 53–59. <https://doi.org/10.1007/s11130-020-00875-3>
- Skylas, D. J., Johnson, J. B., Kalitsis, J., Richard, S., Whiteway, C., Wesley, I., Naiker, M., & Quail, K. J. (2023). Optimised dry processing of protein concentrates from Australian pulses: A comparative study of faba bean, yellow pea and red lentil seed material. *Legume Science*, 5(1), 1–17. <https://doi.org/10.1002/leg3.161>



- Slininger, P. J., Shea-Andersh, M. A., & Dien, B. S. (2023). Rapid Dilute Sulfuric Acid Hydrolysis of Soy Flour to Amino Acids for Microbial Processes and Biorefining. *Fermentation*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/fermentation9121028>
- Smits, M., Verhoeckx, K., Knulst, A., Welsing, P., de Jong, A., Gaspari, M., Ehlers, A., Verhoeff, P., Houben, G., & Le, T. M. (2023). Co-sensitization between legumes is frequently seen, but variable and not always clinically relevant. *Frontiers in Allergy*, 4(March), 1–10. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1115022>
- Sosa, E. F., Thompson, C., Chaves, M. G., Acevedo, B. A., & Avanza, M. V. (2020). Legume Seeds Treated by High Hydrostatic Pressure: Effect on Functional Properties of Flours. *Food and Bioprocess Technology*, 13(2), 323–340. <https://doi.org/10.1007/s11947-019-02386-9>
- Straits Research. (2023). *Informe de análisis de tendencias, participación y tamaño del mercado de tofu por tipo (tofu sedoso, tofu firme, otros), por aplicaciones (hogares, servicios de alimentación, uso industrial), por canal de distribución (supermercados/hipermercados, tiendas)*. <https://straitsresearch.com/es/report/tofu-market>
- Tamangwa, M. W., Djikeng, F. T., Feumba, R. D., Sylvia, V. T. Z. N., Loungaing, V. D., & Womeni, H. M. (2023). Nutritional composition, phytochemical, and functional properties of six soybean varieties cultivated in Cameroon. *Legume Science*, 5(4), 1–14. <https://doi.org/10.1002/leg3.210>
- Tas, O., Ertugrul, U., Grunin, L., & Oztop, M. H. (2022). An investigation of functional quality characteristics and water interactions of navy bean, chickpea, pea, and lentil flours. *Legume Science*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/leg3.136>
- Ullah, I., Hu, Y., You, J., Yin, T., Xiong, S., Din, Z. ud, Huang, Q., & Liu, R. (2019). Influence of okara dietary fiber with varying particle sizes on gelling properties, water state and microstructure of tofu gel. *Food Hydrocolloids*, 89(October 2018), 512–522. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.11.006>
- Vivar-Quintana, A. M., Absi, Y., Hernández-Jiménez, M., & Revilla, I. (2023). Nutritional Value, Mineral Composition, Fatty Acid Profile and Bioactive Compounds of Commercial Plant-Based Gluten-Free Flours. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/app13042309>
- Wang, H. J., & Murphy, P. A. (1996). Mass Balance Study of Isoflavones during Soybean Processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(8), 2377–2383. <https://doi.org/10.1021/jf950535p>
- Wiederstein, M., Baumgartner, S., & Lauter, K. (2023). Soybean (Glycine max) allergens—A Review on an Outstanding Plant Food with Allergenic Potential. *ACS Food Science and Technology*, 3(3), 363–378. <https://doi.org/10.1021/acsfoodscitech.2c00380>



- Xu, M., Jin, Z., Simsek, S., Hall, C., Rao, J., & Chen, B. (2019). Effect of germination on the chemical composition, thermal, pasting, and moisture sorption properties of flours from chickpea, lentil, and yellow pea. *Food Chemistry*, 295(March), 579–587. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.05.167>
- Yang, X., Wang, Y., Hao, M., & Li, L. (2020). Synergistic effect of the lactic acid bacteria and salt coagulant in improvement of quality characteristics and storage stability of tofu. *Journal of Oleo Science*, 69(11), 1455–1465. <https://doi.org/10.5650/jos.ess20102>
- Zamora, I., & Barboza, Y. (2020). Consumo de alimentos funcionales por estudiantes universitarios Ecuatorianos. *An Venez Nutr*, 33(1), 14–23.
- Zhao, Y. Y., Cao, F. H., Li, X. J., Mu, D. D., Zhong, X. Y., Jiang, S. T., Zheng, Z., & Luo, S. Z. (2020). Effects of different salts on the gelation behaviour and mechanical properties of citric acid-induced tofu. *International Journal of Food Science and Technology*, 55(2), 785–794. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14348>
- Zheng, L., Regenstein, J. M., Teng, F., & Li, Y. (2020). Tofu products: A review of their raw materials, processing conditions, and packaging. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 3683–3714. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12640>

Vida en la sal: microorganismos halófilos como productores de polisacáridos

Life in salt: halophilic microorganisms as polysaccharide producers

Alejandra Aragón León¹ y Rosa María Camacho Ruiz^{1*}

¹ *Biotecnología Industrial, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco. Camino Arenero 1227, El Bajío, Zapopan, Jal., México 45019.*

*Autor de correspondencia: Rosa María Camacho Ruiz, rcamacho@ciatej.mx

Palabras clave:

halófilos, polisacáridos, fructanos

Resumen

La sal ha sido utilizada como conservador de alimentos desde tiempos ancestrales, por lo que no se pensaría que podría haber vida en este mineral. Sin embargo, investigaciones en el último centenario de años han documentado la presencia de microorganismos en la sal y se ha descrito su taxonomía y sus aplicaciones. La producción de polisacáridos por microorganismos halófilos se ha descrito recientemente, por ejemplo, no se sabía que las arqueas halófilas eran capaces de producir polisacáridos de tipo fructano hasta que en 2019 un grupo de investigadores turcos publicó este descubrimiento. Posteriormente, el grupo de trabajo de halófilos de CIATEJ (México) realizó una serie de investigaciones para estudiar la producción de polisacáridos por microorganismos halófilos aislados de ambientes salinos mexicanos, y en 2023 publicó la producción de fructanos tipo inulina por las arqueas halófilas. En esta revisión se presenta un sumario sobre la vida en sal, los tipos de microorganismos que son capaces de vivir en ecosistemas salinos, las estrategias que utilizan para hacer frente a la concentración salina elevada. Se presentan ejemplos de investigaciones en las que se han estudiado dos ecosistemas salinos mexicanos (Cuatro Ciénegas, Coahuila y Salina Real de Huatabampo, Sonora), se muestran datos sobre el aislamiento e identificación de microorganismos por técnicas dependientes de cultivo y se describe la producción de polisacáridos a partir de dos de los microorganismos aislados.

Abstract

Keywords:

halophiles, polysaccharides, fructans

Salt has been used as a food preservative since ancient times, so it was not initially thought that life could exist in this mineral. However, research over the past century has documented the presence of microorganisms in salt, and their taxonomy and potential applications have been described. The production of polysaccharides by halophilic microorganisms has been recently described, for example, it was not known that halophilic archaea were capable of producing fructan-type polysaccharides until a group of Turkish researchers published this discovery in 2019. Subsequently, the CIATEJ halophile working group (Mexico) carried out a series of investigations to study the production of polysaccharides by halophilic microorganisms isolated from Mexican saline environments, and in 2023 published the production of inulin-type fructans by halophilic archaea. This review presents a summary of life in salt, the types of microorganisms that are capable of living in saline ecosystems, the strategies they use to cope with high salt concentration; Examples of research are presented in which two Mexican saline ecosystems have been studied (Cuatro Ciénegas, Coahuila and Salina Real de Huatabampo, Sonora), data on the isolation and identification of microorganisms by culture-dependent techniques are shown, and the production of polysaccharides from two of the isolated microorganisms is described.

Recibido: 30 de abril 2025
Revisado: 06 de junio 2025
Aceptado: 13 de junio 2025
Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

La sal ha acompañado al ser humano desde tiempos ancestrales, ha sido tan importante para el humano que hubo una época en la que tenía valor como moneda, de hecho, el origen de la palabra salario refiere a la sal. Ha sido utilizada como condimento, para fijar colores en los textiles, como medicamento, etc. Uno de los usos más antiguos de la sal es como conservador de alimentos, esto debido a su actividad antimicrobiana, dado que reduce la actividad de agua en los alimentos y limita el crecimiento microbiano (Cirillo et al., 1994). Su uso para la conservación de alimentos nos hace pensar que la sal no podría albergar vida. Sin embargo, se ha documentado la presencia de microorganismos en muestras de sal provenientes del mar Muerto, de minas de sal y de lugares donde se evapora agua de mar para producir sal (Oren, 1994). En los años 1930 se descubrió que microorganismos adaptados a vivir en concentraciones salinas cercanas a la saturación podrían contaminar productos conservados en salmueras. La investigación en microorganismos halófilos y su taxonomía se ha desarrollado desde entonces y se ha descrito que las arqueas halófilas albergan a la mayoría de microorganismos clasificados como halófilos extremos. Se han investigado numerosas aplicaciones biotecnológicas para los microorganismos halófilos entre las que destacan la producción de solutos compatibles (azúcares, betaína, ectoína, glicerol, sales) para la industria cosmética, uso de microorganismos completos en biorremediación, producción de polímeros como los polihidroxicanoatos, enzimas, pigmentos y polisacáridos (DasSarma et al., 2009). En este artículo se describen los microorganismos halófilos, sus estrategias para vivir en ecosistemas con elevada salinidad, se aborda una revisión sobre algunos lugares salinos de México, se habla sobre los microorganismos halófilos que se han aislado de estos ecosistemas y se describe lo que se ha explorado sobre la producción de polisacáridos por estos microorganismos.

¿Qué son los microorganismos halófilos y dónde habitan?

Amantes de la sal, por sus raíces griegas halos: sal y filis: amante. Este es el nombre que reciben diferentes bacterias, eucariotas y arqueas, microorganismos que necesitan sal para poder vivir. Estos microorganismos habitan en lugares extremadamente salinos como las plantas productoras de sal, lagos salados y suelos salinos. Los microorganismos halófilos pueden tolerar una concentración de sal diez veces mayor (350 g/L) a la concentración de sal del agua de mar (35 g/L). Vale la pena resaltar que los microorganismos no halófilos no son capaces de tolerar concentraciones salinas por arriba de 10 g/L en el medio donde crecen (Oren, 1994).

Se han realizado diferentes expediciones en ecosistemas mexicanos como la reserva de cuatro Ciénegas en Coahuila y en la Salina Real de Huatabampo, Sonora, con la finalidad de encontrar microorganismos halófilos extremos. Se lograron aislar



microorganismos de estos ecosistemas y se integró una colección de más de 50 cepas. Esta colección está resguardada en las instalaciones de CIATEJ, Zapopan. Estos microorganismos fueron aislados e identificados. Se encontró que algunos de los microorganismos, cuando son cultivados en caja Petri, muestran una película transparente alrededor de las colonias; este halo transparente corresponde a moléculas conocidas como exopolisacáridos (EPS), los cuales tienen la función de proteger la célula de las adversidades físicas a las que están expuestas en los ambientes extremadamente salinos.

¿Cómo sobreviven los halófilos en concentraciones de sal tal elevadas?

Los microorganismos halófilos han logrado adaptarse a condiciones extremas de salinidad y tolerar temperaturas o condiciones de pH extremos. La estrategia que utilizan los microorganismos halófilos para vivir en elevada salinidad consiste en el equilibrio de la presión osmótica del interior de la célula con respecto a la presión osmótica del exterior. En el medio donde crecen los microorganismos halófilos suelen existir distintas sales como el cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, entre otras. Los microorganismos halófilos son capaces de acumular en su interior grandes cantidades de solutos; estos últimos pueden ser moléculas pequeñas como azúcares o aminoácidos (betaína o ectoína) o pueden ser sales como el cloruro de potasio. Esta acumulación permite equilibrar la presión osmótica al interior de la célula (Oren, 1994).

Si la concentración de sal del medio se retira, los microorganismos presentan un desbalance osmótico y la membrana puede romperse (lisis), llegando a morir. De esta manera, los microorganismos halófilos se clasifican en función a la cantidad de cloruro de sodio (NaCl) que requieren para su crecimiento: halófilos tolerantes 1-5%, moderados 5-20% y extremos 20-30% (Amoozegar et al., 2019).

¿Qué tipo de microorganismos podemos encontrar en los ambientes salinos?

En los ambientes salinos podemos encontrar microorganismos halófilos pertenecientes a los tres dominios de la vida. Recordemos que los organismos que habitan este planeta se clasifican en tres grandes dominios: eucaria, arquea y bacteria (Das-Sarma, 2009). Los microorganismos eucariotas son células que contienen orgánulos envueltos en membranas, siendo el núcleo el principal organelo; por otro lado, las bacterias y arqueas carecen de núcleo.

Ejemplos de microorganismos halófilos del dominio eucaria son el hongo halófilo *Aspergillus sydowii* y la microalga halófila *Dunaliella salina*. Se han identificado numerosas bacterias halófilas, entre las que destacan los géneros *Halobacillus* y *Halomonas*. Por otro lado, las arqueas son conocidas como los “halófilos por excelencia”, esto



porque son este grupo de arqueas halófilas quienes muestran los más altos requerimientos de sal para vivir, es decir que son halófilos extremos. Algunos ejemplos de arqueas halófilas muy interesantes son *Halobacterium salinarum*, *Haloarcula marismortui*, *Haloferax volcanii* (Oren, 2010).

México alberga una gran biodiversidad de microorganismos halófilos que se pueden localizar en diferentes ecosistemas extremos. A continuación, se presentan algunos ejemplos de microorganismos que se han estudiado y aislado de Cuatro Ciénegas y de la Salina Real de Sonora, y se describirá la capacidad de estos microorganismos en la producción de exopolisacáridos.

Microorganismos halófilos en ecosistemas mexicanos

Cuatro Ciénegas

Denominado en 1994 como reserva natural, está ubicado en el desierto de Coahuila. Cuatro Ciénegas se encuentra en un valle alrededor de majestuosas montañas, tiene vegetación desértica, pozas azules, lagos y ríos. Este ecosistema se formó hace 800 millones de años. Tiene la peculiaridad de contener agua con una gran cantidad de sales de calcio, magnesio, potasio, sulfatos y cloruro, que pueden concentrarse al paso de las estaciones del año. Se han estudiado comunidades microbianas que se van formando y contribuyen a formaciones rocosas denominados estromatolitos, generados por la precipitación de calcio. Se caracterizaron algunos sitios de este ecosistema como las dunas de yeso, encontrando que son moderadamente salinas y ligeramente alcalinas con pH de 8.5. De este ecosistema se aislaron nueve bacterias halófilas, entre ellas, *Halobacillus andaensis*, *Halobacillus dabanensis*, *Marinococcus luteus*, *Alkalibacillus salilacus*, *Salibacterium halocharis*, *Aquisalibacillus elongatus* (Delgado-García et al., 2018). Se exploró la capacidad de estas bacterias para producir biomoléculas de interés industrial como biocatalizadores y biosurfactantes (Barbachano-Torres et al., 2019; Delgado-García et al., 2019).

Salina Real de Sonora

Ubicada en la Bahía de Santa Bárbara en Huatabampo, Sonora, México. Es un área productora de sal en una zona no protegida y es clasificada como un humedal salado. Tiene una biodiversidad de especies halófilas, incluyendo bacterias y arqueas. Los suelos salinos de este ecosistema son ligeramente alcalinos con pH de 8. De este ecosistema se aislaron ocho arqueas halófilas pertenecientes a los géneros *Haloarcula*, *Halorubrum* y *Halolamina*. Se encontró que son excelentes productores de pigmentos carotenoides como la bacterioruberina (Vázquez et al., 2021) y una de ellas es capaz de producir exopolisacáridos de alto peso molecular (Aragón-León et al., 2023).

¿Qué son los exopolisacáridos y para qué sirven?

Los exopolisacáridos (EPS) son polímeros conformados por unidades de monosacáridos, tienen un alto peso molecular, que oscila entre 1×10^5 a 3×10^6 Daltones. Estas moléculas son diferenciadas por el tipo de monosacárido que las compone, el tipo de enlace glucosídico que forman (α o β) y pueden presentar una estructura lineal o ramificada. Los homopolisacáridos contienen un tipo único de monómero, mientras que los heteropolisacáridos presentan dos o más tipos de sacáridos (Figura 1).

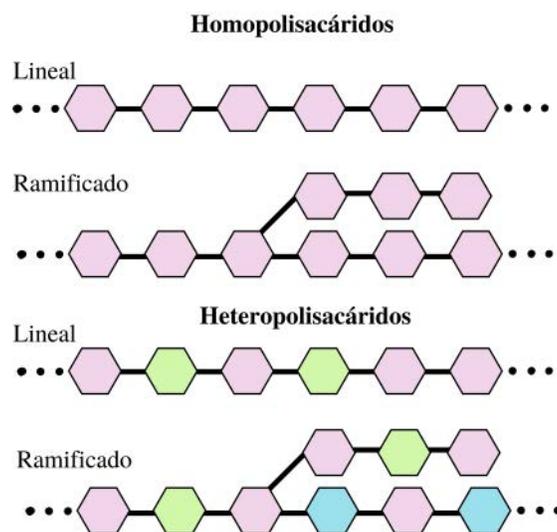


Figura 1. Estructuras de polisacáridos. Homopolisacárido: formados por un tipo de monosacárido, puede presentar estructura lineal o ramificada. Heteropolisacárido: Formado por dos o más monosacáridos, estructura lineal o ramificada

Fuente: elaboración propia

La biosíntesis de EPS se da en tres fases, en la primera se asimila la fuente de carbono, posteriormente se lleva a cabo la síntesis de manera intracelular y finalmente la exclusión de la molécula de la célula. Son secretados al medio circundante en forma de una biocapa. Los polisacáridos son encargados de proteger a las células por estrés biótico y factores externos como la temperatura, pH, salinidad e intensidad de luz. Adicionalmente, cumplen funciones celulares como adhesión a las superficies o a otros organismos, también funcionan como almacenamiento de energía y apoyo a mecanismos de defensa contra patogenicidad y virulencia (Finore et al., 2014).

Se ha reportado que los EPS producidos por vía microbiana han tomado importancia actualmente debido a que pueden ser empleados en la industria cosmética, química y farmacéutica. Los EPS poseen propiedades tecno-funcionales como gelificantes, estabilizantes y emulsionantes. Presentan beneficios a la salud como antimicrobianos y antioxidantes para su uso en la industria alimentaria. A nivel ambiental pueden ser empleados para inmovilizar metales pesados como plomo y cobre (Barcelos et al., 2019).



Cabe resaltar que a pesar de que la producción de polisacáridos por arqueas halófilas se conocía, no se sabía que las arqueas halófilas eran capaces de producir polisacáridos de tipo fructano, hasta que en 2019 un grupo de investigadores turcos publica este descubrimiento (Kırtel, et al., 2019).

Exopolisacáridos producidos por microorganismos aislados de ambientes salinos mexicanos

Una de las bacterias halófilas aisladas de Cuatro Ciénegas, identificada como *Salibacterium halochares*, produce por fermentación líquida 17.38 g/L de un exopolisacárido de alto peso molecular (1,283 kDa), mostrando capacidad de emulsificación, estabilidad térmica y poder viscosificante (López-Ortega et al., 2022). Se exploró la capacidad de este EPS para realizar emulsiones en condiciones de temperatura, pH y salinidad extrema. Se probaron concentraciones de 2M y 4M de NaCl (pH 7 y 30 °C). Se exploró también pH de 4, 7.5 y 12 (sin sal y 30 °C) y temperaturas de 40, 70 y 100 °C (pH 7 y sin sal) en la emulsión de hexano E (%); el control se realizó sin sal a 30 °C y pH 7. Se lograron índices de emulsión de 41% cuando se utilizó 4M de NaCl en la emulsión, y del 51% a pH 12 (Figura 2). Esta capacidad del polisacárido de *Salibacterium halochares* para realizar emulsiones en condiciones extremas de pH y salinidad lo convierte en un polisacárido de gran interés para la industria, con posibles aplicaciones en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica (López-Ortega et al., 2022). Se desconoce la estructura de este polisacárido dado que no ha sido todavía reportada.

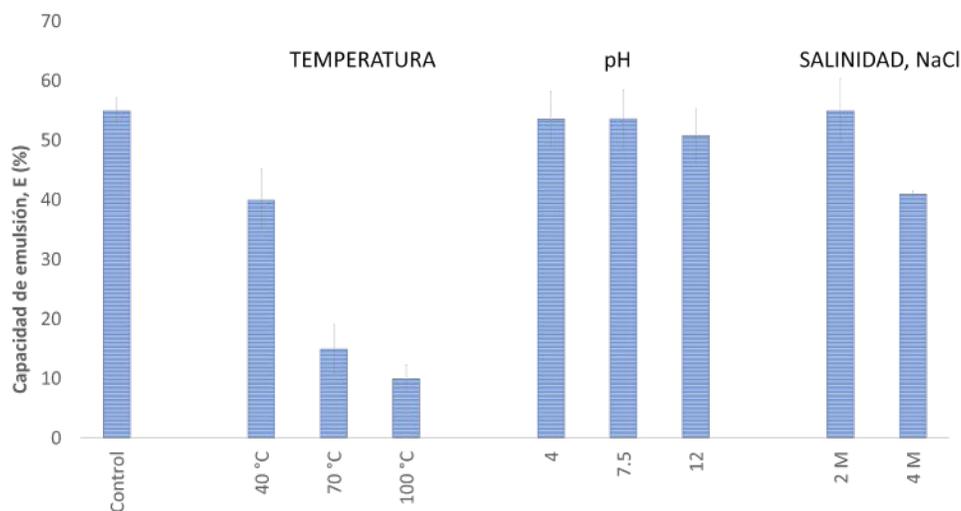


Figura 2. Capacidad de emulsión en condiciones extremas de salinidad, pH y temperatura del EPS obtenido de la bacteria halófila *Salibacterium halochares*. El control se realizó sin sal a 30 °C y pH 7
Fuente: López-Ortega et al., 2022

Por otro lado, se exploró también la producción de polisacáridos de la colección de arqueas halófilas aisladas de Huatabampo, Sonora. Se encontró que las ocho arqueas halófilas que se aislaron presentaban colonias de aspecto brillante, convexo, mucoso; se ha reportado que estas características fenotípicas están asociadas a cepas productoras de EPS (Kırtel, et al., 2019). La cepa identificada como *Haloarcula* sp. mostró el mayor potencial para producir polisacáridos (Figura 3). Se lograron producir hasta 3.9 g/L en cultivo en medio líquido. Se llevó a cabo la caracterización bioquímica del polisacárido encontrando que se trata de un homopolisacárido lineal tipo inulina (fructano) con alto peso molecular de 8,370 kDa (Aragón-León et al., 2023).

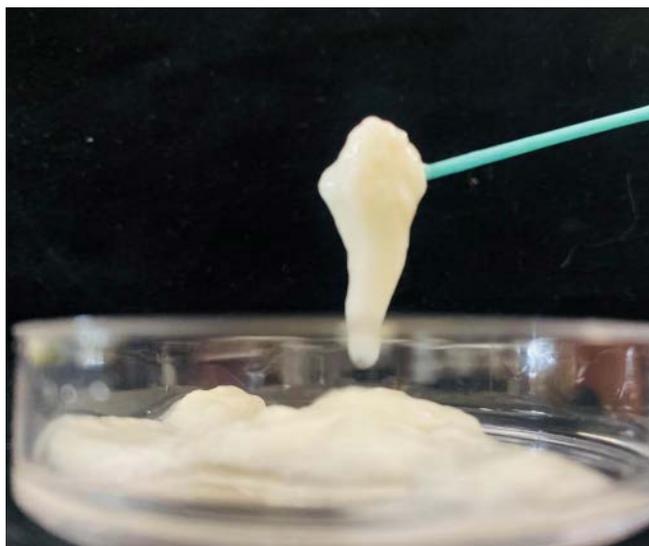


Figura 3. Exopolisacárido obtenido de la arquea halófila *Haloarcula* sp., con aspecto mucoso
Fuente: elaboración propia

El polisacárido de *Haloarcula* sp. mostró capacidad para ser utilizado como fuente de carbono por bacterias benéficas para la salud intestinal, demostrando con esto su capacidad prebiótica. En la Tabla 1 se observan los tiempos que tardaron bacterias benéficas probióticas y bacterias patógenas en crecer utilizando el polisacárido como única fuente de carbono (Aragón-León et al., 2023). El parámetro que se determinó se llama ET50 y se refiere al tiempo que tardó el microorganismo en alcanzar la mitad de su población, entre menor es el tiempo significa que el microorganismo creció más rápido. Como se observa en la Tabla 1, los microorganismos benéficos para la salud intestinal crecieron más rápido que las bacterias patógenas. Con ET50 entre 2.9 y 5.6 horas para las bacterias probióticas de los géneros *Lactobacillus* y *Pediococcus*; mientras que las bacterias patógenas tardaron más en duplicarse con tiempos entre 5.8 y 6.4 h (Aragón-León et al., 2023). Los resultados anteriores, aunados a la solubilidad de este polisacárido en agua, lo hacen interesante para ser utilizado como ingrediente con capacidad prebiótica en la industria de alimentos.



Tabla 1. Capacidad prebiótica del exopolisacárido obtenido de la arquea halófila *Haloarcula* sp. expresado como el tiempo en alcanzar la mitad de la densidad óptima máxima (ET₅₀)

Cepa	Clasificación	Tiempo, ET ₅₀ , h
<i>Lactobacillus fermentum</i>	Bacterias reconocidas como benéficas para la salud digestiva, mejor conocidas como bacterias probióticas.	2.9
<i>Lactobacillus paracasei</i>		3.0
<i>Lactobacillus plantarum</i>		3.2
<i>Pediococcus acidilactici</i>		3.4
<i>Lactobacillus acidophilus</i>		3.5
<i>Lactobacillus casei</i>		4.6
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	5.6	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacterias patógenas para el humano. Asociadas con enfermedades gastrointestinales.	5.8
<i>Listeria monocytogenes</i>		5.8
<i>Salmonella typhi</i>		5.8
<i>Escherichia coli</i>		6.4

Fuente: Tomado de Aragón-Leon et al., 2023

Conclusión

El estudio de arqueas y bacterias halófilas aisladas de ambientes salinos mexicanos como Cuatro Ciénegas, Coahuila y Huatabampo, Sonora, ha demostrado el excelente potencial de estos microorganismos para producir exopolisacáridos. Los polisacáridos producidos por los microorganismos halófilos han mostrado características distintas a otros polisacáridos, como su poder emulsificante en condiciones de elevada salinidad y pH. En el caso del polisacárido de la arquea halófila aislada de Sonora, se demostró capacidad para ser usado por bacterias benéficas para la salud digestiva. Estas investigaciones han generado un gran impacto en la comunidad científica, ya que se han encontrado diferentes aplicaciones para su uso en la industria de alimentos, ambiental y cosmética. La bioprospección y el resguardo de microorganismos aislados de diferentes ecosistemas mexicanos genera un impacto social y científico y pone en valor el patrimonio biológico que México resguarda.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a las investigadoras que realizaron su tesis en el marco del proyecto de “Bioprospección de ambientes salinos mexicanos”.



Financiamiento

Esta investigación recibió financiamiento de beca de maestría para Alejandra Aragón León, beca CONACYT número 1065125. Los reactivos y materiales usados en la investigación fueron financiados con recursos autogenerados propios de CIATEJ.

Referencias

- Amoozegar, M. A., Safarpour, A., Noghabi, K. A., Bakhtiary, T., & Ventosa, A. (2019). Halophiles and their vast potential in biofuel production. *Frontiers in microbiology*, *10*(1895). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01895>
- Aragón-León, A., Moreno-Vilet, L., González-Ávila, M., Mondragón-Cortez, P. M., Sasaki, G. L., Martínez-Pérez, R. B., & Camacho-Ruíz, R. M. (2023). Inulin from halophilic archaeon Haloarcula: Production, chemical characterization, biological, and technological properties. *Carbohydrate Polymers*, *321*, 121333. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121333>
- Barcelos, M. C. S., Vespermann, K. A. C., Pelissari, F. M., & Molina, G. (2019). Current status of biotechnological production and applications of microbial exopolysaccharides. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–21. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1575791>
- Barbachano-Torres, A., López-Ortega, M. A., Delgado-García, M., González-García, Y., Rodríguez, J. A., Kirchmayr, M. R., & Camacho-Ruíz, R. M. (2020). Production and characterization of surface-active lipopeptides by haloalkaliphilic bacteria *Salibacterium* sp. 4CTb. *Journal of Surfactants and Detergents*, *23*(1), 67-78. <https://doi.org/10.1002/jsde.12336>
- Cirillo, M., Capasso, G., Leo, V. A. D., & Santo, N. G. D. (1994). A history of salt. *American journal of nephrology*, *14*(4-6), 426-431. <https://doi.org/10.1159/000168759>
- DasSarma, P., Coker, J. A., Huse, V., & DasSarma, S. (2009). Halophiles, industrial applications. *Encyclopedia of industrial biotechnology: bioprocess, bioseparation, and cell technology*, 1-43. <https://doi.org/10.1002/9780470054581.eib439>
- Delgado-García, M., Contreras-Ramos, S. M., Rodríguez, J. A., Mateos-Díaz, J. C., Aguilar, C. N., & Camacho-Ruíz, R. M. (2018). Isolation of halophilic bacteria associated with saline and alkaline-sodic soils by culture dependent approach. *Heliyon*, *4*(11), e00954. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00954>
- Delgado-García, M., Flores-Gallegos, A. C., Kirchmayr, M., Rodríguez, J. A., Mateos-Díaz, J. C., Aguilar, C. N., Muller, M. & Camacho-Ruíz, R. M. (2019). Bioprospection of proteases from *Halobacillus andaensis* for bioactive peptide production from fish muscle protein. *Electronic Journal of Biotechnology*, *39*, 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2019.03.001>

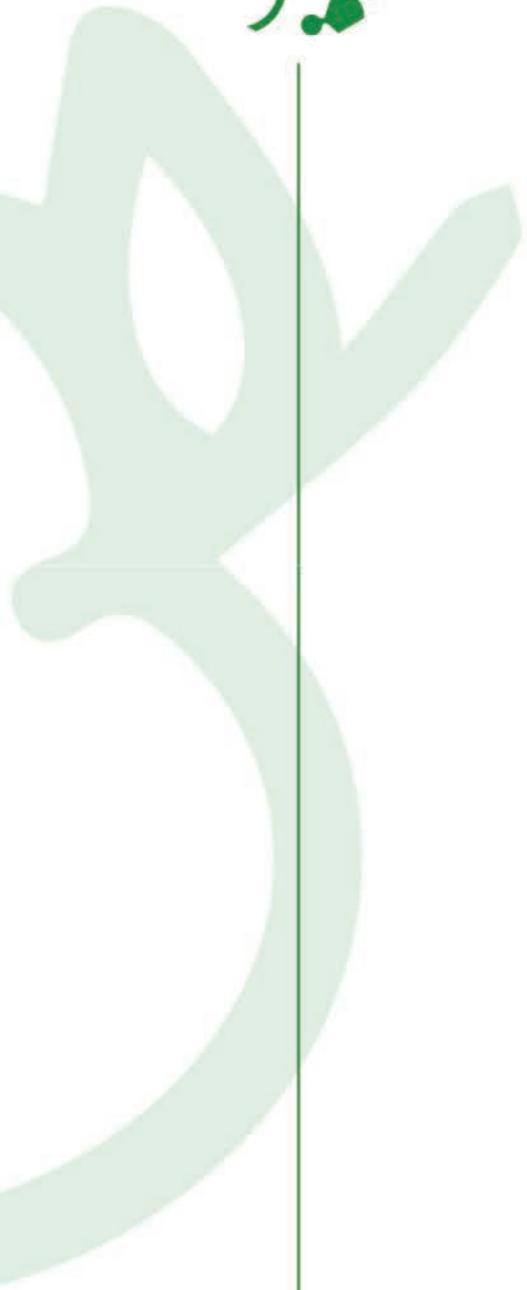


- Finore, I., Di Donato, P., Mastascusa, V., Nicolaus, B., & Poli, A. (2014). Fermentation technologies for the optimization of marine microbial exopolysaccharide production. *Marine drugs*, 12(5), 3005–3024. <https://doi.org/10.3390/md12053005>
- Kirtel, O., Lescrinier, E., Van den Ende, W., & Öner, E. T. (2019). Discovery of fructans in Archaea. *Carbohydrate polymers*, 220, 149-156. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.05.064>
- López-Ortega, M. A., Rodríguez-Hernández, A. I., Chavarría-Hernández, N., López-Cuellar, M., González-García, Y., Córdova, J., ... & Camacho-Ruíz, R. M. (2022). Extracellular polysaccharide synthesized by the halophilic bacterium *Salibacterium halochares* STm, Isolated from gypsum dunes: production, physicochemical characterization and emulsifying properties. *Journal of Polymers and the Environment*, 30, 2050–2065. <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02326-9>
- Oren, A. (1994). The ecology of the extremely halophilic archaea. *FEMS Microbiology Reviews*, 13(4), 415–439, <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1994.tb00060.x>
- Oren, A. (2010). Industrial and environmental applications of halophilic microorganisms. *Environmental technology*, 31(8-9), 825-834. <https://doi.org/10.1080/09593330903370026>
- Vázquez, A. S., Barbachano, A., Arellano, M., Kirchmayr, M. R., Finore, I., Poli, A., Nicolaus, B., De la Torre, S. & Camacho, R. M. (2021). Effect of carbon sources in carotenoid production from *Haloarcula* sp. M1, *Halolamina* sp. M3 and *Halorubrum* sp. M5, halophilic archaea isolated from Sonora saltern, Mexico. *Microorganisms*, 9(5), 1096. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051096>



ALIMENTACIÓN, SALUD Y MEDIO AMBIENTE





Compuestos bioactivos en granos subutilizados de café verde como una ruta para su revalorización

Bioactive compound content in underutilized green coffee beans as a route for their revalorization

Blanca Aidé Albarrán-Contreras¹, Luis Jorge Coronado Cáceres¹, Juan Carlos Mateos Díaz² y Gustavo Adolfo Castillo Herrera^{1*}

¹ *Tecnología Alimentaria. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ) Camino Arenero 1227, El Bajío del Arenal, Zapopan, Jalisco, México.*

² *Biotecnología Industrial. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ) Camino Arenero 1227, El Bajío del Arenal, Zapopan, Jalisco, México.*

*Autor de correspondencia: Gustavo Adolfo Castillo Herrera, gcastillo@ciatej.mx

Palabras clave:

Café verde, *Coffea arabica*, *Coffea canephora*, ácido clorogénico, actividad antioxidante

Keywords:

Green coffee, *Coffea arabica*, *Coffea canephora*, chlorogenic acid, antioxidant activity

Recibido: 07 de marzo 2025
Revisado: 24 de mayo 2025
Aceptado: 04 de junio 2025
Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el contenido de compuestos bioactivos y el potencial antioxidante de dos tipos de granos de café verde con bajo valor comercial provenientes de Veracruz: el subproducto “Arábica desmanche” y la variedad Robusta. Se obtuvieron extractos acuosos para cuantificar fenoles, flavonoides, cafeína y ácido clorogénico (5-CQA), y se evaluó su actividad antioxidante mediante los ensayos ABTS y DPPH. Las determinaciones se realizaron por triplicado. Ambos extractos mostraron concentraciones importantes: cafeína (>10 mg/g), 5-CQA (>46 mg/g), fenoles (>28 mg GAE/g) y flavonoides (>7 mg QE/g). La actividad antioxidante también fue significativa, con valores de IC₅₀ para “desmanche” de 57.55 µg ACG/mL (ABTS) y 87.99 µg ACG/mL (DPPH) y para Robusta de 63.04 µg ACG/mL (ABTS) y 73.86 µg ACG/mL (DPPH). Estos resultados sugieren que ambos granos podrían aprovecharse como materias primas viables para la recuperación de bioactivos, generando valor agregado y nuevas oportunidades de comercialización.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the bioactive compound content and antioxidant potential of two types of low-commercial-value green coffee beans from Veracruz, Mexico: the by-product known as “Arábica desmanche” and the Robusta variety. Aqueous extracts were obtained to quantify total phenols, flavonoids, caffeine, and chlorogenic acid (5-CQA), and their antioxidant activity was assessed using ABTS and DPPH assays. All determinations were performed in triplicate. Both extracts showed notable concentrations of caffeine (>10 mg/g), 5-CQA (>46 mg/g), phenols (>28 mg GAE/g), and flavonoids (>7 mg QE/g). Antioxidant activity was also significant, with IC₅₀ values for “desmanche” of 57.55 µg ACG/mL (ABTS) and 87.99 µg ACG/mL (DPPH), and for Robusta of 63.04 µg ACG/mL (ABTS) and 73.86 µg ACG/mL (DPPH). These results suggest that both types of beans could serve as viable raw materials for bioactive compound recovery, offering added value and new commercialization opportunities.



Introducción

El café es una de las bebidas no alcohólicas más consumidas en el mundo, con un consumo estimado de aproximadamente 3 millones de tazas al día. Las especies más cultivadas son *Coffea arabica* (Arábica) y *Coffea canephora* (Robusta), que representan el 66.6 y 33.4%, respectivamente, de la comercialización global de granos de café verdes durante el ciclo 2024-2025. El continente americano concentró el 44% de la producción y el 37% del consumo; México se posicionó entre los principales países productores (Organización Internacional del Café, 2025).

En México, los estados de Chiapas, Veracruz, Oaxaca y Puebla lideran la producción cafetalera, donde predomina la variedad Arábica con más del 96% de la producción. Sin embargo, existen productos de bajo aprovechamiento comercial, como el subproducto conocido como “Arábica desmanche” y la variedad Robusta, que representa menos del 1% de la producción nacional (Sistema de Información Agroalimentaria y Pesquera, 2025). El “Arábica desmanche” es una categoría en donde los granos presentan más del 30% de defectos, tales como manchados, negros, mordidos, quebrados, dañados, con cáscara, con presencia de hongos o con deformaciones. Este subproducto se clasifica en dos tipos: *granza*, cuando los granos no han estado en contacto con el suelo durante el beneficio y *barredura* cuando sí lo han tenido (Primero café, s/f).

El alto consumo de café ha despertado el interés científico por sus efectos en la salud. Estudios recientes en modelos animales han demostrado que una ingesta moderada puede tener propiedades antiinflamatorias (Ontawong et al., 2023), también se reporta que puede contribuir a la reducción de la grasa visceral (Bhandarkar et al., 2019), prevenir enfermedades cardiovasculares e incluso reducir la proliferación de tumores malignos en cáncer colorrectal (Silva et al., 2022). Estos beneficios se atribuyen a sus compuestos bioactivos, como los ácidos clorogénicos (ACGs), la cafeína y el ácido gálico (Dong et al., 2023; Kashksara et al., 2023; Várady et al., 2022).

A pesar de ello, la clasificación comercial del grano se basa en criterios físicos (color, tamaño, defectos) y no en su valor nutraceutico, según la NMX-F-597-SC-FI-2016 (Secretaría de Economía, 2016). No obstante, el grano verde conserva una mayor cantidad de compuestos bioactivos en comparación con el grano tostado, sobre todo los ACGs los más abundantes -especialmente el ácido 5-cafeoilquínico (5-CQA)- (Várady et al., 2022), junto con los alcaloides como la cafeína y la trigonelina (Dong et al., 2023; Kashksara et al., 2023; Panja, 2018). Su concentración varía según la variedad, el origen geográfico, las prácticas agronómicas, el manejo poscosecha, entre otros. Por ejemplo, Robusta suele presentar niveles más altos de ACGs y cafeína en comparación con Arábica (Gutiérrez Ortiz et al., 2019; Pedan et al., 2020).



El creciente interés en estos compuestos ha incrementado su demanda en las industrias farmacéutica, cosmética y alimentaria (Business Research Insights, 2025; Maximize Market Research, 2024; Verified Market Research, 2024). En 2023, el mercado global de la cafeína alcanzó los 840 millones de dólares y el del ácido clorogénico, 150 millones de dólares, con proyecciones de crecimiento sostenido para los próximos años (Maximize Market Research, 2024).

Ante este panorama, resulta necesario explorar el potencial de granos de café subvalorados como fuentes de compuestos bioactivos, sin afectar la producción destinada a cafés de especialidad. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el contenido de cafeína, ácido clorogénico (5-CQA) y el potencial antioxidante de dos tipos de granos de café verde de Veracruz con bajo valor comercial: “desmanche” (variedad Arábica) y variedad Robusta.

Materiales y métodos

Muestras de granos de café verde

Se utilizaron dos muestras de grano de café verde provenientes de Veracruz, México: una de variedad Arábica (*C. arabica* L.) denominada “desmanche”, correspondiente a granos que no cumplen con los estándares de calidad para una taza de especialidad, y otra de variedad Robusta (*C. canephora*), que se usa en menor proporción para el consumo nacional. Ambas muestras fueron molidas en un molino de café (KitchenAid, BCG111OB) hasta obtener un tamaño de partícula promedio de 3.35 mm, determinado mediante tamizado con malla #6 (6 hilos por pulgada).

Obtención de extractos

La extracción de compuestos bioactivos se realizó por lixiviación con agua caliente. Se pesaron 3g de café molido y se añadieron 15g de agua destilada a 95 °C. La mezcla se mantuvo en agitación constante durante 15 minutos, se enfrió a 25 °C y se centrifugó durante 15 minutos a 4000 rpm (Z 446 K, Hermle Labortechnik GmbH, Alemania). El sobrenadante se recolectó, y al pellet se le agregó nuevamente agua caliente (15g a 95°C), repitiendo el proceso. Este proceso se realizó en tres ciclos para recuperar la mayor cantidad de compuestos bioactivos (Ochoa Becerra, 2020). Las extracciones se efectuaron por triplicado para cada muestra.

Cuantificación de compuestos bioactivos por HPTLC

La cuantificación se realizó de acuerdo con lo reportado por Pedan et al. (2020), con algunas modificaciones: los extractos acuosos (2.0 µL) se dosificaron sobre placas de TLC silica gel con marcador fluorescente f254 de aluminio de 10 x 10,



logrando colocar 12 muestras por placa. Se empleó una jeringa de 100 μL y el Automatic TLC Linomat 5 (CAMAG, Muttenz, Switzerland). La separación del ácido clorogénico y cafeína se realizó con una fase móvil compuesta por acetato de etilo, tolueno, diclorometano, ácido fórmico y agua (11:1.75:0.75:0.65:0.65 v/v/v/v/v).

El análisis cualitativo y cuantitativo de los compuestos objetivo se realizó con densitometría, registrando los espectros de absorbancia-reflectancia en 275 nm para cafeína y 325 nm para ACG utilizando el escáner TLC 3 con el software winCATS 1.4.4 (CAMAG, Muttenz, Switzerland). La cuantificación se realizó utilizando curvas de calibración polinomial generadas con estándares de cada compuesto evaluado.

Determinación de fenoles

El contenido total de fenoles (TPC) se determinó mediante el método de Folin-Ciocalteu, con modificaciones (Várady et al., 2022). En microplacas de 96 pocillos, se mezclaron 25 μL de extracto con 100 μL de reactivo Folin-Ciocalteu diluido 1:4 en agua destilada, la mezcla se agitó durante 60 segundos y se dejó reposar durante 4 minutos. Posteriormente, se añadieron 75 μL de solución de carbonato de sodio (100 g/L), se agitó durante 60 segundos y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. La absorbancia se leyó a 765 nm usando un espectrofotómetro UV/Vis (Infinite M200 Pro, Tecan, Suiza). Los resultados se expresaron como equivalentes de ácido gálico (mg GAE/g de café).

El contenido total de flavonoides (TFC) se midió con un ensayo colorimétrico modificado (Várady et al., 2022). En microplacas de 96 pocillos, se mezclaron 50 μL de extracto con 10 μL de solución de cloruro de aluminio al 10%, 150 μL de etanol al 96% y 10 μL de solución de acetato de sodio 1 M. Las placas se incubaron 40 minutos a temperatura ambiente, protegidas de la luz. La absorbancia se leyó a 415 nm utilizando un espectrofotómetro UV/Vis (Infinite M200 Pro, Tecan, Suiza). Los resultados se expresaron como equivalentes de quercetina (mg QE/g de café).

Determinación de la actividad antioxidante

La actividad antioxidante se evaluó mediante los ensayos DPPH y ABTS.

Ensayo DPPH: Se siguió el método de Aissaoui et al. (2020), con algunas modificaciones. En microplacas de 96 pocillos, se mezclaron 20 μL de extracto con 180 μL de solución de DPPH (0.147 mM en metanol), preparada justo antes de su uso. La mezcla se incubó 30 minutos a temperatura ambiente y protegida de la luz. La absorbancia se midió a 517 nm utilizando un espectrofotómetro UV/Vis (Infinite M200 Pro, Tecan, Suiza). El porcentaje de inhibición se calculó con la ecuación:

$$\text{Inhibición (\%)} = \frac{(A_c - A_s)}{A_c} \times 100 \quad (1)$$



donde AC es la absorbancia del control y AS de la muestra. La concentración inhibitoria media (IC_{50}) se determinó a partir de la curva de inhibición vs concentración.

Ensayo ABTS: El radical $ABTS^+$ se generó mezclando una solución de ABTS (7 mM) con persulfato de potasio (2.45 mM). La mezcla se diluyó con metanol para obtener valores de absorbancia de 0.70 a 734 nm. Se siguió el método de Aissaoui et al. (2020) con algunas modificaciones. En microplacas de 96 pocillos se mezclaron 20 μ L de extracto con 270 μ L de radical $ABTS^+$ y se incubó durante 6 minutos a temperatura ambiente y protegido de la luz. La absorbancia se midió a 734 nm utilizando un espectrofotómetro UV/Vis (Infinite M200 Pro, Tecan, Suiza). El cálculo del porcentaje de inhibición y el IC_{50} se realizó como en el ensayo DPPH.

Análisis estadístico

Todos los ensayos se realizaron de forma independiente y por triplicado. Los datos se analizaron mediante ANOVA de una vía (95% de confiabilidad) con el software estadístico MINITAB v18. Se aplicó la prueba post hoc de Tukey ($p < 0.05$) para determinar diferencias estadísticas entre grupos. Los valores de IC_{50} se calcularon y graficaron utilizando Graphpad Prism versión 8.0.1 (GraphPad, Software, Inc., San Diego, CA, EE. UU.).

Resultados y discusión

Cuantificación de compuestos bioactivos en extractos de café verde

A partir de los granos de café verde, se obtuvieron extractos acuosos siguiendo la metodología descrita. El volumen promedio de extracto obtenido para la muestra de “Arábica desmanche” fue de 28.5 ± 2.6 mL, mientras que para la variedad Robusta fue de 34.17 ± 3.69 mL. Ambos extractos, de manera visual, presentaron una coloración café oscuro con tonalidades verdosas, atribuible a los defectos físicos presentes en los granos utilizados, como se observa en la Figura 1. Además, se evidenciaron diferencias en el color, tamaño y forma de los granos que conformaban cada muestra, características que limitan su aceptación para la preparación de la bebida de café de especialidad, pero que no necesariamente comprometen el contenido de compuestos bioactivos.



Figura 1. Comparación visual de granos de café verde: a) Arábica con calidad comercial, b) "Arábica desmanche" y c) Robusta
Fuente: Propia

Se identificó que la variedad del grano influye significativamente en el contenido de ácido clorogénico, cafeína, fenoles totales y flavonoides (Tabla 1). Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura, donde se ha documentado que la variedad Robusta suele presentar concentraciones más altas de estos compuestos en comparación con la variedad Arábica (Gutiérrez Ortiz et al., 2019). Además, existe escasa información sobre el perfil de compuestos bioactivos en granos clasificados como "Arábica desmanche", lo que resalta la relevancia de este estudio.

Tabla 1. Compuestos bioactivos en los extractos acuosos de granos de café verde

Muestra	Variedad	ACG (mg/g)	Cafeína (mg/g)	TPC (mg GAE/g)	TFC (mg QE/g)
AVER	Arábica	46.17±2.13 b	10.76±0.26 b	28.58±1.56 b	7.20±0.17 b
RVER	Robusta	68.19±5.34 a	27.00±1.99 a	40.97±2.33 a	10.05±0.57 a

Abreviaturas: AVER ("Arábica desmanche"), ACG: ácido clorogénico (5-CQA), TPC: contenido de fenoles totales, TFC: contenido de flavonoides totales. Los valores se expresan en miligramos por gramo de grano de café y se presentan como promedio ± desviación estándar. Letras distintas en la misma columna indican diferencias significativas (prueba de Tukey's; $p < 0.05$).

Fuente: Elaboración propia

Se encontró que el contenido de cafeína en ambas muestras es comparable con los valores reportados previamente para cada variedad. No obstante, es importante considerar que la mayoría de estos estudios disponibles se han realizado con granos verdes de calidad comercial y provenientes de países distintos a México, lo cual podría explicar algunas de las variaciones observadas. En el caso del café verde Arábica, Awwad et al. (2021) reportaron una concentración promedio de 16.67 mg de cafeína/g de café en 11 muestras provenientes de cuatro países, mientras que Dong et al. (2023) registraron concentraciones entre 9.84 y 12.29 mg de cafeína/g



de café en 16 muestras de ocho países. Para la variedad Robusta, Chindapan et al. (2025) reportaron una concentración de 32.64 mg de cafeína/g de café en granos de origen tailandés.

Respecto al ácido clorogénico, se cuantificó el isómero 5-CQA que es el más abundante en el grano de café verde, observándose un comportamiento similar al de la cafeína, con mayores concentraciones en la variedad Robusta. Dong et al. (2023) reportaron concentraciones entre 35.52 y 49.22 mg 5-CQA/g de café en 16 muestras de Arábica de diferentes países, mientras que Awwad et al. (2021) cuantificaron un promedio de 54.32 mg ACG/g de café en 11 muestras. Por su parte, Gutiérrez Ortiz et al. (2019) documentaron un rango de 51.92 a 65.62 mg ACG/g de café seco en nueve muestras de Arábica, y de 57.97 a 83.95 mg ACG/g de café seco en dos muestras de Robusta.

En relación con el contenido de compuestos fenólicos totales, los granos “Arábica desmanche” (28.58 mg GAE/g de café) presentaron valores superiores a los reportados para extractos acuosos de granos de calidad comercial. Por ejemplo, Alnsour et al. (2022) obtuvieron un promedio de 15.59 mg GAE/g de café en muestras de cuatro países, mientras que Várady et al. (2022) reportaron un rango de 17.4 a 25.1 mg GAE/g de café en ocho muestras de cuatro países. Cabe destacar que el empleo de procesos de desengrasado pudiera favorecer la recuperación de compuestos fenólicos. En este sentido, Dong et al. (2023) reportaron concentraciones entre 35.42 y 49.87 mg GAE/g en 16 muestras de extractos previamente desengrasados con hexano. Por su parte, Liao et al. (2022) reportaron un promedio de 36.3 mg GAE/g de café seco para granos verdes de México, utilizando una mezcla de acetonitrilo y agua como solvente de extracción, este aumento podría estar relacionado con la modificación de la polaridad del sistema; sin embargo, es importante señalar que el acetonitrilo presenta toxicidad y su uso no es recomendable en aplicaciones alimentarias.

Existen distintos estudios que demuestran que los compuestos fenólicos cumplen funciones clave en la defensa de la planta frente a factores bióticos como insectos, y abióticos como la radiación ultravioleta (Vuolo et al., 2019). En este sentido, los granos “Arábica desmanche” son principalmente los granos dañados que se separan durante el beneficio, incluyendo granos quebrados, dañados por insectos o con presencia de hongos, por lo que es razonable suponer que han desarrollado mayores niveles de fenoles como respuesta a estos factores de estrés, en comparación con los granos de calidad comercial que no han estado expuestos a estas condiciones.

En cuanto a los flavonoides, que también pertenecen al grupo de los polifenoles y están asociados con la coloración de los granos (Vuolo et al., 2019), se cuantificaron 7.20 mg QE/g en la muestra “Arábica desmanche” y 10.05 mg QE/g en la muestra Robusta. Hasta el momento, se ha identificado un solo estudio que cuantifica fla-



vonoides en granos de café verde como equivalentes de quercetina (QE). En dicho estudio, Várady et al., (2022) reportaron un contenido promedio significativamente menor, de 2.2 mg GAE/g en ocho muestras de Arábica de cuatro países. Al igual que con los fenoles, se infiere que el mayor contenido de flavonoides se debe al daño visible en los granos, que se manifiesta con una coloración más oscura y que podría sugerir una mayor cantidad de estos compuestos.

El análisis de ambas muestras ofrece una perspectiva clara sobre su potencial como materia prima para el desarrollo de ingredientes nutraceuticos. La presencia de compuestos bioactivos en concentraciones relevantes en estos granos de bajo valor comercial indica que podrían aprovecharse para la obtención de extractos con actividad antioxidante, con posibles aplicaciones en alimentos funcionales o productos cosméticos. Este hallazgo cobra relevancia al considerar que los niveles de compuestos bioactivos determinados son comparables, e incluso superiores en algunos casos, a los reportados en granos de calidad comercial. En este sentido, tanto el “Arábica desmanche” como la variedad Robusta podrían representar fuentes alternativas viables para atender la creciente demanda de la industria, sin comprometer la disponibilidad del café destinado a bebidas de especialidad. Como se ha señalado, la variabilidad en el contenido de compuestos bioactivos está influenciada por múltiples factores, que van desde las condiciones de cultivo hasta el manejo poscosecha, lo cual explica las diferencias observadas entre los resultados reportados, incluso dentro de una misma variedad.

Actividad antioxidante en extractos de café verde

Para evaluar el potencial uso de los extractos acuosos como como antioxidantes en la industria alimentaria, se determinó la capacidad antioxidante mediante los ensayos de ABTS y DPPH, los cuales permiten medir la habilidad de los compuestos presentes para neutralizar radicales libres y prevenir el daño oxidativo. Los resultados obtenidos evidencian que ambas muestras presentan un potencial antioxidante relevante, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad antioxidante de extractos acuosos de granos de café verde (IC₅₀)

Muestra	Variedad	ABTS* (µg ACG/mL)	DPPH* (µg ACG/mL)
AVER	Arábica	57.55±2.93 a	87.99± 5.60 a
RVER	Robusta	63.04±6.95 a	73.86±14.89 a

Abreviaturas: AVER (“Arábica desmanche”). Los valores se expresan en microgramos de ACG por mililitro de extracto y se presentan como promedio ± desviación estándar. Letras distintas en la misma columna indican diferencias significativas (prueba de Tukey's; p < 0.05).

Fuente: Elaboración propia



Jolly et al. (2024) evaluaron la concentración inhibitoria media (IC_{50}) del antioxidante Trolox, que es un análogo hidrosoluble de la vitamina E y se usa ampliamente como estándar en este tipo de ensayos, mediante el método ABTS, reportando un valor de 50.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$. En comparación, los resultados obtenidos en este estudio para el ensayo ABTS son cercanos a los de Trolox, lo que respalda el potencial antioxidante de los extractos acuosos obtenidos a partir de los granos de café verde.

Respecto al ensayo DPPH, en la literatura se han reportado valores de IC_{50} para antioxidantes comúnmente utilizados en la industria alimenticia y cosmética, tales como el ácido ascórbico (64 $\mu\text{g}/\text{mL}$), el ácido gálico (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y el butilhidroxitolueno (BHT), un antioxidante lipofílico (8.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (El Finou et al., 2024). En comparación, los valores de IC_{50} obtenidos para los extractos acuosos de café verde en este estudio son similares a los reportados para antioxidantes hidrosolubles como la vitamina C. Este hallazgo refuerza el valor funcional de los granos de café verde como fuente natural de antioxidantes, con aplicaciones potenciales en el desarrollo de alimentos funcionales, por ejemplo, mediante el enriquecimiento de productos como galletas.

Se observó que el valor de IC_{50} puede variar en función de la concentración de ACG y del método de extracción empleado. En este estudio, no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre las muestras en ninguno de los dos ensayos. A pesar de que la muestra de “Arábica desmanche” presentó un menor contenido de compuestos fenólicos y ácido clorogénico en comparación con Robusta, sus valores de IC_{50} fueron similares. Esto sugiere que los granos con defectos podrían contener otros compuestos con capacidad antioxidante, distintos al ACG, que no fueron identificados en este estudio, pero que podrían estar contribuyendo al efecto antioxidante observado.

Conclusiones

Los granos de café verde analizados en este estudio, “Arábica desmanche” y Robusta, mostraron un contenido importante de ácido clorogénico, por lo que podrían ser una opción viable que atienda la creciente demanda de antioxidante, de igual manera presentan un alto contenido de cafeína, misma que podría usarse en la industria de bebidas; por lo que su aprovechamiento no afectaría el modelo actual de comercialización del café verde destinado al consumo como bebida.

El aprovechamiento de estos granos, considerados de bajo valor comercial, como materia prima para la obtención de ácido clorogénico y cafeína representaría una oportunidad estratégica dentro de la cadena productiva del café. Dado su bajo costo, resulta pertinente evaluar la factibilidad técnico-económica de los procesos de extracción, con el fin de confirmar su viabilidad como una estrategia de revalorización que contribuya a diversificar las aplicaciones del café verde y ampliar las oportunidades de comercialización para los productores.



Finalmente, los resultados de este trabajo abren nuevas líneas de investigación enfocadas en la obtención de ingredientes funcionales a partir de otros subproductos generados durante el beneficiado del café, como la pulpa, el mucilago, la cascarilla o el pergamino, los cuales podrían constituir fuentes adicionales de compuestos antioxidantes de interés para la industria alimentaria y cosmética.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por CONAHCYT con el No. 320885: “Aplicación de modelos computacionales de acceso abierto para el estudio metabólico y farmacológico de proteínas y compuestos fenólicos del café (*Coffea* sp.) y cacao (*Theobroma cacao* l.) contra objetivos moleculares relacionados con el síndrome metabólico.”

Referencias

- Aissaoui, M., Rahmoun, N. M., Berek, S., Bensouici, C., & El Haci, I. A. (2020). Structural characterization of phenolic content, antioxidant and antibacterial activities of *Coffea arabica* green seeds. *Vegetos*, 33(3), 466–474. <https://doi.org/10.1007/s42535-020-00130-9>
- Alnsour, L., Issa, R., Awwad, S., Albals, D., & Al-Momani, I. (2022). Quantification of Total Phenols and Antioxidants in Coffee Samples of Different Origins and Evaluation of the Effect of Degree of Roasting on Their Levels. *Molecules*, 27(05), 1591, 1–10. <https://doi.org/10.3390/molecules27051591>
- Awwad, S., Issa, R., Alnsour, L., Albals, D., & Al-Momani, I. (2021). Quantification of caffeine and chlorogenic acid in green and roasted coffee samples using HPLC-DAD and evaluation of the effect of degree of roasting on their levels. *Molecules*, 26(24), 7502, 1–9. <https://doi.org/10.3390/molecules26247502>
- Bhandarkar, N. S., Brown, L., & Panchal, S. K. (2019). Chlorogenic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced cardiovascular, liver, and metabolic changes in rats. *Nutrition Research*, 62, 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.11.002>
- Business Research Insights. (2025, febrero 26). *Chlorogenic Acid Market Size, Share, Growth, Trend, Forecast, 2032*. Recuperado de <https://www.businessresearchinsights.com/market-reports/chlorogenic-acid-market-108441>
- Chindapan, N., Puangngoen, C., & Devahastin, S. (2025). Caffeine removal and compositions losses from whole Robusta coffee beans during conventional and ultrasound-assisted aqueous decaffeination. *Journal of Food Engineering*, 387(112349), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2024.112349>



- Dong, R., Zhu, M., Long, Y., Yu, Q., Li, C., Xie, J., Huang, Y., & Chen, Y. (2023). Exploring correlations between green coffee bean components and thermal contaminants in roasted coffee beans. *Food Research International*, 167, 112700, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112700>
- El Finou, H., Salhi, N., Zaid, A., & El Rhaffari, L. (2024). Phytotoxicity, antioxidant activity and chemical profile of aqueous extracts from Moroccan caper (*Caparis spinosa* L.). *Scientific African*, 24(e02176), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02176>
- Gutiérrez Ortiz, A. L., Berti, F., Solano Sánchez, W., Navarini, L., Colomban, S., Crisafulli, P., & Forzato, C. (2019). Distribution of p-coumaroylquinic acids in commercial *Coffea* spp. of different geographical origin and in other wild coffee species. *Food Chemistry*, 286(2019), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.02.039>
- Jolly, A. M., Sijisha, K. S., Mishra, V., Priya, S., & Mishra, T. (2024). Exploratory studies of tea seed & tea fruit shell (*Camellia sinensis* (L) O. Kuntze for their value addition. *Industrial Crops and Products*, 219(119086), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2024.119086>
- Kashksara, K. M., Tavakolipour, H., & Mokhtarian, M. (2023). Effects of atmospheric-thermosonication process on phenolic compounds extraction, extraction productivity and antioxidant activity of freeze-dried green tea and green coffee aqueous extracts. *Journal of Agriculture and Food Research*, 12(100582), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100582>
- Liao, Y.-C., Kim, T., Silva, J. L., Hu, W.-Y., & Chen, B.-Y. (2022). Effects of roasting degrees on phenolic compounds and antioxidant activity in coffee beans from different geographic origins. *LWT*, 168(113965), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113965>
- Maximize Market Research. (2024). *Caffeine Market: Pharmaceutical sector is expected to fuel the market growth over the forecast period*. Recuperado de <https://www.maximizemarketresearch.com/market-report/caffeine-market/185261/>
- Ochoa Becerra, M. A. (2020). *Extracción de cafeína y ácido clorogénico de la pulpa de café por medio de tecnologías no convencionales y su purificación mediante resinas poliméricas*. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.
- Ontawong, A., Duangjai, A., Vaddhanaphuti, C. S., Amornlerdpison, D., Pengnet, S., & Kamkaew, N. (2023). Chlorogenic acid rich in coffee pulp extract suppresses inflammatory status by inhibiting the p38, MAPK, and NF- κ B pathways. *Heliyon*, 9(3), e13917, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13917>



- Organización Internacional del Café. (2025). *Anuario. Alianzas más fuertes: Soluciones para superar desafíos regulatorios y del mercado*. Recuperado de <https://icocoffee.org/documents/cy2023-24/annual-review-2022-2023-c.pdf>
- Panja, P. (2018). Green extraction methods of food polyphenols from vegetable materials. *Current Opinion in Food Science*, 23, 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.11.012>
- Pedan, V., Stamm, E., Do, T., Holinger, M., & Reich, E. (2020). HPTLC fingerprint profile analysis of coffee polyphenols during different roast trials. *Journal of Food Composition and Analysis*, 94, 103610, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103610>
- Primer café. (s/f). *Café desmanche, granza y barredura*. Consultado el 9 de junio de 2025. <https://primerocafe.com.mx/caficultura/cafede/manche-granza-barredura/>
- Secretaría de Economía. (2016, septiembre 29). *Declaratoria de Vigencia de la Norma Mexicana NMX-F-597-Scfi-2016 Café Verde-Especificaciones, Preparaciones y Evaluación Sensorial (Cancela a la NMX-F-551-Scfi-2008)*. Diario Oficial de la Federación. Publicado en. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5454681&fecha=29/09/2016#gsc.tab=0
- Silva, C. W., Zanardi, K. R., Grancieri, M., Costa, N. M. B., Trivillin, L. O., Viana, M. L., Silva, P. I., & Costa, A. G. V. (2022). Green coffee extract (*Coffea canephora*) improved the intestinal barrier and slowed colorectal cancer progression and its associated inflammation in rats. *PharmaNutrition*, 22(100314). <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2022.100314>
- Sistema de Información Agroalimentaria y Pesquera. (2025). *Anuario Estadístico de la Producción Agrícola*. Recuperado de https://nube.agricultura.gob.mx/cierre_agricola/
- Várady, M., Tauchen, J., Fraňková, A., Klouček, P., & Popelka, P. (2022). Effect of method of processing specialty coffee beans (natural, washed, honey, fermentation, maceration) on bioactive and volatile compounds. *LWT - Food Science and Technology*, 172, 114245. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.114245>
- Verified Market Research. (2024, junio). *Global Chlorogenic Acid Market*. Recuperado de <https://www.verifiedmarketresearch.com/product/chlorogenic-acid-market/>
- Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Maróstica Junior, M. R. (2019). Phenolic Compounds: Structure, Classification and Antioxidant Power. En M. R. Segura Campos (ed.), *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications* (pp. 33–50). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5>

La milpa, análisis y revalorización de un sistema ancestral para la producción agrícola de alimentos

The milpa, analysis and revaluation of an ancestral system for agricultural food production

Ramón Efrén Espinoza-Sosa¹, Luis Mojica^{2*}, Montserrat Alcázar-Valle², Jhony Navat Enríquez-Vara³, Jonhatan Contreras², David Sánchez Sánchez⁴, y Soledad García-Morales^{3*}

¹*Biotecnología Vegetal, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Zapopan, México.*

²*Tecnología Alimentaria, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Zapopan, México.*

³*Biotecnología Vegetal, SECIHTI-Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Zapopan, México.*

⁴*Investigador Posdoctoral SECIHTI- UDG, Maestría en Gestión y Desarrollo Social, México.*

* *Autores de correspondencia: Soledad García-Morales, smorales@ciatej.mx - Luis Mojica, lmojica@ciatej.mx*

Palabras clave:

agroecosistemas, agroecología, aumento de rendimiento, milpa, policultivo, seguridad alimentaria

Keywords:

agroecosystems, agroecology, yield increase, milpa, polyculture, food security

Resumen

Los agroecosistemas surgen de una transformación de los ecosistemas naturales para satisfacer la demanda de alimentos y bienes ecológicos. Los monocultivos contrastan con sistemas sostenibles como los policultivos, destacando la milpa mesoamericana, basada en la asociación de maíz (*Zea mays*), frijol (*Phaseolus* spp.) y calabaza (*Cucurbita* spp.). Este sistema puede mejorar la calidad del suelo, el rendimiento y la diversificación alimentaria. En este trabajo se exploró y se analizó la milpa, un sistema agroecológico milenario en México, donde la asociación de cultivos, la densidad de plantación y las condiciones geográficas resultan determinantes en la productividad de la milpa comparada con los monocultivos. Se consultó bibliografía sobre trabajos con monocultivos y/o policultivos que analizaron el rendimiento y otros aspectos agronómicos. Es importante revalorizar la milpa responsablemente, ya que garantiza la seguridad alimentaria de las comunidades rurales mexicanas y favorece el uso eficiente de los recursos naturales. La milpa es un sistema agroecológico clave para la sustentabilidad agrícola y la resiliencia climática.

Abstract

Agroecosystems arise from the transformation of natural ecosystems to meet the demand for food and ecological goods. Monocultures contrast with sustainable systems, such as polycultures, notably the Mesoamerican milpa, which is based on the association of corn (*Zea mays*), beans (*Phaseolus* spp.), and squash (*Cucurbita* spp.). This system can enhance soil quality, increase yield, and promote food diversification. This study explored and analyzed the milpa, an ancient agroecological system in Mexico, where crop association, planting density, and geographical conditions are decisive factors in the productivity of the milpa compared to monocultures. We consulted literature on monoculture and/or polyculture studies that analyzed yield and other agronomic aspects. It is essential to reevaluate the milpa responsibly, as it has ensured food security for Mexican rural communities and facilitated the efficient use of natural resources. The milpa is a crucial agroecological system for agricultural sustainability and climate resilience.

Recibido: 22 de marzo 2025

Revisado: 28 de abril 2025

Aceptado: 06 de junio 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

Con el propósito de satisfacer su necesidad de alimentos y de otros bienes y servicios ecológicos, el ser humano ha modificado los ecosistemas naturales de tal manera que convierte a estos en agroecosistemas. La forma en que dichos agroecosistemas son diseñados y manejados, o, en otras palabras, el modelo de agricultura que se implementa es un factor de impacto en el ambiente natural donde estos se hallan inmersos (Sarandón, 2020), lo que toma especial relevancia al considerar que la agricultura es la actividad más intensiva entre aquellas que precisan del suelo. Un tipo de agroecosistema son los monocultivos que consisten en la siembra de una sola especie de planta, generalmente en terrenos de gran extensión. Los monocultivos son característicos del modelo de la agricultura industrial, la cual, si bien posee elementos que eficientan la producción de alimentos, como la utilización de maquinaria para el cultivo, para la siembra, para el control de hierbas y para la cosecha, también requiere de otros insumos que resultan perjudiciales, tales como los pesticidas químicos que son necesarios ante la vulnerabilidad de los monocultivos ante plagas y enfermedades (Gliessman et al., 2023).

Por otro lado, los policultivos son una clase de agroecosistema en el que se cultivan distintas especies vegetales simultáneamente (Misra & Ghosh, 2024), de modo que se establecen comunidades en las cuales se producen diferentes interacciones entre las plantas. Por ejemplo, algunas de ellas pueden adicionar ciertos nutrientes al suelo o pueden crear sombra. Asimismo, las especies vegetales del agroecosistema pueden tomar el agua y los nutrimentos del suelo en momentos distintos (Duvick, 2007). A la vez, los policultivos exhiben algunos beneficios en cuanto a la producción de alimentos. Por ejemplo, la diversificación de la flora del agroecosistema lleva a la consecuente diversificación de la dieta, en especial en comunidades que presentan condiciones climáticas volátiles y adversas. Por otra parte, no existe la necesidad de emplear pesticidas químicos para el control de insectos, hierbas y enfermedades. La producción de alimentos por medio de policultivos también estabiliza los rendimientos, mejora la calidad del suelo y disminuye la erosión de este último (Misra & Ghosh, 2024).

El objetivo del presente trabajo fue realizar una exploración y un análisis de la milpa como un sistema agroecológico milenario en México, comparando su productividad con los monocultivos de maíz, frijol o calabaza. Para ello, se efectuó una revisión de la bibliografía referente a los trabajos que contienen experimentos con monocultivos y/o policultivos que incluyeron, al menos, una de las especies que forman parte del sistema milpa, con énfasis en aquellos estudios que muestran las diferencias entre los rendimientos de producción y otros aspectos agronómicos.



Los agroecosistemas como sistemas socio-ecológicos y agroecológicos

Los agroecosistemas pueden ser considerados como sistemas socio-ecológicos, que son producto de la interacción entre los procesos ecológicos y las actividades humanas (Liu et al., 2024). Así, los elementos de un ecosistema se relacionan con otros de naturaleza política, cultural, económica, social, tecnológica (Cevallos Suarez et al., 2019). Dentro de los sistemas socio-ecológicos también pueden mencionarse las áreas rurales y aquellos sistemas que están relacionados con el agua (Martínez-Fernández et al., 2023). Asimismo, entre los agroecosistemas existen los denominados sistemas agroecológicos. Estos consisten en unidades de producción de pequeño tamaño que se fundamentan en la racionalidad ecológica de la agricultura tradicional (Cevallos Suarez et al., 2019).

En los sistemas agroecológicos, el aprovechamiento de los recursos naturales y las tecnologías que son utilizadas para su trabajo se encuentran vinculadas con una cosmovisión. Igualmente, existe una conexión con dinámicas sociales de asociatividad y cooperación, las cuales dictan la manera en que se organiza el trabajo y la comercialización del agroecosistema (Cevallos Suarez et al., 2019). De este modo, pueden establecerse tres pilares para la comprensión de los sistemas agroecológicos: el funcionamiento técnico del sistema, el sistema de toma de decisión y el sistema de pensamiento del productor (Michaud, 2020).

La milpa y la “tríada mesoamericana”. Un sistema agroecológico milenario de México

Un sistema agroecológico de gran relevancia en México es la milpa. La palabra “milpa” proviene de los vocablos náhuatl *milli* y *pan*, que significan “campo sembrado” y “encima de”, respectivamente. La milpa consiste en un policultivo temporal de las denominadas “tres hermanas” o “tríada mesoamericana”: maíz (*Zea mays*), frijol (*Phaseolus* spp.) y calabaza (*Cucurbita* spp.) (Figura 1). Según la fuente que se consulte, la antigüedad de esta tradición agrícola llega a ser datada hasta en más de 5, 000 años; tiempo a lo largo del cual ha contribuido a la seguridad alimentaria y nutrición adecuada de las comunidades rurales (Fonteyne et al., 2023; Leyva-Trinidad et al., 2020; Serralta-Batun et al., 2023; Uuh-Narvaez et al., 2024).

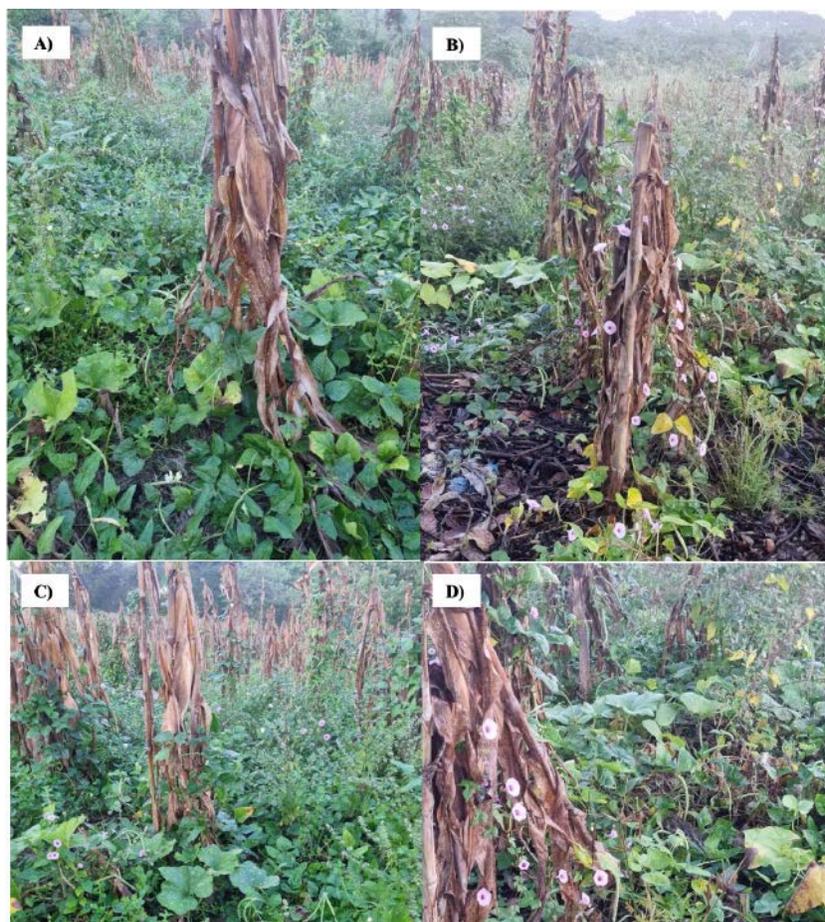


Figura 1. Distintas vistas de milpas en la región de la Costa Chica en el estado de Guerrero, México
Fuente: propia

Entre los integrantes de la “tríada mesoamericana”, el maíz es el que más se asocia popularmente con el concepto de milpa. Su domesticación ocurrió en México hace aproximadamente 10, 000 años a partir del teocintle (*Z. mays* spp. *parviglumis*) (Linares & Bye, 2018). De manera más precisa, se han ubicado sus centros de origen en la zona centro-sur, destacándose la cuenca del río Balsas y el área próxima a Guatemala (Linares & Bye, 2018). A lo largo del territorio mexicano han sido identificadas más de 60 razas de maíz, lo que equivale al 30% de la diversidad de maíces latinoamericanos (Caballero-García et al., 2019; Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, 2025; Mota Cruz, 2018) (Figura 2).



Figura 2. Maíces de diferentes razas de distintas regiones de México. A) Mazorca de la Costa Chica de Guerrero. B) y C) Mazorcas desgranadas de la Costa Chica de Guerrero. D) Mazorcas de un policultivo de maíz y calabaza en Ometepec, Guerrero. E) Mazorcas de la raza elotes occidentales de monocultivo del municipio de Ixtlahuacán del Río, Jalisco. F) Mazorcas de diferentes razas en la festividad del Día de Muertos en Zamora, Michoacán

Fuente: propia

Por su parte, los frijoles también se domesticaron y diversificaron en México, donde se encuentran 52 especies diferentes; entre las que se incluyen las cinco especies domesticadas y la mayoría de las especies silvestres (Delgado & Gama López, 2015; Delgado Salinas, 2011). Además, 31 de las especies de frijol son endémicas del territorio mexicano (Delgado & Gama López, 2015). De las especies domesticadas, *P. vulgaris*, coloquialmente llamado frijol común, es la de mayor relevancia en términos de alimentación humana (Bourges Rodríguez, 2011) (Figura 3).

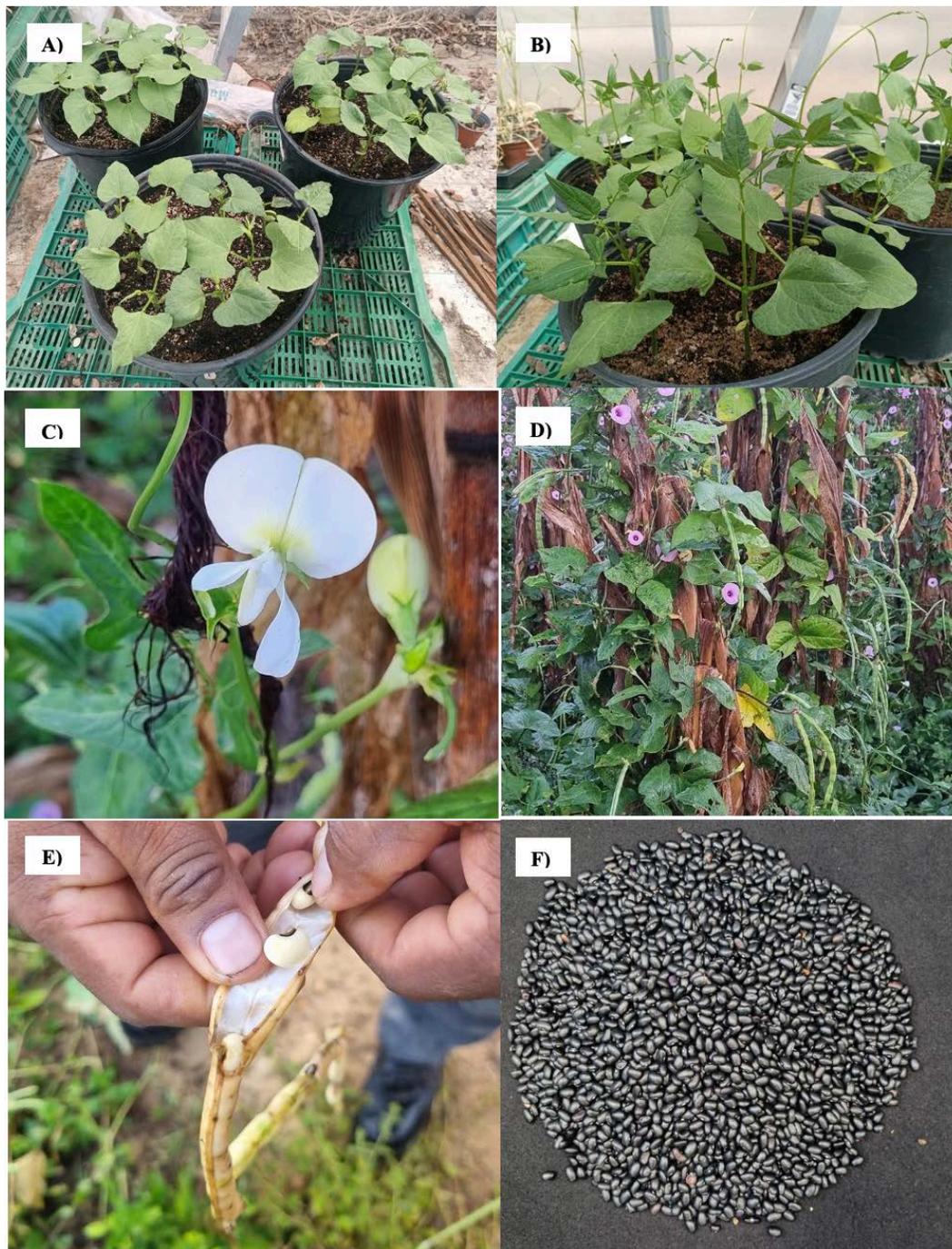


Figura 3. Diferentes estadios de desarrollo de plantas de frijol. A) y B) Plantas de frijol garbancillo (*P. vulgaris*) 13 y 16 días después de la siembra (semillas del municipio de Ixtlahuacán del Río, Jalisco). C) Planta de frijol (*Phaseolus* sp.) en etapa de floración en un policultivo de la Costa Chica de Guerrero. D) y E) Vainas de frijol (*Phaseolus* sp.) producidas en la Costa Chica de Guerrero. F) Frijol chaparro (*P. vulgaris*) de Ometepec, Guerrero
Fuente: propia

Por último, las calabazas no solamente tuvieron también su centro de domesticación y diversificación en México, sino que estas fueron las primeras plantas



domesticadas en el país miles de años antes que los otros miembros de la “tríada mesoamericana”; según lo indican las evidencias arqueológicas (Eguiarte et al., 2018). De las cinco especies domesticadas, cuatro son originarias de Mesoamérica; o bien, atravesaron el proceso de diversificación aquí luego de haber sido domesticadas en otras regiones (Eguiarte et al., 2018; Lira et al., 2016) (Figura 4).

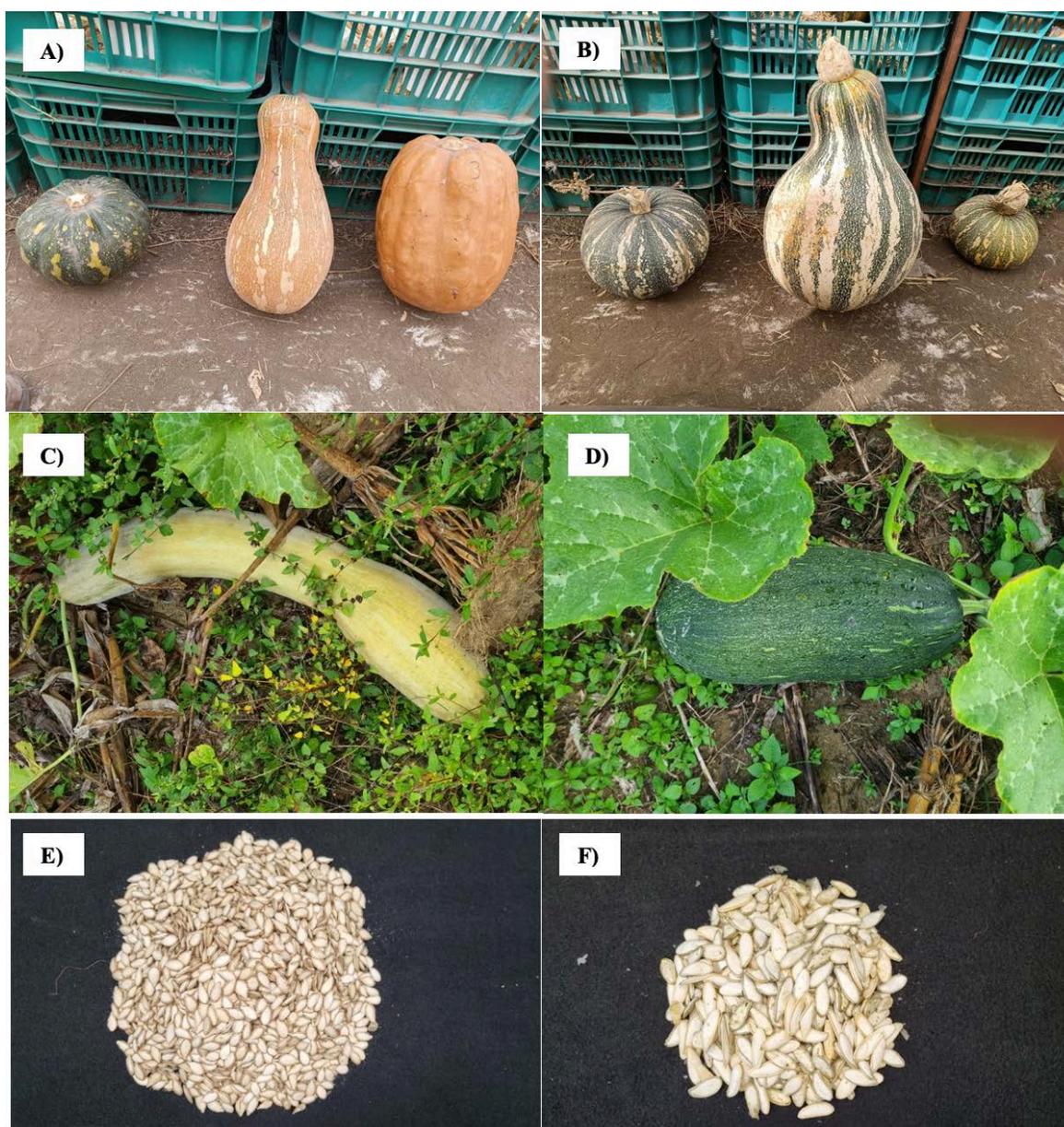


Figura 4. Diferentes especies y variedades de calabazas. A) *C. moschata* de un policultivo de maíz y calabaza del municipio de Ixtlahuacán del Río, Jalisco. B) *C. argyrosperma* de una milpa del municipio de Ixtlahuacán del Río, Jalisco. C) y D) *C. moschata* en sistemas agrícolas de la Costa Chica de Guerrero. E) Semillas de *C. moschata* provenientes de Ometepec, Guerrero. F) Semillas de *C. argyrosperma* obtenidas en Ometepec, Guerrero

Fuente: propia



Desarrollo

Las distintas características de la milpa como agroecosistema, así como las de otros policultivos que incluyen a una o más de las “tres hermanas” y sus diferencias respecto a los monocultivos de maíz, de frijoles y de calabazas, han sido estudiadas a lo largo del tiempo en distintas regiones de México y del mundo. De esta manera, se han encontrado variaciones en los aspectos agronómico, edafológico y microbiológico que reflejan una sinergia entre las plantas que conforman la “tríada mesoamericana” y su influencia sobre otros elementos del agroecosistema. Entre estos cambios, los relacionados con los rendimientos en la producción de alimentos son particularmente importantes por ser dicha producción el objetivo final de la milpa, además de ser un reflejo de las características biológicas y no biológicas de los suelos de las milpas.

En cuanto a los estudios agronómicos, existen aquellos que emplean el nombre “milpa” para hacer referencia a los monocultivos de maíz. En estos se ha reportado que la modificación en la densidad de plantación o en la densidad poblacional, la fertilización, el arreglo de plantación y la rotación con otros cultivos permiten un incremento en el rendimiento, en la rentabilidad y en la sostenibilidad (Aguilar-Jiménez et al., 2011; Caudillo Caudillo et al., 2006; Eash et al., 2019). Por su parte, otros autores reportan diferencias al experimentar con policultivos de maíz y frijol, en los cuales, igualmente, se ha observado el impacto del arreglo de plantación, de la proporción entre las plantas de las dos especies, de la fertilización y del control de plagas y enfermedades; así como de la interacción entre estos factores en la producción de biomasa, en la eficiencia en el uso del suelo, en el desarrollo radicular, en los rendimientos y en la rentabilidad (Albino-Garduño et al., 2015; Delgado Martínez et al., 2015; Eash et al., 2019; Yilmaz et al., 2008).

En la tabla 1 se muestra una síntesis de los resultados obtenidos en los estudios que fueron consultados para la elaboración del presente trabajo. Sin embargo, es muy importante mencionar que la variación que se observa entre dichos resultados está determinada, en gran parte, por las diferentes características geográficas de los sitios donde estos se llevaron a cabo; como lo son el clima, la latitud, longitud y altitud y el tipo de suelo. Al mismo tiempo, otro factor determinante en los resultados son las variedades o, en el caso de los frijoles y, como ya se dijo, de las calabazas, especies empleadas en los estudios; información que no siempre es documentada en las publicaciones.



Tabla 1. Resultados obtenidos en distintos estudios sobre sistemas agrícolas con maíz, frijol y/o calabaza

Región	Características del agroecosistema	Resultados agronómicos	Referencia
Santa Cruz Tepetotutla Oaxaca (La Chinantla)	Monocultivo de maíz	Con datos de rendimiento por golpe y un modelo de efectos mixtos, se pudo predecir el rendimiento en función del número de plantas por golpe. El rendimiento fue de aproximadamente 90 g por golpe con una planta y alrededor de 490 g por golpe con siete plantas. El incremento en la densidad de plantación, en cuanto a número de golpes como de plantas por golpes conduce a un mayor rendimiento.	(Caudillo Caudillo et al., 2006)
Elbistan Turquía	Policultivos de maíz y frijol y policultivos de maíz y <i>Vigna sinensis</i> L.	Tanto los policultivos de maíz y frijol como los de maíz y <i>V. sinensis</i> L., en proporción 67:50 e independientemente de su diseño de plantación, exhibieron mayores rendimientos, mejor explotación de los recursos naturales y mayor rentabilidad en comparación con los monocultivos y con el resto de los policultivos. El rendimiento del maíz en monocultivo fue de 11.02 Mg/ha frente a 13.17 y 14.00 Mg/ha en los policultivos en proporción 67:50 con frijol y <i>V. sinensis</i> , respectivamente. Los rendimientos de las leguminosas disminuyeron en los policultivos, pero se tuvo un rendimiento total de 14.00 Mg/ha para el sistema con frijol y de 14.60 Mg/ha para el sistema con <i>V. sinensis</i> . El valor del uso equivalente de la tierra para el sistema de maíz y frijol resultó de 1.61; y de 1.72 para el sistema de maíz y <i>V. sinensis</i> , indicando un mejor aprovechamiento del suelo que en los monocultivos. La rentabilidad se evaluó con el <i>Monetary Advantage Index</i> , que arrojó valores de 1,222.4 y 1,296.7 para los sistemas con frijol y <i>V. sinensis</i> , respectivamente. El incremento en la rentabilidad con el policultivo de maíz y frijol fue de hasta el 34%; mientras que, con el policultivo de maíz y <i>V. sinensis</i> fue de hasta el 65%.	(Yilmaz et al., 2008)
Estado de Nueva York Estados Unidos	Milpa comparada con monocultivos de <i>Z. mays</i> , <i>P. coccineus</i> y <i>C. pepo</i>	El rendimiento del maíz (medido a 15% de humedad) fue mayor con el aumento en la densidad de plantas (de 15,000 a 20,000 plantas por acre) y con la reducción del distanciamiento (40 in), alcanzando hasta los 76 bu/acre. En monocultivo, los rendimientos se mantuvieron alrededor de 70 bu/acre. Al cultivarse en milpa, los rendimientos fueron similares a los obtenidos en los monocultivos o ligeramente superiores; la milpa generó un rendimiento de 4,052 bu/acre frente a un rendimiento de 3,731 bu/acre con el monocultivo. En el caso del frijol (el rendimiento se midió con respecto a la materia seca), su rendimiento en monocultivos fue 385 lb/acre, en contraste con las milpas el rendimiento fue entre 16 y 46 lb/acre en promedio. En algunos experimentos, el frijol produjo mayores rendimientos al haber un mayor distanciamiento, pero en otros casos esta variable no afectó los rendimientos. En la calabaza (el rendimiento se midió respecto al peso fresco), produjo rendimientos mayores en monocultivo (40,164 lb/acre) comparado con la milpa (14,465 lb/acre). Para el cultivo de calabaza el distanciamiento representó un factor importante, donde los espaciamientos de 48 o 60 in generaron rendimientos mayores que tratamientos con un menor distanciamiento. Se sugiere que una menor densidad de plantación del maíz puede favorecer los rendimientos tanto de la calabaza como del frijol. Los valores de la razón de equivalencia de la tierra fueron superiores a 1.0, lo que indica una mayor eficiencia en el uso del terreno al implementar los policultivos.	(Mt.Pleasant & Burt, 2010)



Selva chiapaneca	Monocultivo de maíz, en algunos casos con rotación con <i>Mucuna deeringiana</i>	La modificación de la densidad de población y la rotación con <i>M. deeringiana</i> condujo al incremento en el rendimiento, rentabilidad y sostenibilidad. En el rendimiento, arreglos de plantación con 1 m entre hileras y 0.5 m entre plantas resultó en 40,000 plantas/ha, optimizando el aprovechamiento de recursos frente al arreglo convencional de 30,000 plantas/ha; aumentando los rendimientos en el rango de 1,732 a 2,171 kg/ha (el valor considerado como óptimo fue de 2,500 kg/ha). La rotación con <i>M. deeringiana</i> disminuyó los costos relacionados con el control de malezas y plagas, reportando beneficios netos mayores (\$4,714.18/ha). Estos sistemas alternativos permitieron una producción sostenible, al reducir la erosión del suelo y aumentar la materia orgánica del suelo gracias a la rotación con <i>M. deeringiana</i> .	(Aguilar-Jiménez et al., 2011)
Montecillo estado de México	Cultivo de frijol ejotero con maíz criollo azul como espaldera	El tratamiento de dos plantas de frijol por mata y 150 kg/ha de nitrógeno exhibió el mejor rendimiento, alcanzando 31,806 kg/ha y el mayor número de ejotes con 852 ejotes/m ² . Igualmente, mostró la mayor rentabilidad económica, lo que incluye una mayor eficiencia en el uso del agua (11 g/m ² /mm), un mayor ingreso neto (\$143,248/ha) y una mayor tasa de retorno (9.1).	(Delgado Martínez et al., 2015)
Campo Experimental Valle de México del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias	Cultivos intercalados de maíz y frijol	El mayor rendimiento de maíz se obtuvo con el arreglo topológico de un surco de maíz intercalado seguido de uno de frijol (205.87 ± 8.01 g/planta) en comparación con el monocultivo (157.21 ± 12.56 g/planta). Este último mostró además raíces con menos exploración lateral. Al implementar el arreglo de un surco de maíz seguido de uno de frijol se observó la mayor exploración radical lateral en ambos cultivos, aunque el frijol tuvo menor área con raíces; lo que resultó en una reducción de la biomasa y en una disminución de hasta el 12% en el rendimiento en comparación al monocultivo, caso contrario a cuando se sembraron dos surcos de maíz seguidos de dos de frijol; tratamiento en el cual el frijol aumentó su biomasa y el rendimiento del grano gracias a una mayor área radicular.	(Albino-Garduño et al., 2015)
Campus El Cerrillo Piedras Blancas de la Universidad Autónoma del Estado de México	Milpa comparada con monocultivo de maíz, monocultivo de frijol, monocultivo de calabaza, policultivo maíz-frijol, policultivo maíz-calabaza y policultivo frijol-calabaza	El maíz tuvo mayor rendimiento por superficie en monocultivo (9.3 Mg/ha), donde fue plantado a mayor densidad. El frijol exhibió su mayor rendimiento por superficie en el monocultivo (1.9 Mg/ha) y en el policultivo con maíz (1.9 Mg/ha). La calabaza mostró mayor rendimiento (tanto de frutos como de flores) en el policultivo con frijol (14.0 Mg/ha y 1,531 flores/ha). No obstante, las tres especies generaron sobrecosecha en la milpa, ya que sus producciones por superficie en este sistema representaban más del 33% de lo obtenido en sus monocultivos (su densidad de siembra en la milpa era una tercera parte de la que se sembró en monocultivo). En cuanto a los rendimientos por planta, el maíz tuvo su mayor rendimiento en el policultivo con frijol (68.3 g/planta); el frijol, en el policultivo con maíz (25.70 g/planta) y en el monocultivo (23.73 g/planta); y la calabaza, en la milpa (489.3 g/planta). El valor del uso equivalente de la tierra fue mayor a 1.0 para todos los policultivos, el sistema más productivo fue el policultivo de maíz y frijol (1.9). El sistema menos productivo fue el monocultivo de calabaza.	(Ebel et al., 2017)



El Carmen de Viboral Colombia	Milpa comparada con policultivo de frijol y maíz y con monocultivo de frijol. Acompañados de biodiversidad funcional.	El sistema con la tríada mesoamericana mostró mejores resultados para las variables número de vainas (21.1 ± 7.4 vainas), peso de la vaina (253.4 ± 109 g), número de frijoles (96.5 ± 40.9 frijoles), peso del frijol (126.1 ± 56.5 g) y rendimiento ($1,801 \pm 808$ kg/ha), así como en el uso equivalente de la tierra (2.95) que el monocultivo de frijol y el cultivo conjunto de frijol y maíz. Además, la milpa mostró mayor tolerancia al estrés hídrico generado tanto por sequía como por inundación.	(Gómez Betancur et al., 2018)
Suchitepéquez, Chimaltenango y Quetzaltenango Guatemala	Monocultivo de maíz. Cultivo intercalado de maíz y frijol.	El mejoramiento de la fertilización y del control de plagas y enfermedades incrementó el rendimiento del maíz, pero no tuvo efectos significativos en el frijol. El factor evaluado más prometedor fue el arreglo en la plantación, que aumentó el rendimiento del maíz. Los tratamientos que mejoraron la productividad de ambos cultivos y el beneficio neto incluyeron cambios en el manejo que hicieron más eficiente el manejo de recursos. La contribución de cada uno de los factores limitantes fue diferente en función del sitio, de tal manera que no hubo algún tratamiento que resultara efectivo para todos los sitios. Las limitantes de la producción son dependientes de las prácticas de manejo locales y de la ubicación.	(Eash et al., 2019)
El Paraíso y Lempira Honduras			
La Libertad El Salvador			

Fuente: propia

En el caso del maíz, además del impacto positivo por parte de los factores anteriormente mencionados, se ha visto que se presenta un mayor rendimiento y una mayor exploración por parte de las raíces cuando se cultiva en conjunto con el frijol. En cuanto a este último, se ha encontrado una relación positiva entre el rendimiento y la eficiencia en el uso del agua y eficiencia agronómica del nitrógeno. Es importante comentar que se ha visto que un determinado arreglo de plantación que lleve al incremento de la biomasa, del área con presencia de raíces y del rendimiento de una de las dos plantas puede conducir, a su vez, a la reducción de estos parámetros en la otra; que es justamente lo que sucede en algunos casos con el frijol cuando el arreglo de plantación aumenta los atributos del cultivo de maíz (Albino-Garduño et al., 2015; Delgado Martínez et al., 2015; Eash et al., 2019; Yilmaz et al., 2008).

En cuanto a los estudios en torno a la milpa en todo su conjunto, considerando todos sus componentes, se observó cómo los factores anteriormente mencionados, así como otras características de las unidades experimentales inciden en los rendimientos y comportamiento de este sistema agroecológico. De esta manera, el maíz ha mostrado mayores rendimientos con un aumento en la densidad de plantación y con una reducción en el distanciamiento entre plantas, hecho que pudo observarse en monocultivos, en policultivos con frijol o calabaza y en milpas. A la vez, este rendimiento ha sido, en algunos casos, mejor en monocultivos; mientras que en otras situaciones ha resultado ser mejor en sistemas de policultivo como la milpa. No obstante, es necesario comentar que la información reportada puede ser un rendimiento por superficie o un rendimiento por planta. Por ejemplo, un monocultivo



puede implicar una mayor densidad de plantación del maíz que consecuentemente lleve a un mayor rendimiento por superficie, pero el rendimiento por planta en un mismo experimento puede ser mayor en un policultivo. Asimismo, los policultivos como la milpa también pueden presentar sobre cosecha de maíz en comparación con un monocultivo (Ebel et al., 2017; Mt. Pleasant & Burt, 2010).

Por su parte, se ha observado que el comportamiento del frijol en la milpa puede asociarse, igualmente, con factores como el distanciamiento entre las plantas y con la densidad de plantación del maíz asociado. De la misma forma, distintos trabajos han reportado diferentes resultados al momento de comparar los rendimientos de frijol obtenidos en milpa y en monocultivo, aunque también se ha documentado su sobre cosecha en la primera. Es relevante mencionar que se ha encontrado que su cultivo en milpa puede incrementar ciertos atributos como el número y peso de las vainas y de las semillas (Ebel et al., 2017; Gómez Betancur et al., 2018; Mt. Pleasant & Burt, 2010).

En cuanto a la calabaza, también se ve afectada por el distanciamiento entre las plantas y por la densidad de plantación del maíz asociado. Los resultados de los estudios sobre sus rendimientos (que pueden ser el rendimiento de fruto o el rendimiento de flor) son igual de variados que los encontrados para el frijol y el maíz, presentándose, del mismo modo, sobre cosecha al cultivar en milpa. En el caso de esta planta, las muchas diferencias existentes entre las cuatro especies domesticadas y la gran variabilidad dentro de estas hacen que la comparación entre los resultados de distintos trabajos sea complicada y, posiblemente, poco informativa (Ebel et al., 2017; Mt. Pleasant & Burt, 2010)

Conclusiones

La milpa constituye un sistema agroecológico tradicional que ha garantizado la seguridad alimentaria en las comunidades mexicanas, cuya revalorización puede llevar al desarrollo de proyectos con la finalidad de generar un aprovechamiento responsable y sustentable de la asociación entre el maíz, el frijol y la calabaza. A diferencia de los sistemas agrícolas convencionales, los monocultivos, la milpa es una fuente de alimentos de gran importancia para las poblaciones mesoamericanas: mejora la estabilidad de los rendimientos, reduce la erosión del suelo y minimiza la dependencia de insumos externos. Es necesario que la caracterización de las milpas en México se realice a nivel regional, considerando los distintos factores como la densidad de plantación y las condiciones ambientales propios de cada zona, para una adecuada comparación entre resultados de distintos sitios geográficos. La preservación de la milpa es fundamental para garantizar la soberanía alimentaria y la sustentabilidad en el contexto del cambio climático.



Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Financiamiento

El presente trabajo fue desarrollado como parte del proyecto “Evaluación del efecto sinérgico de la combinación de semillas criollas del sistema milpa (maíz, frijol, calabaza) sobre marcadores moleculares de obesidad y diabetes tipo 2”, de la Convocatoria Ciencia de Frontera con clave CF-2023-I-188. Este proyecto es financiado por el CONAHCYT, donde el responsable técnico es el Dr. Luis Mojica.

Agradecimientos

Se agradece a la SECIHTI por la beca de posgrado del primer autor (CVU, 2026631). Se agradece a los productores de los municipios de Xochistlahuaca, Ometepec y Tlacoachistlahuaca por permitir la toma de fotografías de sus sistemas agrícolas. Se agradece al Ing. Jacinto Morales de la Cruz, al Lic. Guillermo Rosendo Martínez y al Dr. Ever Sánchez Osorio por su colaboración y apoyo durante los recorridos de campo.

Referencias

- Aguilar-Jiménez, C. E., Tolón-Becerra, A., & Lastra-Bravo, X. (2011). Evaluación integrada de la sostenibilidad ambiental, económica y social del cultivo de maíz en Chiapas, México. *Revista de La Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Cuyo*, 43(1), 155–174.
- Albino-Garduño, R., Turrent-Fernández, A., Cortés-Flores, J. I., Livera-Muñoz, M., & Mendoza-Castillo, M. C. (2015). Distribución de raíces y de radiación solar en el dosel de maíz y frijol intercalados. *Agrociencia*, 49(5), 513–531.
- Bourges Rodríguez, H. (2011). Beans in the Mexican Diet. En G. Castillo (ed.), *The Bean. A Gift from Mexico to the World* (pp. 37–47). Fundación Herdez.
- Caballero-García, M. A., Córdova-Téllez, L., & López-Herrera, A. de J. (2019). Validación empírica de la teoría multicéntrica del origen y diversidad del maíz en México. *Revista Fitotecnia Mexicana*, 42(4), 357–366.
- Caudillo Caudillo, S., Duncan Golicher, J., Van del Wal, H., & Vargas Domínguez, S. (2006). Densidades de siembra, rendimientos y área requerida para maíz en la agricultura de roza, Tumba y Quema en la Chinantla, México. *Agrociencia*, 40(4), 449-460. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2042857&info=resumen&idioma=SPA>



- Cevallos Suarez, M., Urdaneta Ortega, F., & Jaimes, E. (2019). Desarrollo de sistemas de producción agroecológica: Dimensiones e indicadores para su estudio. *Revista de Ciencias Sociales*, 25(3), 172–185. <https://doi.org/10.31876/rsc.v25i3.27365>
- Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad. (2025). *Razas de maíz de México*. <https://www.biodiversidad.gob.mx/diversidad/alimentos/maices/razas-de-maiz>
- Delgado, A., & Gama López, S. (2015). Diversidad y Distribución de los Frijoles Silvestres en México. *Revista Digital Universitaria UNAM*, 16(2). <http://www.revista.unam.mx/vol.16/num2/art10/>
- Delgado Martínez, R., Alberto, J., Estrada, E., Morales-Rosales, E. J., & Alberto Lopez-Santillan, J. (2015). Snap bean (*Phaseolus vulgaris* L.) production and profitability intercropping with maize in function of density and nitrogen in template climate. *Revista de la Facultad de Ciencias Agrarias UNCuyo*, 47(2), 15–25. <https://www.researchgate.net/publication/289996556>
- Delgado Salinas, A. (2011). The Natural History of Beans (Phaseolus). En G. Castillo (ed.), *The Bean. A Gift from Mexico to the World* (pp. 7–17). Fundación Herdez.
- Duvick, D. N. (2007). Breeding of Plants. En S. A. Levin (ed.), *Encyclopedia of Biodiversity* (Vol. 1, pp. 1–12). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-226865-2/00038-9>
- Eash, L., Fonte, S. J., Sonder, K., Honsdorf, N., Schmidt, A., Govaerts, B., & Verhulst, N. (2019). Factors contributing to maize and bean yield gaps in Central America vary with site and agroecological conditions. *Journal of Agricultural Science*, 157(4), 300–317. <https://doi.org/10.1017/S0021859619000571>
- Ebel, R., Pozas Cárdenas, J. G., Soria Miranda, F., & Cruz González, J. (2017). Manejo orgánico de la milpa: rendimiento de maíz, frijol y calabaza en monocultivo y policultivo. *Terra Latinoamericana*, 35(2), 149–160.
- Eguiarte, L. E., Hernández-Rosales, H. S., Barrera-Redondo, J., Castellanos-Morales, G., Paredes-Torres, L. M., Vega, G. S. la, Ruiz-Mondragón, K. Y., Vázquez-Lobo, A., Montes-Hernández, S., Aguirre-Planter, E., Souza, V., & Lira, R. (2018). Domesticación, diversidad y recursos genéticos y genómicos de México: El caso de las calabazas. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(2), 85–101. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.159>
- Fonteyne, S., Castillo Caamal, J. B., Lopez-Ridauro, S., Van Loon, J., Espidio Balbuena, J., Osorio Alcalá, L., Martínez Hernández, F., Odjo, S., & Verhulst, N. (2023). Review of agronomic research on the milpa, the traditional polyculture system of Mesoamerica. *Frontiers in Agronomy*, 5, 1115490. <https://doi.org/10.3389/FAGRO.2023.1115490/BIBTEX>



- Gliessman, S. R., Méndez, V. E., Izzo, V. M., & Engles, E. W. (2023). *Agroecology. Leading the Transformation to a Just and Sustainable Food System (Fourth)*. CRC Press.
- Gómez Betancur, L. M., Márquez Girón, S. M., Restrepo Betancur, L. F., Gómez Betancur, L. M., Márquez Girón, S. M., & Restrepo Betancur, L. F. (2018). The milpa as a agricultural conversión alternative of conventional agroecological systems of bean (*Phaseolus vulgaris*), in the municipality of Carmen viboral, Colombia. *Idesia (Arica)*, 36(1), 123–131. <https://doi.org/10.4067/S0718-34292018000100123>
- Leyva-Trinidad, D. A., Pérez-Vázquez, A., Bezerra da Costa, I., & Formighieri Giordani, R. C. (2020). El papel de la milpa en la seguridad alimentaria y nutricional en hogares de Ocotlán Texizapan, Veracruz, México. *Polibotánica*, 50, 279–299. <https://doi.org/10.18387/polibotanica.50.16>
- Linares, E., & Bye, R. (2018). El maíz, base de nuestra cultura. En G. Castillo (ed.), *El maíz: nuestro rostro, nuestro corazón* (pp. 43–57). Fundación Herdez.
- Lira, R., Eguiarte, L., Montes, S., Zizumbo-Villarreal, D., Marín, P. C.-G., & Quesada, M. (2016). Homo sapiens–Cucurbita interaction in Mesoamerica: Domestication, Dissemination, and Diversification. En R. Lira, A. Casas, & J. J. Blancas (eds.), *Ethnobotany of Mexico: Interactions of People and Plants in Mesoamerica* (1^a ed., pp. 389–401). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6669-7_15
- Liu, L., Xue, J., Mao, D., Chang, J., Wang, S., Li, X., & Liu, X. (2024). An adaptive cycle framework for navigating sustainability of oasis socio-ecological system: The case of Hotan region in Xinjiang, China. *Ecological Indicators*, 167, 112556. <https://doi.org/10.1016/J.ECOLIND.2024.112556>
- Martínez-Fernández, J., Pérez-Ibarra, I., Banos-González, I., & Esteve-Selma, M. A. (2023). Social-ecological systems modelling to understand the linkages between water, agriculture and rural systems. *Ecological Modelling*, 482, 110375. <https://doi.org/10.1016/J.ECOLMODEL.2023.110375>
- Michaud, A. (2020). A new systemic approach to characterize agroecological systems. *Acta Fytotechnica et Zootechnica*, 23, 322–328. <https://doi.org/10.15414/afz.2020.23.mi-fpap.322-328>
- Misra, S., & Ghosh, A. (2024). Agriculture paradigm shift: a journey from traditional to modern agriculture. En K. Singh, M. C. Ribeiro, & Ö. Calicioglu (eds.), *Biodiversity and Bioeconomy: Status Quo, Challenges, and Opportunities* (pp. 113–141). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95482-2.00006-7>
- Mota Cruz, C. (2018). Maíces nativos de México. En G. Castillo (wd.), *El maíz: nuestro rostro, nuestro corazón* (pp. 59–69). Fundación Herdez.



- Mt.Pleasant, J., & Burt, R. F. (2010). Estimating productivity of traditional iroquoian cropping systems from field experiments and historical literature. *Journal of Ethnobiology*, 30(1), 52–79. <https://doi.org/10.2993/0278-0771-30.1.52>
- Sarandón, S. J. (2020). *El papel de la agricultura en la Transformación Social-Ecológica de América Latina*. Friedrich-Ebert-Stiftung. <http://www.fes-transformacion.org>
- Serralta-Batun, L. P., Jimenez-Osornio, J. J., Munguía-Rosas, M. Á., & Rodríguez-Robayo, K. J. (2023). Amenazas al paisaje agrícola tradicional del sur de Yucatán, México: una mirada desde el análisis socioecológico. *Revista de Economía e Sociología Rural*, 62(1), e265073. <https://doi.org/10.1590/1806-9479.2022.265073>
- Uuh-Narvaez, J. J., Mex-Mex, R. E., Vázquez-Encalada, K. S., & Segura-Campos, M. R. (2024). Aspectos socio-ecológicos y de producción en la milpa de Tixmehuac, Yucatán. *Bioagrociencias*, 17(1), 86–96. <https://doi.org/10.56369/BAC.5552>
- Yilmaz, Ş., Atak, M., & Erayman, M. (2008). Identification of Advantages of Maize-Legume Intercropping over Solitary Cropping through Competition Indices in the East Mediterranean Region. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 32(2), 111–119.

Efecto de los hidrolizados de proteína de grillo (*Acheta domesticus*) sobre lipasa pancreática y su potencial antioxidante

The effect of cricket (*Acheta domesticus*) protein hydrolysates on pancreatic lipase and its antioxidant potential

Alejandro Dávalos-Vázquez¹, Óscar Abel Sánchez-Velázquez¹, Gustavo Castillo-Herrera¹, Judith Esmeralda Urías-Silvas¹, Luis Mojica¹, Lorena Moreno-Vilet^{1*}

¹ Tecnología Alimentaria, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Camino Arenero 1227, Col. El Bajío Arenal, 45019 Zapopan, Jalisco, México.

* Autores de correspondencia: Lorena Moreno-Vilet, lmoreno@ciatej.mx

Palabras clave:

proteínas alternativas, hidrolizados de proteína, péptidos bioactivos, insectos comestibles, salud pública

Keywords:

alternative proteins, protein hydrolysates, bioactive peptides, edible insects, public health

Resumen

Este estudio evaluó el potencial antioxidante y antiobesidad de hidrolizados de proteína de grillo (*Acheta domesticus*) generados mediante digestión gástrica simulada. Se analizaron tres muestras: hidrolizado de grillo (HGr), hidrolizado de grillo desgrasado con hexano (HHex) e hidrolizado de grillo desgrasado por fluido supercrítico (HFS) caracterizando su perfil de tamaño y efecto sobre los radicales ABTS, DPPH y óxido nítrico, además de su capacidad para inhibir la lipasa pancreática. No hubo diferencias significativas en la inhibición de ABTS (24.88 - 29.64%) y DPPH (19.14 - 21.61%), pero HGr mostró la mayor actividad antioxidante en la inhibición del óxido nítrico (48.16%). Por otro lado, HHex presentó el menor IC₅₀ (0.005 mg/mL) en la inhibición de la lipasa pancreática, indicando mayor eficacia en la reducción de la digestión de grasas. Estos resultados sugieren que los hidrolizados de proteína de grillo podrían contribuir a la prevención del estrés oxidativo relacionado a problemas de obesidad.

Abstract

This study evaluated the antioxidant and anti-obesity potential of cricket protein hydrolysates (*Acheta domesticus*) generated through simulated gastric digestion. Three samples were analyzed: cricket hydrolysate (HGr), hexane-defatted cricket hydrolysate (HHex), and supercritical fluid-defatted cricket hydrolysate (HFS), characterizing their size profile and effect on ABTS, DPPH, and nitric oxide radicals, as well as their ability to inhibit pancreatic lipase. No significant differences were observed in ABTS (24.88 - 29.64%) and DPPH (19.14 - 21.61%) inhibition; however, HGr showed the highest antioxidant activity in nitric oxide inhibition (48.16%). On the other hand, HHex exhibited the lowest IC₅₀ (0.005 mg/mL) for pancreatic lipase inhibition, indicating greater efficacy in reducing fat digestion. These results suggest that cricket protein hydrolysates may contribute to the prevention of oxidative stress related to obesity.

Recibido: 25 de marzo 2025
Revisado: 07 de mayo 2025
Aceptado: 04 de junio 2025
Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial y neuroconductual que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa corporal, derivada de un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las calorías gastadas (Jin et al., 2023). Es considerada un problema de salud pública, y de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2023, en México el 37.4% de la población adulta padece de sobrepeso, mientras que el 37.1% padece de obesidad (Barquera et al., 2024).

Este estado fisiopatológico se asocia con alteraciones metabólicas complejas, en las cuales el tejido adiposo libera citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, contribuyendo al desarrollo de estrés oxidativo. Este fenómeno predispone al desarrollo de comorbilidades como dislipidemias, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, hipertensión, hígado graso no alcohólico, algunos tipos de cáncer, osteoartritis, apnea del sueño, depresión y enfermedades neurodegenerativas (Busebee et al., 2023; Fernández-Sánchez et al., 2011; Kloock et al., 2023).

El tratamiento contra la obesidad implica cambios en la alimentación y estilo de vida, los cuales podrían ir acompañados con tratamiento farmacológico. El Orlistat es uno de los fármacos comúnmente empleados para el control de peso. Su acción se basa en la inhibición de la lipasa pancreática, provocando la reducción de absorción intestinal de grasas provenientes de la dieta (Lin & Li., 2021; Mahan et al., 2012). Sin embargo, su uso puede producir efectos gastrointestinales adversos (Mahan et al., 2012), lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas menos agresivas a través de alimentos o ingredientes funcionales. Los alimentos funcionales son aquellos que, además de su valor nutricional básico, proporcionan beneficios adicionales para la salud, ya sea al mejorar funciones fisiológicas o al reducir el riesgo de enfermedades crónicas (FUFOSE, 1999). Algunos alimentos ricos en proteína como yogurt o lácteos fermentados, y otros alimentos como amaranto y arroz, han demostrado capacidad para reducir la absorción de grasa, similar al Orlistat, además de mostrar un efecto antioxidante gracias a la generación de hidrolizados proteicos con potencial bioactivo (Azadikhah et al., 2025; Fisayo Ajayi et al., 2021; Ketprayoon et al., 2021).

Entre las fuentes proteicas emergentes, el grillo común (*Acheta domestica*) se postula como una de las especies con mayor potencial a ser una fuente alternativa de proteína, debido a su alto contenido de esta alcanzando hasta un 60% en base seca, el cual puede aumentarse hasta un 80% tras la aplicación de procesos de desgrasado, ya sea aplicando solventes o procesos libres de estos (Davalos-Vazquez et al., 2024; Ververis et al., 2022). Además, es rico en aminoácidos esenciales como leucina, lisina y valina; y no esenciales como ácido glutámico, alanina y ácido aspártico,



por lo que podría ser una fuente de péptidos (Brogan., 2018). Los péptidos pueden poseer propiedades biofuncionales, ya que ayudan a regular procesos metabólicos brindando un beneficio a la salud.

Algunos autores han demostrado el potencial biológico de la harina de grillo, como lo reportado por Navarro del Hierro et al. (2020) y Lucas-González et al., (2019), quienes probaron el potencial antioxidante *in vitro* sobre el radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). Yeerong et al., (2024) reportaron el efecto biológico de péptidos de proteína de grillo generados por alcalasa comercial sobre la peroxidación de lípidos y la inhibición del radical DPPH, lo cual se puede relacionar con efectos anti-obesidad y sus complicaciones derivadas. Estudios computacionales (*in silico*) han reportado péptidos biofuncionales derivados de *A. domesticus* que actúan sobre los sitios catalíticos de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) y dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), las cuales están asociadas con actividad de regulación de la presión arterial y niveles de glucosa, respectivamente (Teixeira et al., 2023).

Por lo anterior mencionado y considerando a la obesidad como un modelo patológico relacionado con el estrés oxidativo y el metabolismo lipídico, el objetivo de este trabajo fue evaluar el potencial antioxidante e inhibitorio de la lipasa pancreática *in vitro* de hidrolizados proteicos de *A. domesticus* generados mediante digestión gástrica simulada.

Metodología

Para este estudio se trabajó con tres muestras: harina de grillo (HG), harina de grillo desgrasada con hexano (HGH) y harina de grillo desgrasada por fluido supercrítico (HGS), a las cuales se les realizó una extracción de proteína en medio alcalino, seguido de una concentración y secado por aspersion (Davalos-Vazquez et al., 2024). Las proteínas extraídas se sometieron a una digestión gástrica simulada para generar los hidrolizados de proteína utilizando pepsina al 5% (p/p) durante 2 h a 37 °C, seguido de pancreatina al 5% (p/p) durante 1 h a 37°C (Villaseñor et al., 2022). Las muestras resultantes se etiquetaron como hidrolizado de grillo (HGr), hidrolizado de grillo desgrasado con hexano (HHex) e hidrolizado de grillo desgrasado por fluido supercrítico (HFS).

A los hidrolizados se les determinó el grado el hidrolisis (GH) (Resendiz-Vazquez et al., 2017) y se caracterizó su perfil de tamaño mediante electroforesis utilizando gel de Tricina (Schägger., 2006). Se les evaluó su capacidad antioxidante mediante pruebas que miden su habilidad para neutralizar radicales libres como ABTS (Villaseñor et al., 2022), DPPH (Navarro del Hierro et al., 2020) y óxido nítrico (NO) (Villaseñor et al., 2022). También se evaluó si los hidrolizados podían inhibir la ac-



tividad de la lipasa pancreática (Navarro del Hierro et al., 2020), responsable de la digestión de las grasas, para explorar su posible efecto en el control de la obesidad.

Cada tratamiento fue ejecutado por triplicado. Los resultados fueron reportados como promedio \pm desviación estándar. Los resultados se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con un nivel de confianza del 95 % ($p < 0.05$) y las diferencias entre tratamientos se determinaron mediante la prueba de Tukey.

Resultados y discusión

Grado de hidrólisis y perfil de tamaño molecular de los hidrolizados de proteína de grillo

Los hidrolizados de proteína de grillo mostraron un GH de $72.20\% \pm 1.17$, $84.42\% \pm 4.67$ y $64.90\% \pm 1.19$ tras la digestión gástrica simulada para HGr, HHex y HFS, respectivamente, con diferencias estadísticas significativas entre muestras ($p < 0.05$). Valores similares se pueden observar reportados por otros autores, como Yeerong et al., (2024) quienes reportaron un GH de 63.6 a 72.3% en concentrados de proteína de grillo *A. domesticus* hidrolizados por Alcalasa, siendo similares a lo observado en este trabajo para HFS y HGr. Grossmann et al. (2021) reportaron valores más bajos de GH, siendo de 46 y 33% para concentrados de proteína de grillo hidrolizados con proteasa A “amano” 2SD y flavourzyme, respectivamente. Por lo que se puede observar una notable diferencia en el GH dependiendo de las enzimas utilizadas.

La Figura 1 muestra el perfil de peso molecular de hidrolizados generados tras la digestión gástrica simulada de HGr, HHex y HFS. Se pueden observar bandas de alto peso molecular >26.6 kDa y bandas <1.4 kDa en las tres muestras, derivadas de la digestión gástrica simulada. Summart et al., (2024) observaron que los péptidos de grillo generados por alcalasa <1 kDa son los que presentaban un mayor efecto biológico. Las bandas <1.4 kDa podrían confirmar la presencia de péptidos en las muestras, de acuerdo con su clasificación por peso molecular (Malavolta & Cabral., 2011). Estos péptidos podrían ejercer efectos benéficos para la salud, ya sea por la mayor exposición de sus aminoácidos, que facilita su interacción biológica, o por su bajo peso molecular, el cual se asocia con una mejor absorción intestinal (Navarro del Hierro et al., 2022; Pilco-Romero et al., 2023).

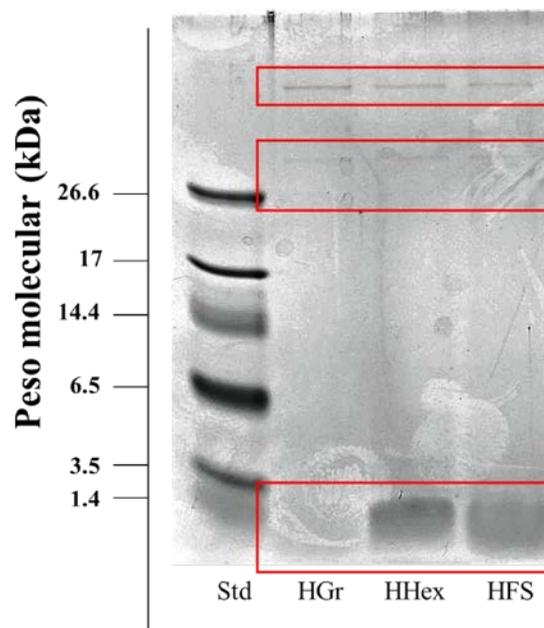


Figura 1. Perfil peptídico de los hidrolizados de concentrados de proteína de grillo. Std: marcador de peso molecular; HGr: hidrolizado de grillo; HHex: hidrolizado de grillo desgrasado con hexano; HFS: hidrolizado de grillo desgrasado por fluido supercrítico
Fuente: propia

Potencial antioxidante sobre ABTS y DPPH de los hidrolizados de concentrados de proteína de grillo

Los hidrolizados de proteína de *A. domesticus* mostraron actividad antioxidante frente a los radicales ABTS y DPPH. En el ensayo de inhibición de ABTS utilizando 1 mg/mL mostraron una inhibición cercana al 30%, en un rango de 24.88 a 29.67%, sin diferencia estadísticamente significativa entre muestras ($p > 0.05$), comparado con el control positivo Trolox a una concentración de 1 mg/mL (Figura 2A). Para el radical DPPH las muestras a una concentración a 5 mg/mL mostraron una inhibición cercana alrededor del 20%, en un rango de 19.14 a 21.61%, % sin diferencia significativa entre muestras ($p > 0.05$) (Figura 2B). Estos valores son similares a los observados con el control Trolox a una concentración de 0.125 mg/mL.

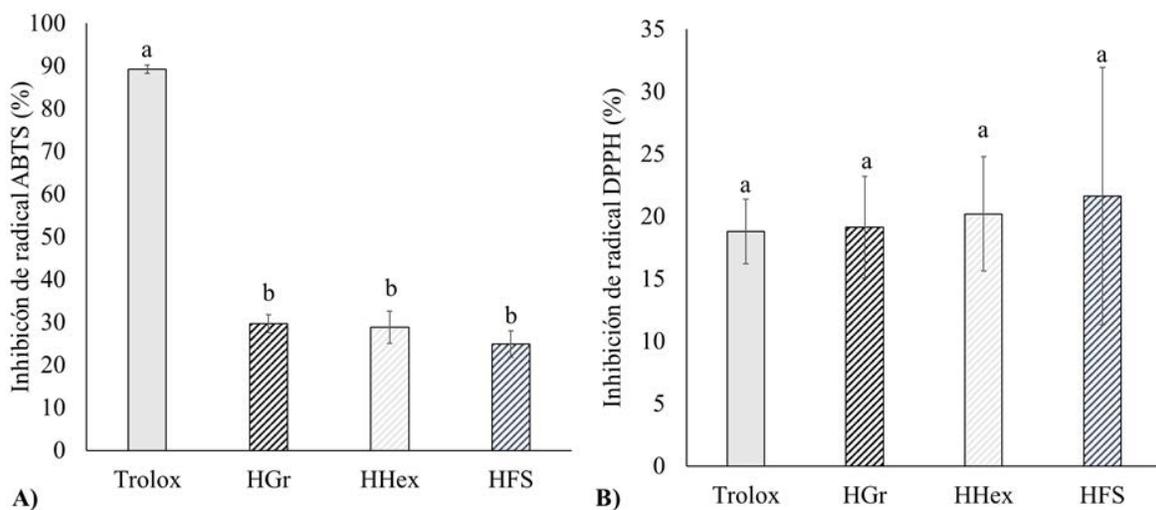


Figura 2. Potencial antioxidante. A) Inhibición del radical ABTS para hidrolizados de proteína de grillo. B) Inhibición del radical DPPH para hidrolizados de proteína de grillo. HGr: hidrolizado de grillo; HHex: hidrolizado de grillo desgrasado con hexano; HFS: hidrolizado de grillo desgrasado por fluido supercrítico. Los resultados se expresaron como media \pm desviaciones estándar (n=3). Diferentes letras indican diferencias significativas entre las muestras ($p < 0.05$)

Fuente: propia

La inhibición del radical ABTS y DPPH con proteínas o hidrolizados proteicos de *A. domesticus* no ha sido ampliamente reportada; sin embargo, sí se ha reportado el potencial antioxidante de los compuestos fenólicos de grillo. Nino et al. (2021) reportaron el potencial antioxidante de extractos ricos en compuestos fenólicos, generados a partir de harina de grillo comercial y harina de grillos alimentados con dieta orgánica, reportando un IC_{50} de 0.146 mg/mL y 0.179 mg/mL, respectivamente, para el radical ABTS. Una mayor actividad antioxidante se reporta por Navarro del Hierro et al., (2020), mostrando una inhibición del 72% para el radical DPPH, utilizando extracto etanólico rico en fenoles extraídos de harina de grillo. La actividad mostrada por los hidrolizados de proteína muestra ser menor a la observada por otros autores utilizando compuestos fenólicos, lo cual podría atribuirse a la diferente naturaleza química de entre péptidos y compuestos fenólicos. Mientras que los compuestos fenólicos deben su actividad antioxidante a la presencia de grupos hidroxilo (-OH), que facilitan la donación de átomos de hidrógeno (Shi et al., 2022), el potencial antioxidante de los péptidos depende de varios factores. Entre ellos, la composición en aminoácidos como histidina, tirosina, triptófano, metionina, cisteína y prolina, destaca por su capacidad para donar protones o captar radicales libres. Además, la secuencia y el tamaño del péptido, siendo los de menor longitud generalmente más activos, así como la presencia de grupos funcionales como fenol, tiol e indol, que contribuyen a la capacidad para neutralizar radicales libres, y quelar metales de transición.



Diversos autores han reportado actividad antioxidante de hidrolizados de proteína de *A. domesticus*. Summart et al., (2024) reportaron la inhibición del radical ABTS y DPPH de péptidos de *A. domesticus* generados por alcalasa, cuyas fracciones <1 KDa mostraron una inhibición de 290 a 393 mg eq. trolox/g péptido. Así mismo, Messina et al., (2019) reportaron una inhibición del 26.5% en harina de grillo hidrolizada con alcalasa. Mientras que Sosa-Flores et al., (2023) reportaron una inhibición del 52% del radical DPPH con una concentración de 5 mg/mL de hidrolizado de alcalasa obtenidos por precipitación isoelectrica. Yeerong et al., (2024) reportaron una inhibición del radical DPPH de 59.3% y un IC_{50} 91 μ g/mL en hidrolizado de proteína de grillo generado por alcalasa con un GH de 72.3%. Comparado con estos estudios, los valores mostrados en este trabajo resultan ser menores, lo que podría atribuirse a diferencias en el grado de hidrólisis, el tipo de enzima o bien, la falta de procesos de fraccionamiento o purificación de los péptidos. En este estudio los hidrolizados fueron obtenidos mediante digestión gástrica simulada, sin purificación o fraccionamiento posterior, lo cual podría haber limitado la concentración de péptidos.

Inhibición de NO

Se evaluó el potencial antioxidante de los hidrolizados de proteína de grillo sobre NO. Todas las muestras en soluciones de 0.5 mg/mL mostraron actividad antioxidante sobre NO alrededor del 40% (Figura 3). HGr mostró una mayor inhibición del 48.16%, siendo significativamente diferente a HHex y HFS ($p < 0.05$), que muestran una inhibición de 36.37 y 37.10%, respectivamente, sin diferencias significativa entre las dos muestras ($p > 0.05$). Comparado con los resultados obtenidos de ABTS y DPPH en esta investigación, la inhibición NO es mayor.

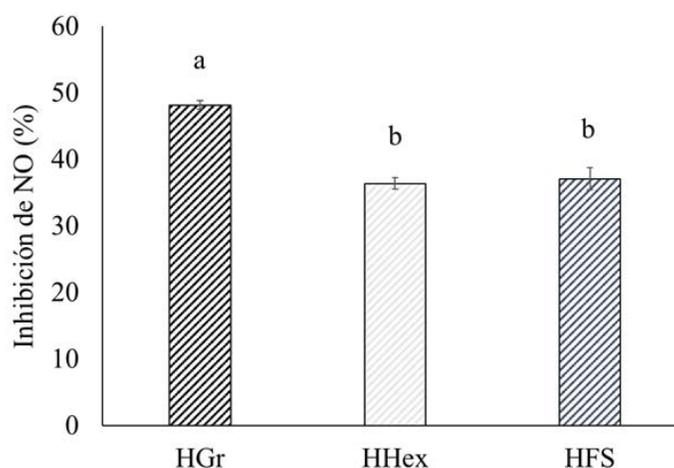


Figura 3. Inhibición de óxido nítrico para digeridos de proteína de grillo. HGr: hidrolizado de grillo; HHex: hidrolizado de grillo desgrasado con hexano; HFS: hidrolizado de grillo desgrasado por fluido supercrítico. Los resultados se expresaron como media \pm desviaciones estándar (n=3). Diferentes letras indican diferencias significativas entre las muestras ($p < 0.05$)

Fuente: propia



No se ha reportado el potencial de inhibición de NO en hidrolizados de proteína de *A. domesticus* relacionado a una actividad antioxidante, este resultado nos brinda acercamiento más cercano al comportamiento que podría tener bajo condiciones biológicas. El NO es un radical libre que se encuentra en el cuerpo humano, que en concentraciones fisiológicas participa en importantes vías de señalización celular: Sin embargo, en situaciones de estrés oxidativo o inflamación crónica causado por la obesidad, se encuentra en altas concentraciones, lo cual produce daño a células, lípidos, proteínas y ADN (Fernández-Sánchez et al., 2011). Otros autores como Yoon et al., (2019) reportaron la inhibición de NO generado por lipopolisacárido (LPS) en células RAW 264.7 utilizando hidrolizados proteicos de *Gryllus bimaculatus* relacionado con un efecto antiinflamatorio. Se observó que los hidrolizado por alcalasa no mostraron actividad antiinflamatoria, pero mostraron actividad citotóxica relacionada a una baja producción de NO.

Inhibición de lipasa pancreática

Se evaluó el potencial antiobesidad, relacionada a la inhibición de la lipasa de los hidrolizados de proteína de grillo. Todas las muestras mostraron actividad inhibitoria sobre lipasa pancreática superior al 50%, por lo que se pudo calcular el IC₅₀, el cual muestra diferencia significativa entre muestras ($p < 0.05$). HFS requiere de una mayor concentración (0.28 mg/mL) para inhibir a la lipasa pancreática, mientras que HHex requiere una menor concentración (0.005 mg/mL) para inhibir a la lipasa pancreática (Tabla 1), esto último podría deberse a que posee un mayor GH que las otras muestras.

Tabla 1. Concentración de IC₅₀ para hidrolizados de proteína de grillo para inhibir la lipasa pancreática

Muestra	IC ₅₀ (mg/mL)
HGr	0.07 ± 0.01 ^c
HHex	0.01 ± 0.00 ^d
HFS	0.28 ± 0.03 ^b
Orlistat	2.84 × 10 ⁻⁵ ± 0.00 ^a

HGr: hidrolizado de grillo; HHex: hidrolizado de grillo desgrasado con hexano; HFS: hidrolizado de grillo desgrasado por fluido supercrítico. Los resultados se expresaron como media ± desviaciones estándar (n=3). Diferentes letras indican diferencias significativas entre las muestras ($p < 0.05$).

Fuente: propia

El efecto de los hidrolizados de proteína de *A. domesticus* sobre la actividad de la lipasa pancreática no ha sido estudiado. Existen reportes del efecto de extractos ricos en compuestos fenólicos de grillo sobre la lipasa pancreática, como lo reportado por Navarro del Hierro et al., (2020), quienes reportaron un IC₅₀ de 0.7 mg/mL. Estas concentraciones son mayores a las obtenidas en este trabajo.



Estudios con otros hidrolizados de proteína derivados de fuentes alternativas han reportado mayores valores de IC_{50} . Fisayo Ajayi et al., (2021) reportaron una concentración de 0.38 mg/mL para hidrolizados de proteína de amaranto digeridos durante 6 h utilizando bromelina. Por otro lado, Ketprayoon et al., (2021) reportaron una concentración de 0.28 mg/mL para hidrolizados de proteína de arroz generados por alcalasa comercial, siendo un valor similar a obtenido a la muestra de HFS. Otros alimentos como yogurt, el cual es rico en proteína, también muestran tener potencial para inhibir a la lipasa pancreática, como lo reportado por Azadikhah et al., (2025), quienes observaron una inhibición del 32.92% para hidrolizados de proteína extraídos de un alimento lácteo fermentado tipo yogurt utilizando 50 μ L de muestra, comparado con el 35% de inhibición que obtuvieron utilizando 100 μ g/mL de Orlistat.

La ingesta de hidrolizados de proteína podría ayudar en el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades, brindando una alternativa al Orlistat, siendo el único medicamento permitido inhibidor de la lipasa pancreática para el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, este puede generar intolerancia gastrointestinal, incontinencia fecal, presencia de grasa en las heces, nefrotoxicidad, entre otros (López et al., 2022). Por lo cual la ingesta de hidrolizados de proteína de grillo podría representar una alternativa al tratamiento farmacológico y con menores efectos secundarios que este puede generar.

Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente trabajo aportan información preliminar sobre el potencial antioxidante e inhibitorio de la lipasa pancreática de los hidrolizados de proteína de grillo generados por digestión gástrica simulada. Se observó una actividad inhibitoria significativa sobre el radical NO y una capacidad de inhibición de la lipasa pancreática superior al 50%, comparable con otras matrices alimentarias.

Estos resultados son de gran interés debido a la escasa información disponible, sin embargo, deben realizarse más pruebas que permitan conocer a profundidad la capacidad antiobesidad de los hidrolizados de proteína de *A. domesticus*, tomándolos como un posible punto de partida en futuras investigaciones. Es necesario explorar las posibles matrices alimentarias en las que se podría integrar la harina de grillo o sus hidrolizados de proteína para la obtención de un efecto benéfico.

Este trabajo contribuye a la información disponible sobre las propiedades bioactivas de la proteína de grillo, ayudando a la revalorización de las fuentes alternativas de proteína y su futura aplicación en el desarrollo de alimentos funcionales.



Conflicto de interés

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por el fondo del COECYTJAL GRUPO DE TRABAJO QUEBEC-JALISCO 9831-2022 y el CONAHCYT por las becas (822320 y 504305) para los autores ADV y OASV.

Agradecimientos

Se agradece a la empresa Crickex® por donar la muestra para realizar el presente estudio.

Referencias

- Azadikhah, F., Khalesi, M., Shad, E., Majdinasab, M., Razmjooei, M., & Eskandari, M. H. (2025). Inhibition of α -amylase and lipase by probiotic fermented milk-derived bioactive peptides: A comprehensive in vitro investigation. *LWT*, 215. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.117208>
- Barquera, S., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., Rodríguez-Ramírez, S., Monterrubio-Flores, E., Trejo-Valdivia, B., Martínez-Tapia, B., Aguilar-Salinas, C., Galván-Valencia, O., Chávez-Manzanera, E., Rivera-Dommarco, J., & Campos-Nonato, I. (2024). Obesity in adults. *Salud Publica de Mexico*, 66(4), 414–424. <https://doi.org/10.21149/15863>
- Brogan, E. N. (2018). *Protein and Lipid Characterization of Acheta domesticus, Bombyx Protein and Lipid Characterization of Acheta domesticus, Bombyx mori, and Locusta migratoria Dry Flours mori, and Locusta migratoria Dry Flours* [tesis de maestría]. West Virginia University. Repositorio institucional WVU. <https://researchrepository.wvu.edu/etd/7498>
- Busebee, B., Ghush, W., Cifuentes, L., & Acosta, A. (2023). Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. *Clinic Proceedings*, 98(12), 1842–1857. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.05.026>
- Davalos-Vazquez, A., Mojica, L., Sánchez-Velázquez, O. A., Castillo-Herrera, G., Urías-Silvas, J. E., Doyen, A., & Moreno-Vilet, L. (2024). Techno-functional properties and structural characteristics of cricket protein concentrates affected by pre-treatments and ultrafiltration/diafiltration processes. *Food Chemistry*, 461, 140908. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140908>
- European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe. (1999). Scientific concepts of functional foods in Europe: Consensus docu-



- ment. *British Journal of Nutrition*, 81(S1), S1–S27. <https://doi.org/10.1017/S0007114599000471>
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., & Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3117–3132. <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
- Fisayo Ajayi, F., Mudgil, P., Gan, C. Y., & Maqsood, S. (2021). Identification and characterization of cholesterol esterase and lipase inhibitory peptides from amaranth protein hydrolysates. *Food Chemistry: X*, 12, 100165. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2021.100165>
- Grossmann, K. K., Merz, M., Appel, D., De Araujo, M. M., & Fischer, L. (2021). New insights into the flavoring potential of cricket (*Acheta domesticus*) and mealworm (*Tenebrio molitor*) protein hydrolysates and their Maillard products. *Food Chemistry*, 364, 130336. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130336>
- Ketprayoon, T., Noitang, S., Sangtanoo, P., Srimongkol, P., Saisavoey, T., Reamtong, O., Choowongkamon, K., & Karnchanatat, A. (2021). An in vitro study of lipase inhibitory peptides obtained from de-oiled rice bran. *RSC Advances*, 11(31), 18915–18929. <https://doi.org/10.1039/d1ra01411k>
- Kloock, S., Ziegler, C. G., & Dischinger, U. (2023). Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacology and Therapeutics*, 251, 108549. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108549>
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 706978. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- López, M., Yubero, F., Amarilla, C., & Marecos, D. (2022). Evaluación de la actividad inhibitoria de ñuatigenina, ñuatigenosido y extracto crudo de saponinas sobre la lipasa pancreática porcina. un estudio *in vitro* e *in silico*. *BioTecnología*, 26(2), 50–61. <https://smbb.mx/wp-content/uploads/2023/01/Lopez-et-al.-2022-NUATIGENINA.pdf>
- Lucas-González, R., Fernández-López, J., Pérez-Álvarez, J. A., & Viuda-Martos, M. (2019). Effect of drying processes in the chemical, physico-chemical, techno-functional and antioxidant properties of flours obtained from house cricket (*Acheta domesticus*). *European Food Research and Technology*, 245(7), 1451–1458. <https://doi.org/10.1007/s00217-019-03301-4>



- Mahan, L. Kathleen., Escott-Stump, Sylvia., Raymond, J. L., & Krause, M. V. (2012). *Krause's food & the nutrition care process*. Elsevier/Saunders.
- Malavolta, L., & Cabral, F. R. (2011). Peptides: Important tools for the treatment of central nervous system disorders. *Neuropeptides*, 45(5), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.03.001>
- Messina, C. M., Gaglio, R., Morghese, M., Tolone, M., Arena, R., Moschetti, G., Santulli, A., Francesca, N., & Settanni, L. (2019). Microbiological profile and bioactive properties of insect powders used in food and feed formulations. *Foods*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/foods8090400>
- Navarro del Hierro, J., Gutiérrez-Docio, A., Otero, P., Reglero, G., & Martín, D. (2020). Characterization, antioxidant activity, and inhibitory effect on pancreatic lipase of extracts from the edible insects *Acheta domesticus* and *Tenebrio molitor*. *Food Chemistry*, 309. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125742>
- Navarro del Hierro, J., Martín, D., & Hernández-Ledesma, B. (2022). Potential of edible insects as a new source of bioactive compounds against metabolic syndrome. En B. Hernández-Ledesma & C. Martínez-Villaluenga (eds.), *Current Advances for Development of Functional Foods Modulating Inflammation and Oxidative Stress* (pp. 331–364). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823482-2.00015-7>
- Nino, M. C., Reddivari, L., Ferruzzi, M. G., & Liceaga, A. M. (2021). Targeted phenolic characterization and antioxidant bioactivity of extracts from edible acheta domesticus. *Foods*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/foods10102295>
- Pilco-Romero, G., Chisaguano-Tonato, A. M., Herrera-Fontana, M. E., Chimbo-Gándara, L. F., Sharifi-Rad, M., Giampieri, F., Battino, M., Vernaza, M. G., & Álvarez-Suárez, J. M. (2023). House cricket (*Acheta domesticus*): A review based on its nutritional composition, quality, and potential uses in the food industry. *Trends in Food Science & Technology*, 142, 104226. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.104226>
- Resendiz-Vazquez, J. A., Ulloa, J. A., Urías-Silvas, J. E., Bautista-Rosales, P. U., Ramírez-Ramírez, J. C., Rosas-Ulloa, P., & González-Torres, L. (2017). Effect of high-intensity ultrasound on the technofunctional properties and structure of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) seed protein isolate. *Ultrasonics Sonochemistry*, 37, 436–444. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.01.042>
- S. S. Teixeira, C., Villa, C., Sousa, S. F., Costa, J., M.P.L.V.O. Ferreira, I., & Mafra, I. (2023). An *in silico* approach to unveil peptides from *Acheta domesticus* with potential bioactivity against hypertension, diabetes, cardiac and pulmonary fibrosis. *Food Research International*, 169, 112847. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112847>



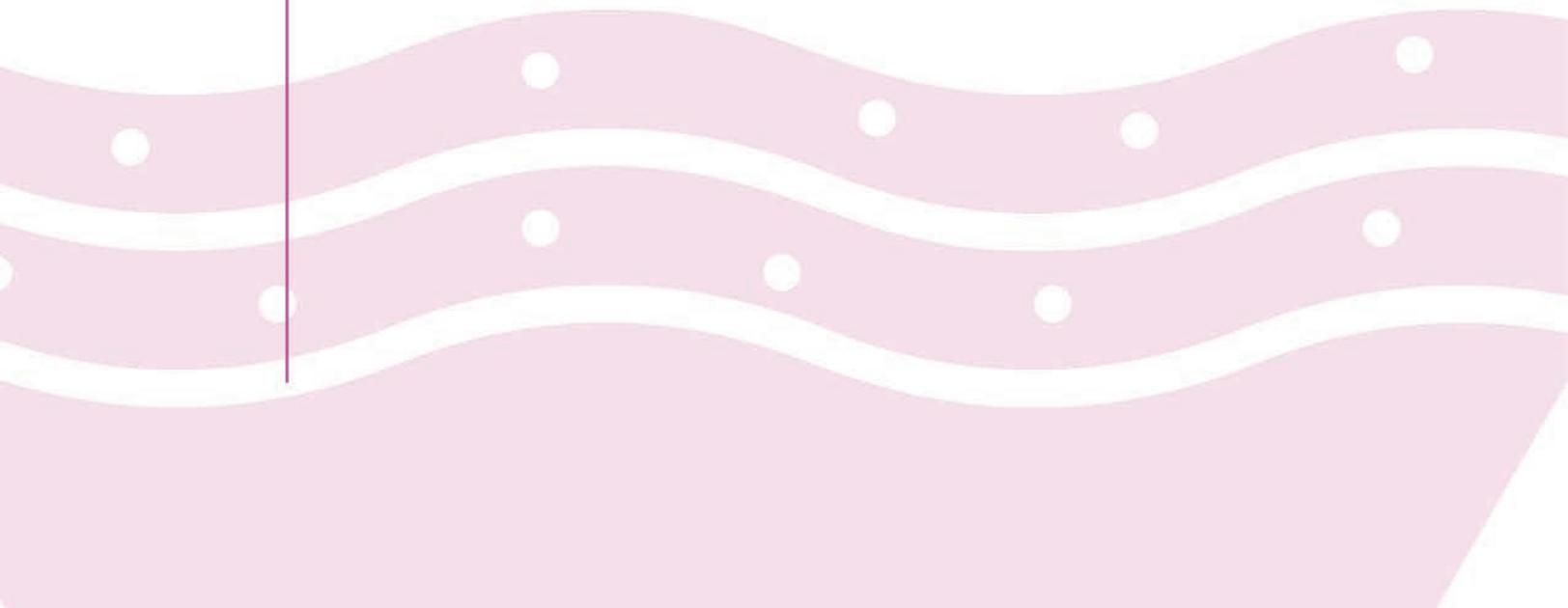
- Schägger, H. (2006). Tricine-SDS-PAGE. *Nature Protocols*, 1(1), 16–22. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.4>
- Shi, Z., Liu, Y., Hu, Z., Liu, L., Yan, Q., Geng, D., Wei, M., Wan, Y., Fan, G., Yang, H., & Yang, P. (2022). Effect of radiation processing on phenolic antioxidants in cereal and legume seeds: A review. *Food Chemistry*, 396, 133661. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133661>
- Sosa-Flores, M. ., García-Hernández, D. ., Amaya-Guerra, C. ., Bautista-Villarreal, M. ., & González-Luna, A. . (2023). Obtención de aislados e hidrolizados proteicos de grillo (*Acheta domestica*) y evaluación de su actividad antioxidante. *Investigación Y Desarrollo En Ciencia Y Tecnología De Alimentos*, 8(1), 608–618. <https://doi.org/10.29105/idcyta.v8i1.81>
- Summart, R., Imsoonthornrukxa, S., Yongsawatdigul, J., Ketudat-Cairns, M., & Udomsil, N. (2024). Characterization and molecular docking of tetrapeptides with cellular antioxidant and ACE inhibitory properties from cricket (*Acheta domestica*) protein hydrolysate. *Heliyon*, 10(15), e35156. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35156>
- Ververis, E., Boué, G., Poulsen, M., Pires, S. M., Niforou, A., Thomsen, S. T., Tesson, V., Federighi, M., & Naska, A. (2022). A systematic review of the nutrient composition, microbiological and toxicological profile of *Acheta domestica* (house cricket). *Journal of Food Composition and Analysis*, 114, 104859. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104859>
- Villaseñor, V. M., Navat Enriquez-Vara, J., Urías-Silva, J. E., del Carmen Lugo-Cervantes, E., Luna-Vital, D. A., & Mojica, L. (2022). Mexican grasshopper (*Sphenarium purpurascens*) as source of high protein flour: Techno-functional characterization, and *in silico* and *in vitro* biological potential. *Food Research International*, 162, 112048. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.112048>
- Yeerong, K., Chantawannakul, P., Anuchapreeda, S., Wangtueai, S., & Chaiyana, W. (2024). Optimization of Hydrolysis Conditions, Isolation, and Identification of Biologically Active Peptides Derived from *Acheta domestica* for Antioxidant and Collagenase Inhibition. *Antioxidants*, 13(3), 367. <https://doi.org/10.3390/antiox13030367>
- Yoon, S., Wong, N. A. K., Chae, M., & Auh, J.-H. (2019). Comparative Characterization of Protein Hydrolysates from Three Edible Insects: Mealworm Larvae, Adult Crickets, and Silkworm Pupae. *Foods*, 8(11), 563. <https://doi.org/10.3390/foods8110563>





SOCIEDAD Y SISTEMAS AGROALIMENTARIOS





Resiliencia de los productores de café en Pluma Hidalgo, Oaxaca ante la roya: transformando residuos en nuevas oportunidades a través de la ciencia

Coffee farmers resilience in Pluma Hidalgo, Oaxaca in the face of coffee leaf rust: transforming waste into new opportunities through science

Anahí Cárdenas¹, Luis Mojica¹, Luis Jorge Coronado-Cáceres¹, Ever Sánchez Osorio² y Gustavo Castillo Herrera^{1*}

¹ Tecnología Alimentaria, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Camino al Arenero #1227, Col. El Bajío Arenal, 45019 Zapopan, Jalisco, México.

² Investigador por México, Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación / Instituto de Investigaciones Sociológicas de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca (IISUABJO).

*Autor de correspondencia: Gustavo Castillo, gcastillo@ciatej.mx

Palabras clave:

Hemileia vastatrix, roya del café, café mexicano, ácido clorogénico, cafeína

Keywords:

Hemileia vastatrix, coffee leaf rust, mexican coffee, chlorogenic acid, caffeine

Recibido: 03 de marzo 2025

Revisado: 15 de mayo 2025

Aceptado: 21 de mayo 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Resumen

La roya (*Hemileia vastatrix*) es la principal plaga que afecta la producción de café. El café de Pluma Hidalgo, Oaxaca, es uno de los más reconocidos en el mundo; sin embargo, su cultivo está amenazado por esta plaga y las soluciones son limitadas por las exigencias de su denominación de origen “Pluma”. Buscando revalorizar el desperdicio que se genera por la roya, este trabajo plantea como estrategia comparar el contenido de dos compuestos bioactivos —el ácido clorogénico y la cafeína— en extractos de granos sanos e infectados con roya. Se encontró que la cantidad de ácido clorogénico es significativamente mayor en los granos infectados aumentando 52.9%; sin embargo, la cafeína disminuye del 30-40% en los granos infectados. Ambos hallazgos son determinantes para alentar un estudio más profundo del papel de la roya en la producción de compuestos bioactivos con aplicaciones en la industria, beneficiando a los caficultores.

Abstract

Coffee leaf rust (*Hemileia vastatrix*) is the main pest affecting coffee production worldwide. Pluma Hidalgo's coffee, from the state of Oaxaca, is one of the most recognized globally. However, this pest threatens its cultivation, and the solutions are limited due to the demands imposed by its “Pluma” designation of origin, which was established to boost the economy and recognition of the region. Therefore, looking for an option to valorize waste generated by coffee leaf rust, this study compares the content of two bioactive components, chlorogenic acid and caffeine, in healthy and infected green coffee beans. Results show that chlorogenic acid is significantly higher in infected beans than in their healthy counterpart, increasing by 52.9%. However, caffeine content decreases by 30-40% in infected beans. Both findings encourage further investigation into the role of coffee rust in the bioactive compounds of coffee, which have applications in the industry and benefit coffee farmers.



Introducción

El café es una planta perteneciente a la familia *Rubiaceae*, género *Coffea*. Es el segundo producto más comercializado en el mundo, específicamente las especies *Coffea canephora* y *Coffea arabica* (Wang et al., 2024). En 1874 el café fue introducido al estado de Oaxaca. El fruto se llevó al Cerro de la Pluma en donde posteriormente se fundó el pueblo de Pluma Hidalgo en 1880 (Soto et al., 2017). En 1892 la región era la principal zona cafetalera del país (Flores & Alonzo González, 2017). Su ubicación, en el complejo de la Sierra Madre del Sur, así como su altura, clima, vegetación e hidrografía (Figura 1), contribuyeron para crear una de las variedades más reconocidas en México, el café “Pluma” (Soto et al., 2017).



Figura 1. Ubicación, territorio y paisajes de Pluma Hidalgo, Oaxaca
Fuente: Mapas obtenidos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2025)



Con el fin de otorgar reconocimiento e impulsar la economía de la región, el café de origen “Pluma” cuenta con denominación de origen desde el 2020. Dicha denominación engloba las variedades de la especie *Coffea arabica* como la Typica, Bourbon, Mondo Novo, Mango Gype, Marsellesa, Oro Azteca, Sachimor, Geisha, Java y Pluma Hidalgo. La denominación incluye al café producido en la región Pluma, que comprende 29 municipios, entre ellos se encuentra San Agustín Loxicha, San Francisco Ozolotepec, San Sebastián Coatlán y Pluma Hidalgo. El cultivo se hace exclusivamente bajo sombra y en pulicultivo. La cosecha se hace de manera manual y meticulosa una vez que el fruto alcanza la madurez (Secretaría de Economía - Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, 2020)

Los caficultores de la región se enfrentan a diversos desafíos como la degradación del suelo, deforestación y enfermedades como la plaga de la roya (*Hemileia vastatrix*), que es una de las principales amenazas para la producción de café. La roya es un hongo biotrópico que ataca las hojas del cafeto causando lesiones anaranjadas. El hongo ocasiona la disminución de la fotosíntesis, que deriva en la muerte de las hojas y la defoliación del cafeto, provocando la carencia de frutos y la disminución de la calidad de estos (Prado et al., 2021; Santiago-Santiago et al., 2023). La dispersión de la roya es favorecida por el viento, la lluvia, la sombra y altas densidades de cultivo que permiten el contacto directo entre las plantas (Mora, 2016), características que coinciden con los requisitos de la denominación de origen del café “Pluma”. Adicionalmente, la mayoría del cultivo en Pluma Hidalgo se lleva a cabo de forma orgánica, limitando la opción de aplicar funguicidas en los cafetales y haciendo aún más difícil el control de la roya (Soto et al., 2017).

La incidencia de las plagas, además del poco financiamiento, asesoría técnica y poca visión empresarial, por la falta de políticas públicas, ha orillado a los caficultores a abandonar sus tierras y buscar otras opciones para sustentarse como trabajar de jornaleros para grandes fincas o migrar al centro del país o al extranjero. Esto, además de repercutir en la economía, también afecta el aspecto social, cultural y la biodiversidad de la región de Pluma Hidalgo (Soto et al., 2017; Thomé Ortiz, 2018). Una estrategia para disminuir el desperdicio y agregar valor a los desechos ocasionados por la planta es recuperar los metabolitos secundarios con potencial bioactivo presentes en los granos de café infectados (Figura 2).



A



B



Figura 2. Frutos de café (A) sanos y (B) infectados con roya
Fuente: elaboración propia

Dos de los principales metabolitos secundarios con potencial bioactivo en el café son el ácido clorogénico y la cafeína. El ácido clorogénico es un compuesto fenólico con alto potencial antioxidante, además, tiene propiedades antiinflamatorias, antidiabéticas y antineurodegenerativas (Tajik et al., 2017). Por otro lado, la cafeína es un alcaloide que ha probado tener propiedades antiinflamatorias, antidepresivas y neuroestimulantes (Hosny et al., 2019; Hwang et al., 2016; Khadrawy et al., 2018).

El ácido clorogénico tiene aplicaciones en suplementos dietéticos, como conservador de alimentos y en cosméticos por sus propiedades anti-envejecimiento y antioxidantes. En el 2024 su mercado alcanzó la cifra de 150 millones de dólares y se prevee que en el 2031 aumente a \$203 millones de dólares (Verified Market Research, 2024). De igual manera, la cafeína es utilizada en bebidas energéticas, en fármacos para aliviar el dolor y aumentar la concentración, así como en cosméticos. En el 2024 el mercado de la cafeína tuvo un valor de 934 millones de dólares y se espera que para el 2030 incremente a \$1,320 millones de dólares (Research and Markets, 2024).

Existe la posibilidad de que su expresión se vea afectada por el estrés al que se somete la planta por el hongo de la roya, ya que los metabolitos secundarios actúan como sistema de defensa ante una amenaza abiótica o biótica (Sharma et al., 2022). Con el objetivo encontrar una alternativa a la pérdida que enfrentan los productores de café de Pluma Hidalgo por el desecho que genera la roya, se comparó el contenido de ácido clorogénico y cafeína en extractos de grano sano (GS) y grano infectado (GR) obtenidos mediante lixiviación en tres solventes diferentes y cuantificados por cromatografía de capa fina de alta resolución (HPTLC).

Materiales y métodos

La metodología general se muestra en la Figura 3, en donde se describe el tratamiento que se les dio a los granos de café verde, para llevar a cabo la obtención e identificación de los compuestos con potencial biológico.

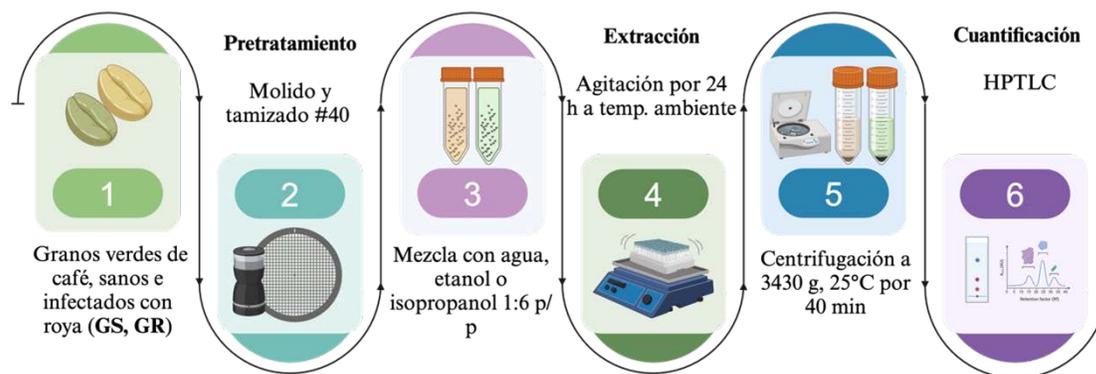


Figura 3. Descripción de la metodología utilizada para el tratamiento, extracción y cuantificación de ácido clorogénico y cafeína de granos de café verdes sanos e infectados con *H. vastatrix*
Fuente: Elaboración propia

Muestras

El fruto de café se recolectó de manera manual en los cultivos del municipio de Pluma Hidalgo, Oaxaca, en el mes de octubre en estado de maduración temprana. Para el estudio se utilizaron granos sanos e infectados con roya de la especie *Coffea arabica* var. Pluma Hidalgo. Los granos se despulparon y se deshidrataron en un horno de convección a 50 °C por 3 h. Se molieron y se tamizaron en una malla # 40. Las muestras se almacenaron a -18 °C hasta su uso.

Extracción por lixiviación de compuestos bioactivos

Los granos sanos e infectados se mezclaron con agua, etanol o isopropanol en una relación 1:6 p/p. Las combinaciones se mantuvieron en movimiento durante 24 h, utilizando un agitador orbital a temperatura ambiente. Posteriormente, se centrifugaron a 3430 g por 40 min a 25 °C. El sobrenadante se decantó y se almacenó a -18 °C hasta su uso.

Análisis mediante cromatografía de capa fina de alta resolución (HPTLC)

Para la determinación del contenido de cafeína y ácido clorogénico se realizó un análisis por HPTLC. Se utilizaron estándares de ácido clorogénico (5-CQA) y cafeína para preparar las curvas de calibración en cada solvente en concentraciones de 7 - 500 µg/mL. Las ecuaciones de regresión para cuantificar ácido clorogénico en agua, etanol



e isopropanol fueron $y = -0.14x^2 + 85.56x - 954.24$ ($R^2 = 0.99$), $y = 0.013x^2 + 22.78 + 98.46$ ($R^2 = 0.99$) y $y = -0.016x^2 + 20.29x + 121.36$ ($R^2 = 0.99$). Mientras que las obtenidas para cuantificar cafeína fueron las siguientes en agua, etanol e isopropanol respectivamente: $y = -0.0694x^2 + 51.697x - 135.01$ ($R^2 = 0.99$), $y = -0.1076x^2 + 60.902x + 673.28$ ($R^2 = 0.99$) y $y = -0.0081x^2 + 16.928x + 427.05$ ($R^2 = 0.99$).

De cada extracto diluido se inyectaron 2 μ L en una placa de aluminio recubierta por gel de sílice de 10x10 cm. Posteriormente, se depositó la placa en una cámara previamente saturada con la primera fase móvil: acetato de etilo, tolueno, diclorometano, ácido fórmico y agua en relación 11:1.75:0.75:0.65:0.65 v/v/v/v/v para la determinación de cafeína. Una vez que se eluyó la mitad de la placa se aplicó la segunda fase móvil: hexano, acetato de etilo y ácido fórmico en relación 10:5:0.150 v/v/v para la identificación de ácido clorogénico. El contenido de cafeína se determinó a 275 nm y el de ácido clorogénico a 325 nm por espectrometría UV en el equipo CAMAG equipado con el software Wincats.

Resultados y discusión

En las muestras de café obtenidas del municipio de Pluma Hidalgo se analizó la relación entre la cantidad de frutos y el resto de la planta. Se hizo un balance de materia, separando los frutos de las hojas y ramas del mismo tamaño para cuantificarlos y así calcular la relación en peso/peso. Los resultados indicaron que la infección causada por la roya del café podría estar provocando una disminución en la producción de frutos hasta de un 18% en comparación con el cafeto sano (Figura 4). En estudios previos se ha reportado que la roya llega a reducir el rendimiento del cafeto entre el 10 y 20 % o hasta el 70 % e incluso causa la muerte de este (Aristizábal & Johnson, 2022; Salazar-Navarro et al., 2024). Esto se debe principalmente a la pérdida de la actividad fisiológica de la planta como la fotosíntesis, respiración y transpiración en las hojas que no permiten el correcto desarrollo del fruto (Santiago-Santiago et al., 2023).

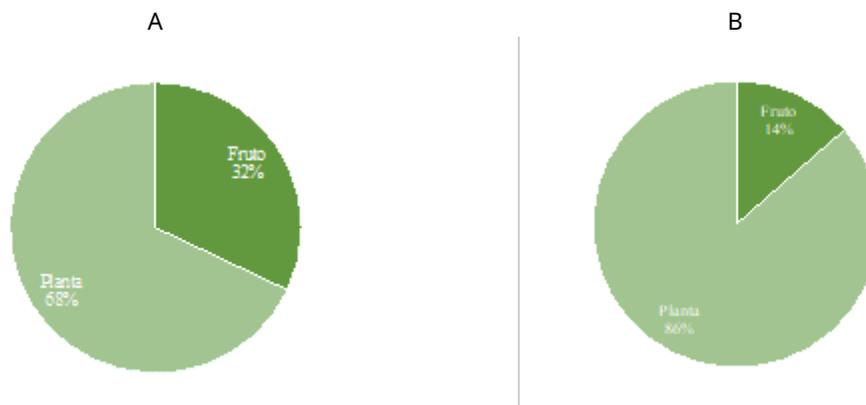


Figura 4. Representación del fruto en relación a la planta del café en estado (A) sano y (B) infectado con roya
Fuente: elaboración propia

A los granos sanos e infectados se les midió el contenido de ácido clorogénico y cafeína mediante la técnica HPTLC descrita en la metodología. La placa del cromatograma realizado con los extractos en etanol se presentan en la Figura 5. El factor de retención para la banda característica del ácido clorogénico fue de $R_F = 0.06$, $R_F = 0.03$ y $R_F = 0.10$ en etanol, isopropanol y agua respectivamente. De igual manera, la cafeína se identificó en $R_F = 0.24$ en etanol e isopropanol y en $R_F = 0.28$ en agua.

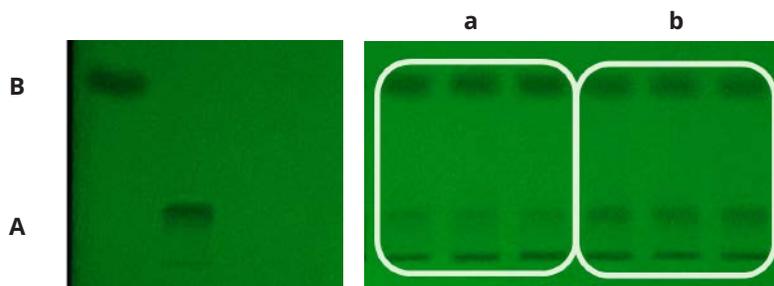


Figura 5. Extracto de placa de HPTLC en donde se observan las bandas de ácido clorogénico (A) y de cafeína (B) de extractos de grano de café verde sano (a) e infectado (b) extraído en etanol. Las bandas de mayor intensidad indican una concentración más alta que del compuesto que las más ténues. Las muestras fueron cargadas por triplicado

Fuente: elaboración propia

El contenido de ácido clorogénico en los extractos en agua e isopropanol no mostraron diferencias significativas entre su estado sano e infectado. La extracción en etanol fue la más efectiva, cuantificando 0.533 ± 0.015 mg/g y 0.815 ± 0.021 mg/g de ácido clorogénico en grano sano e infectado respectivamente. El aumento del 52.9 % en el contenido de este ácido puede ser el resultado de la activación del sistema de defensa de la planta ante la presencia del hongo roya (Figura 6). Se ha reportado que los compuestos fenólicos, como el ácido clorogénico, aumentan en plantas infectadas con hongos, incrementando la resistencia y favoreciendo el crecimiento de la planta, como es el caso del tomate infectado con *Rhizoctonia* (Rashad et al., 2022). Además, el ácido clorogénico se ha relacionado con la actividad anti-fúngica de extractos de plantas, inhibiendo el crecimiento de hongos como *Candida albicans*, *Cryptococcus gattii* y *Botrytis cinerea* (Barreto et al., 2024; Zhang et al., 2024).

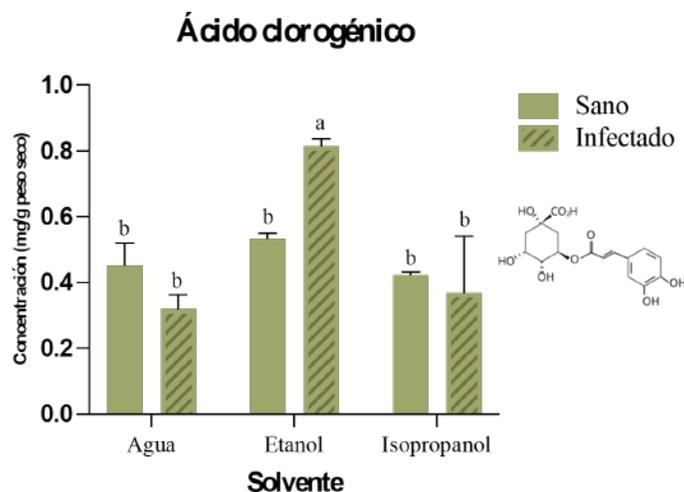


Figura 6. Niveles de ácido clorogénico en granos sanos e infectados con roya extraídos en agua, etanol e isopropanol. Letras diferentes indican diferencias significativas por la prueba de Tuckey ($p > 0.05$, $n=3$)
Fuente: elaboración propia

Se ha reportado que el ácido 4,5-dicafeoilquínico (4,5-diCQA), un isómero del ácido clorogénico, aumenta significativamente en las hojas de café infectadas con roya del café (Leitão et al., 2011). Un caso similar podría estar ocurriendo en el grano del café, en donde, además del ácido clorogénico más abundante (5-CQA), se estén sintetizando otros isómeros en respuesta a la infección. La técnica utilizada para cuantificar ácido clorogénico no permite la separación completa de los isómeros extraídos, por lo que se podrían estar estimando compuestos menos polares que el 5-CQA, con más afinidad al etanol, por ejemplo, isómeros con dos moléculas de ácido cafeico como el 3,4-diCQA o el 3,5-diCQA (Magaña et al., 2021) o el mismo 4,5-diCQA.

Por otro lado, el isopropanol fue el solvente que presentó un mejor rendimiento en la extracción de la cafeína, en el que se cuantificaron 5.360 ± 0.184 mg/g y 3.173 ± 0.402 mg/g de cafeína en el grano sano y en el infectado respectivamente. A este solvente le sigue el agua y el etanol, que al contrario que en el caso del ácido clorogénico, este último fue el de menor rendimiento para la cafeína. Sin embargo, existe una tendencia que se observa en todos los extractos: la cafeína disminuye significativamente en el grano con roya en relación a su contraparte sana (Figura 7).

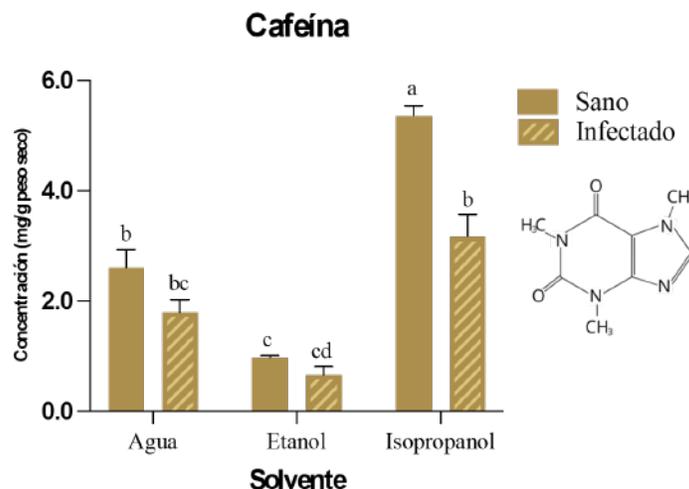


Figura 7. Niveles de cafeína en granos sanos e infectados con roya extraídos en agua, etanol e isopropanol. Letras diferentes indican diferencias significativas por la prueba de Tuckey ($p > 0.05$, $n = 3$)
Fuente: elaboración propia

En agua la reducción de cafeína fue de 31.23 %; en etanol, de 32.96 %, mientras que en isopropanol se disminuyó un 40.80 %. En agua y en etanol el cambio es bastante similar, mientras que en isopropanol se obtuvo una diferencia mayor que se puede atribuir a la preferencia de la cafeína por este solvente, incrementando la afinidad y recuperación de este compuesto. En varios estudios se ha demostrado que el uso de solventes menos polares que el agua, como diclorometano, cloroformo (Shalmashi & Golmohammad, 2010) e isopropanol, aumentan la recuperación de la cafeína debido a la disponibilidad de grupos hidroxilo para formar enlaces con la cafeína, mejorando su solubilidad (Azevedo et al., 2008; Kopcak & Mohamed, 2005).

Aunque la cafeína es un metabolito secundario, en cafetos no resistentes a la roya, como la variedad Pluma Hidalgo, no existe evidencia de que se incremente este alcaloide como respuesta al hongo. A pesar de que un metabolito secundario suele cumplir un papel en la defensa de las plantas contra amenazas bióticas y abióticas, estas moléculas no siempre se acumulan en consecuencia al estrés, en ocasiones disminuyen, como es el caso de las saponinas en la quinoa en condiciones de sequía o el nivel de antocianinas en plantas sensibles al estrés inducido por salinidad o la presencia de metales pesados (Ramakrishna & Ravishankar, 2011). Por otro lado, se ha encontrado que el estrés biótico generado por hongos en distintos cultivos también disminuye la expresión de metabolitos como la fitoalexina en habas infectadas con *Botrytis fabae* (Buzi et al., 2003) o la rutina, el kaempferol-3-glucosido y el ácido 3-feruoilquínico en variedades de trigo no resistente al hongo *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici*. Las plantas se reprograman metabólicamente en respuesta al patógeno como una medida para controlar la infección, muchas veces suprimiendo vías de expresión genética relacionadas (Mashabela et al., 2023; Villajuana-Bonequi et al., 2019).



La cantidad de cafeína en los granos de café disminuye desde su etapa temprana hasta su punto de maduración debido a la baja expresión de genes relacionados al metabolismo de este alcaloide, reduciendo su contenido hasta en un 50% (Perrois et al., 2015). A pesar de que los granos sanos e infectados con roya fueron cosechados en la misma etapa de maduración, el hongo de la roya podría estar afectando los genes que codifican la expresión de metabolitos secundarios como la cafeína, ralentizando su producción como sucedería naturalmente en el fruto maduro.

A pesar del decremento de la cafeína en las muestras infectadas con *H. vastatrix*, el contenido de este alcaloide en los granos con roya aún es valioso y se podría recuperar para su mercado actual. Estudios similares han reportado un contenido de cafeína de 9.86 mg/g y 8.19 mg/g en granos de café verde (Bobková et al., 2022; Claro Gomes et al., 2023), que si bien es mayor que el obtenido en el presente trabajo, el rendimiento podría aumentar mejorando las condiciones de extracción. Además, el impacto de la roya en la disminución de la cafeína es un hallazgo importante que se puede extrapolar hacia la investigación de la ruta de síntesis de los alcaloides del café y puede desencadenar el desarrollo de un café libre de cafeína desde su cultivo.

Este trabajo brinda a los productores de café la posibilidad de conocer el potencial de los desperdicios provocados por la roya, al identificar en ellos compuestos bioactivos de interés industrial. Además, el método de extracción es sencillo y los solventes utilizados son comunes, por lo que el proceso podría implementarse en las comunidades de una manera simple y replicable para obtener extractos ricos en componentes que puedan utilizarse en productos como bebidas y cosméticos artesanales o, en su defecto, que pueden optar por vender los granos a la industria para obtener compuestos bioactivos.

Conclusiones

Este trabajo ha sido de gran importancia dado que se encontró que el contenido de ácido clorogénico no disminuye a pesar de la infección con roya, siendo el etanol el solvente que maximiza su recuperación. Por otra parte, la cafeína sí es afectada negativamente por la roya, observando una disminución de hasta un 41%, lo que es de llamar la atención. Estos hallazgos alientan a realizar futuros estudios donde se profundice en las posibles rutas metabólicas y de síntesis que se ven afectadas por el hongo para la generación de estos compuestos y sus isómeros, o incluso de otros metabolitos de importancia biológica e industrial.

Los extractos obtenidos emplean metodologías sencillas y de fácil implementación para los productores de Pluma Hidalgo, haciendo posible su incorporación a los productos que ya fabrican actualmente en la comunidad, elevando su valor al aprovechar un desperdicio. En reuniones de retroalimentación con productores, donde se han



compartido estos resultados, los productores han mostrado interés por aprender a convivir con la roya, reutilizando los cultivos infectados, que de otra manera se convertirían en un desperdicio, lo que beneficia a los caficultores al ofrecer una alternativa de uso a la pérdida económica ocasionada por la plaga. De esta manera se apoya la prevalencia del cultivo de café en la zona de Pluma Hidalgo, Oaxaca y puede ser impulsada en México y en otras regiones cafetaleras afectadas por la roya.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

Financiamiento

La investigación se desarrolló en el marco del proyecto CONAHCYT-FORDECYT 29247 y CONAHCYT ciencia de frontera 320885.

Agradecimientos

A la comunidad del municipio de Pluma Hidalgo, Oaxaca, por proporcionarnos la materia prima y acceder a trabajar en el proyecto. A CONAHCYT-Mexico por el apoyo con la beca CVU1260321.

Referencias

- Aristizábal, L. F., & Johnson, M. A. (2022). Monitoring Coffee Leaf Rust (*Hemileia vastatrix*) on Commercial Coffee Farms in Hawaii: Early Insights from the First Year of Disease Incursion. *Agronomy*, 12(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/agronomy12051134>
- Azevedo, A. B. A. de, Mazzafera, P., Mohamed, R. S., Melo, S. A. B. V. de, & Kieckbusch, T. G. (2008). Extraction of caffeine, chlorogenic acids and lipids from green coffee beans using supercritical carbon dioxide and co-solvents. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 25, 543–552. <https://doi.org/10.1590/S0104-66322008000300012>
- Barreto, V. H. N. S., da Silva Mazzeti, C. M., Rodrigues, B. M., Simões de Souza, H., Correa, A. D., Mello, M. de A., Ramalho de Oliveira, C. F., Orlandi Sardi, J. de C., Cardoso, C. A. L., La Flor Ziegler Sanches, F., Rodrigues Macedo, M. L., Santos, E. F. dos, & Rafacho, B. P. M. (2024). Mangaba (*Hancornia speciosa*): Exploring potent antifungal and antioxidant properties in lyophilised fruit pulp extract through in vitro analysis. *Natural Product Research*, 0(0), 1–7. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2372839>
- Bobková, A., Demianová, A., Poláková, K., Capcarová, M., Lidíková, J., Árvay, J., Hegedúsová, A., Bobko, M., Jurčaga, L., & Belej, I. (2022). Variability of



- caffeine content in green and roasted *Coffea arabica* regarding the origin, post-harvest processing, and altitude, and overview of recommended daily allowance. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 57(12), 989–998. <https://doi.org/10.1080/03601234.2022.2159739>
- Buzi, A., Chilosi, G., Timperio, A. M., Zolla, L., Rossall, S., & Magro, P. (2003). Polygalacturonase Produced by *Botrytis Fabae* as Elicitor of Two Furanoacetylenic Phytoalexins in *Vicia Faba* Pods. *Journal of Plant Pathology*, 85(2), 111–116. <https://www.jstor.org/stable/41998133>
- Claro Gomes, W. P., Gonçalves Bortoleto, G., & Melchert, W. R. (2023). Spectrophotometry and chromatography analyses combined with chemometrics tools to differentiate green coffee beans into special or traditional. *Journal of Food Science*, 88(12), 5012–5025. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.16807>
- Flores, R., & Alonzo González, R. (2017). Prospectiva del café Pluma Hidalgo: Orígenes, crisis varietal del producto, actores, estrategia de solución. En R. Félix & R. Alonzo, *Políticas públicas y desarrollo sustentable* (pp. 103–134). Editorial Gasca e Investigadores de México
- Hosny, E. N., Sawie, H. G., Elhadidy, M. E., & Khadrawy, Y. A. (2019). Evaluation of antioxidant and anti-inflammatory efficacy of caffeine in rat model of neurotoxicity. *Nutritional Neuroscience*, 22(11), 789–796. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1446812>
- Hwang, J.-H., Kim, K.-J., Ryu, S.-J., & Lee, B.-Y. (2016). Caffeine prevents LPS-induced inflammatory responses in RAW264.7 cells and zebrafish. *Chemico-Biological Interactions*, 248, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.01.020>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2025). *Mapa Digital de México en línea*. <https://gaia.inegi.org.mx/mdm6/?v=bGF0OjIzLjMyMDA4LGxvbjotMTAyLjE0NTY1LHo6MSxsOmMxMTFzZXJ2aWNpb3N8dDEsMXNlcn-ZpY2lvcw==>
- Khadrawy, Y. A., Sawie, H. G., Hosny, E. N., & Mourad, H. H. (2018). Assessment of the antidepressant effect of caffeine using rat model of depression induced by reserpine. *Bulletin of the National Research Centre*, 42(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s42269-018-0034-1>
- Kopcak, U., & Mohamed, R. S. (2005). Caffeine solubility in supercritical carbon dioxide/co-solvent mixtures. *The Journal of Supercritical Fluids*, 34(2), 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2004.11.016>
- Leitão, S., Guerra-Guimaraes, L., Bronze, M., Boas, L., Sá, M., Almeida, M., & Silva, M. do C. (2011). *Chlorogenic Acid Content in Coffee Leaves: Possible Role in Coffee Leaf Rust Resistance* [sesión de conferencia]. 23rd International Conference on Coffee Science.



- Magaña, A. A., Kamimura, N., Soumyanath, A., Stevens, J. F., & Maier, C. S. (2021). Caffeoylquinic acids: Chemistry, biosynthesis, occurrence, analytical challenges, and bioactivity. *The Plant Journal : For Cell and Molecular Biology*, *107*(5), 1299–1319. <https://doi.org/10.1111/tpj.15390>
- Mashabela, M. D., Tugizimana, F., Steenkamp, P. A., Piater, L. A., Dubery, I. A., & Mhlongo, M. I. (2023). Metabolite profiling of susceptible and resistant wheat (*Triticum aestivum*) cultivars responding to *Puccinia striiformis* f. Sp. *Tritici* infection. *BMC Plant Biology*, *23*(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12870-023-04313-9>
- Mora, G. (2016). *Roya del cafeto. Hemileia vastatrix Berkeley & Broome. Ficha técnica N 40*. <https://prod.senasica.gob.mx/SIRVEF/ContenidoPublico/Roya%20cafeto/Fichas%20tecnicas/Ficha%20T%C3%A9cnica%20de%20Roya%20del%20cafeto.pdf>
- Perrois, C., Strickler, S. R., Mathieu, G., Lepelley, M., Bedon, L., Michaux, S., Husson, J., Mueller, L., & Privat, I. (2015). Differential regulation of caffeine metabolism in *Coffea arabica* (Arabica) and *Coffea canephora* (Robusta). *Planta*, *241*(1), 179–191. <https://doi.org/10.1007/s00425-014-2170-7>
- Prado, E., Libert-Amico, A., & Bolaños-González, M. (2021). *Las variedades de café en México ante el desafío de la Roya La importancia socioecológica del café bajo sombra*. Boletín informativo. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.12709.31201>
- Ramakrishna, A., & Ravishankar, G. A. (2011). Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant Signaling & Behavior*, *6*(11), 1720–1731. <https://doi.org/10.4161/psb.6.11.17613>
- Rashad, Y. M., Abdalla, S. A., & Sleem, M. M. (2022). Endophytic *Bacillus subtilis* SR22 Triggers Defense Responses in Tomato against *Rhizoctonia* Root Rot. *Plants*, *11*(15), Article 15. <https://doi.org/10.3390/plants11152051>
- Research and Markets. (2024). *Caffeine Market Size, Competitors, Trends & Forecast to 2030*. <https://www.researchandmarkets.com/reports/5896322/caffeine-market-product-type-coffee-energy>
- Salazar-Navarro, A., Ruiz-Valdiviezo, V., Joya-Dávila, J., & Gonzalez-Mendoza, D. (2024). Coffee Leaf Rust (*Hemileia vastatrix*) Disease in Coffee Plants and Perspectives by the Disease Control. *Phyton-International Journal of Experimental Botany*, *93*(5), 923–949. <https://doi.org/10.32604/phyton.2024.049612>
- Santiago-Santiago, M., Sánchez-Viveros, G., Hernández-Adame, L., Chiquito-Contreras, C. J., Salinas-Castro, A., Chiquito-Contreras, R. G., & Hernández-Montiel, L. G. (2023). Essential Oils and Antagonistic Microorganisms as Eco-Friendly Alternatives for Coffee Leaf Rust Control. *Plants*, *12*(20), Article 20. <https://doi.org/10.3390/plants12203519>



- Secretaría de Economía - Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. (4 de febrero 2020). *Declaración de protección de la denominación de origen Pluma*. Diario Oficial de la Federación. <https://sidof.segob.gob.mx/notas/5585437>
- Shalmashi, A., & Golmohammad, F. (2010). Solubility of caffeine in water, ethyl acetate, ethanol, carbon tetrachloride, methanol, chloroform, dichloromethane, and acetone between 298 and 323 K. *Latin American Applied Research*, 40(3), 283–285. Recuperado de https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0327-07932010000300012&lng=es&tlng=es.
- Sharma, D., Shree, B., Kumar, S., Kumar, V., Sharma, S., & Sharma, S. (2022). Stress induced production of plant secondary metabolites in vegetables: Functional approach for designing next generation super foods. *Plant Physiology and Biochemistry*, 192, 252–272. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2022.09.034>
- Soto, A., Carbajal, G., & Martínez-Jiménez, R. (2017). *Capítulo 3: Escenarios productivos y alternativas de mejora en los cafetaleros de Pluma Hidalgo, Oaxaca, en verano de 2016*.
- Tajik, N., Tajik, M., Mack, I., & Enck, P. (2017). The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: A comprehensive review of the literature. *European Journal of Nutrition*, 56(7), 2215–2244. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1379-1>
- Thomé Ortiz, H. (2018). Plan de negocios de un circuito agroturístico del café Pluma como estrategia de desarrollo territorial en el municipio de Pluma Hidalgo, Oaxaca, México. *Agro Productividad*, 11(8). <https://doi.org/10.32854/agrop.v11i8.1107>
- Villajuana-Bonequi, M., Matei, A., Ernst, C., Hallab, A., Usadel, B., & Doehlemann, G. (2019). Cell type specific transcriptional reprogramming of maize leaves during *Ustilago maydis* induced tumor formation. *Scientific Reports*, 9(1), 10227. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46734-3>
- Wang, Z., Xie, C., Wu, Y., Liu, H., Zhang, X., Du, H., Li, X., & Zhang, C. (2024). Integrated Metabolomics and Transcriptomics Analyses Reveal the Regulatory Mechanisms of Anthocyanin and Carotenoid Accumulation in the Peel of *Coffea arabica*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/ijms251910754>
- Zhang, H., Ji, H., & Liu, C. (2024). Antifungal metabolites of biocontrol strain LB-1 and their inhibition mechanism against *Botrytis cinerea*. *Frontiers in Microbiology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1444996>

Los pantanos alimentarios: desafío para el acceso a alimentos saludables en México¹

Food swamps: a challenge for access to healthy food in Mexico

Mayra Karina Solis López^{1*} y María de Lourdes Flores López²

¹ *Tecnología Alimentaria, Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), posdoctorante en el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco-CIATEJ, Guadalajara, México.*

² *Tecnología Alimentaria, Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), comisionada al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco-CIATEJ, Guadalajara, México.*

* *Autor de correspondencia: Mayra Karina Solis López, masolis_pos@ciatej.edu.mx*

Palabras clave:

oasis alimentarios, mercados, participación ciudadana, alimentación

Keywords:

food oases, markets, citizen participation, feeding

Resumen

El objetivo del presente trabajo consistió en realizar un análisis de cómo la organización política que regula la vida cotidiana en torno a la alimentación se ha vuelto más compleja debido a la persistencia de zonas con escasas opciones de alimentos saludables y nutritivos, conocidas también como pantanos alimentarios. Se partió de una revisión bibliográfica de documentos y fuentes de datos oficiales que evidenciaron la presencia de pantanos alimentarios como consecuencia de la gran disponibilidad de productos alimenticios ultraprocesados en supermercados, tiendas de conveniencia y tiendas de barrio. No obstante, también fue posible identificar como los mercados, tianguis e iniciativas de carácter alternativo, juegan un papel central en el abasto de alimentos saludables, aportando elementos indispensables para la reconversión de estas áreas a oasis alimentarios. En el contexto de la reciente Ley General de la Alimentación Adecuada y Sostenible, se destaca que la organización política es esencial para garantizar el cumplimiento de la normativa, a partir de la participación de la ciudadanía.

Abstract

The aim of this paper was to analyze how, in Mexico, the political organization that governs daily life around food has become increasingly complex, due to the persistence of areas with limited access to healthy and nutritious food, also known as food swamps. The analysis began with a literature review of documents and official data sources, which revealed the presence of food swamps as a result of the widespread availability of ultra-processed food products in supermarkets, convenience stores, and neighborhood shops. However, it was also possible to identify how markets, street markets, and alternative initiatives play a central role in the supply of healthy food, providing essential elements for transforming these areas into food oases. In the context of the recent General Law on Adequate and Sustainable Food, political organization is emphasized as essential to ensure compliance with the regulation, through active citizen participation.

Recibido: 03 de marzo 2025
Revisado: 15 de mayo 2025
Aceptado: 21 de mayo 2025
Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

¹ Parte de este trabajo se presentó en el “Coloquio Alimentación, identidad y cultura. Perspectivas Multidisciplinarias”, llevado a cabo por el Instituto de Investigaciones Sociales en el mes de marzo del 2025.



Introducción

El entorno alimentario, también denominado ambiente alimentario, se define como el contexto físico, económico, político y sociocultural que interviene en la adopción de prácticas relacionadas con la compra, preparación y consumo de alimentos de la población (Grupo de alto nivel de expertos en seguridad alimentaria y nutrición del Comité de Seguridad Alimentaria Mundial [HLPE], 2017). Incluye la variedad de alimentos disponibles para las personas, los establecimientos en donde se pueden adquirir, así como la escala de precios para cada uno de ellos (FAO, 2016).

En este sentido, hablar de entornos alimentarios remite necesariamente a la distribución y el abasto de alimentos. En países Latinoamericanos y particularmente en México, este componente fundamental del sistema alimentario ha cambiado drásticamente a partir de la transición hacia una economía abierta. Diversos autores han identificado este parteaguas entre las décadas de 1980 y 1990 con la adopción de la estrategia de desarrollo industrializador y a partir de la firma del Tratado de Libre Comercio de América del Norte en 1994 (Torres y Rojas, 2018; Trejo, 2017; Casado, 2018).

Previo a esta fase, el sistema alimentario mexicano estaba mediado por el gobierno quien participaba activamente como articulador local y regional en los procesos productivos, de acopio y distribución de alimentos, asegurando las condiciones tanto en el nivel mayorista como en el minorista (Gasca y Torres, 2014). En este último, los mercados públicos y los tianguis¹, espacios conformados desde épocas prehispánicas, representaban los canales de distribución de alimentos más importantes a los que la población tenía acceso. Actualmente estos espacios persisten y pertenecen a la categoría del comercio tradicional (Ayala y Castillo, 2014). Se ha documentado la venta en estos sitios de una gran variedad de alimentos provenientes de la producción campesina (Solis et al., 2022), su papel en los circuitos cortos de comercialización (Catrip-Pintor et al., 2020), así como los desafíos que enfrentan ante las formas de comercio hegemónico (Solis et al., 2023).

Posteriormente, la transición económica ocasionó cambios en el patrón de abasto alimentario minorista que forma parte del entorno alimentario a nivel vecindario, protagonizado ahora por supermercados y tiendas de conveniencia, pero también por las pequeñas tiendas de barrio (también llamadas tienditas) que sirven como excelentes medios de distribución de los productos de las grandes empresas alimentarias, con presencia tanto en el medio rural como en el urbano. Estas empresas transnacionales dominan de extremo a extremo la cadena alimentaria, desde la producción hasta el consumo, incidiendo en un modelo alimentario en donde prevalece la cantidad y no la calidad, lo que provoca consecuencias negativas para la salud (López y Rosas, 2024)

¹ La palabra tianguis proviene del vocablo náhuatl *tianquiztli* traducido como mercado, gran plaza o feria (Gran Diccionario Náhuatl, 2012).



Uno de los grandes problemas del actual sistema de abasto es que pone a disposición de la población una infinita variedad de productos chatarra², altamente calóricos y con bajo contenido nutrimental que, a través de las formas predominantes de distribución, ha incrementado a un ritmo acelerado los denominados pantanos alimentarios (Krstikj, 2023). Estos corresponden, también, a un tipo de ambiente caracterizado por ser áreas donde prevalece el acceso a alimentos pocos saludables y a estímulos tentadores para acceder a estos (Bridle-Fitzpatrick, 2015).

Desde una perspectiva de salud pública, el crecimiento de estas áreas y el cambio en la oferta y demanda de alimentos a partir de la transición económica se han convertido en factores determinantes de padecimientos como el sobrepeso y la obesidad (Torres y Rojas, 2018). En México, entre 1994 y 2000 la prevalencia de sobrepeso en hombres y mujeres mayores de 20 años aumentó cerca del 50%; y de obesidad, un 150% (Barquera et al., 2010). Este periodo coincide con la expansión de los supermercados en el país y la entrada en vigor de los acuerdos comerciales.

En respuesta a lo anterior, el Estado mexicano en 2014 impuso el gravamen a productos chatarra; sin embargo, esta política tributaria no ha representado en términos reales una disminución en las cifras de sobrepeso y obesidad ya que al 2019 el porcentaje de adultos había aumentado 11.3 y 13.5%, respectivamente (Ojeda et al., 2024).

Frente a esta problemática, abordar el tema de los oasis alimentarios resulta indispensable ya que, en contraste con los pantanos, estos son considerados como áreas geográficas con acceso fácil a establecimientos que cuentan con la venta de alimentos frescos, frutas, verduras y proteína animal (González-Alejo et al., 2019; De França et al., 2024).

El presente trabajo parte de una revisión bibliográfica de documentos referentes a los temas de ambientes alimentarios y fuentes de datos oficiales como el Directorio Estadístico Nacional de Unidades Económicas (DENUE) (INEGI, 2024c) y el Censo Nacional de Gobiernos Municipales y Demarcaciones Territoriales de la Ciudad de México 2023 (INEGI, 2024b), para analizar cómo la organización política de la cotidianidad del comer³ está complejizada por la presencia de pantanos alimentarios en México y destaca la importancia de algunos aspectos necesarios para virar a oasis alimentarios en el marco de la reciente Ley General de la Alimentación Adecuada y Sostenible.

² Productos alimenticios caracterizados por ser pobres en nutrientes y tener un alto contenido de azúcar, grasa y sodio (Procuraduría Federal del Consumidor, 2018).

³ En el documento se advierte la cotidianidad del comer en términos del acceso y disponibilidad de los alimentos como parte de las dinámicas diarias.



Desarrollo

Pantanos alimentarios y su distribución en México

Los pantanos alimentarios son áreas que sin importar o no si tienen un adecuado acceso a alimentos saludables (en cantidad y calidad) presentan una gran cantidad de oportunidades para consumir alimentos altamente calóricos (Bridle-Fitzpatrick, 2015). Son entornos donde la proximidad física y temporal a estímulos relacionados con el consumo de productos chatarra impulsan las elecciones que conducen a una gratificación inmediata sin dar tiempo a los consumidores para reflexionar si representan o no opciones saludables (Yang et al., 2019). Para determinar si una persona habita dentro de un pantano alimentario, se han utilizado variables como la proximidad de tiendas de conveniencia a su lugar de residencia. Al respecto, Hager y colaboradores (2017) consideran que deben existir al menos cuatro tiendas de conveniencia a una distancia mínima de 0.40 km de la vivienda. Alcocer-García y Campos-Alanís (2014) definen estas tiendas como espacios donde se adquieren productos con el mínimo esfuerzo de comparación y por impulso, característica distintiva de los establecimientos que conforman los pantanos alimentarios.

En México las tiendas de conveniencia se han convertido en elementos representativos del paisaje urbano y en puntos de referencia en colonias, andadores, avenidas principales, al interior de plazas comerciales e inclusive instaladas provisionalmente en festivales y eventos. En un esfuerzo por entender su amplia distribución y los factores a los que obedece, se han elaborado tipologías para su categorización considerando aspectos socioeconómicos y de flujos vehiculares y peatonales (Alcocer-García y Campos-Alanís, 2014).

Estos formatos tienen una superficie menor a los 500 m², algunas tiendas se encuentran abiertas las 24 horas del día, cuentan una extensa variedad de productos, permiten realizar el pago de servicios (agua, luz, teléfono, etc.) y también ofrecen a sus clientes la posibilidad de realizar operaciones de carácter financiero (Procuraduría Federal del Consumidor, 2013). Otra de sus principales características es la venta de productos y comida chatarra, de acuerdo con Vizcarra (2022), una de estas tiendas corresponde a la cadena de comercio más importante para al menos cuatro empresas transnacionales de alimentos ultraprocesados y bebidas azucaradas y alcoholizadas. En una consulta al sitio web de una de las cadenas de tiendas de conveniencia más importantes de México, se publicita que diariamente se abren dos nuevos establecimientos. A nivel nacional se ha estudiado cómo la alta densidad de este tipo de establecimientos en barrios y colonias deteriora la calidad de la alimentación y se relaciona positivamente con el índice de masa corporal y padecimientos como el sobrepeso y la obesidad (Pineda et al., 2021; Torres y Rojas; 2024). Pineda et al.



(2021) encontraron que un aumento del 10% en la densidad de tiendas de conveniencia se asocia con un incremento de 0.003 kg/m² del Índice de Masa Corporal para un adulto de estatura promedio. En algunas ciudades al norte de México se ha encontrado que de 2010 a 2021 la densidad de tiendas de conveniencia en regiones de media y alta marginación -en donde los salarios suelen ser más bajos- ha tenido un aumento considerable, asociándose con estos padecimientos (García et al., 2023).

De acuerdo con el Directorio Estadístico Nacional de Unidades Económicas (DENUE) (INEGI, 2024c), una de las cadenas de tiendas de conveniencia más importantes de México cuenta con 22,344 establecimientos distribuidos en el territorio mexicano (tabla 1) principalmente en los estados de Nuevo León, México, Jalisco, Ciudad de México y Baja California (INEGI, 2024c), no obstante, su número es inferior al de las tiendas de abarrotes. Quintana (2023) estimó en tres demarcaciones territoriales de la Ciudad de México que existen entre 10.3 y 18.2 tiendas de abarrotes por cada sucursal de tienda de conveniencia.

Tabla 1. Número de establecimientos de tres de las cadenas más importantes de tiendas de conveniencia en el territorio nacional

Nombre del establecimiento	Número de establecimientos	Cobertura nacional por estados
Oxxo	22,344	Total
7-Eleven	2,000	14
Circle K	1,100	23

Fuente: Elaboración propia con base en INEGI (2024c); 7- Eleven (2024); Directorio de tiendas Circle K (2024).

La amplia distribución de las tiendas de conveniencia ha acercado a los consumidores a alimentos poco nutritivos y altamente calóricos. No obstante, han favorecido el acceso a alimentos y servicios al disminuir la distancia que tienen que recorrer las personas para acceder a ellos, en ciudades como Toluca; esta distancia se ha acortado a un promedio de 10 minutos (Alcocer-García y Campos-Alanís, 2014).

El estudio de Bridle-Fitzpatrick (2015), situado en Mazatlán, Sinaloa, México, revela la existencia de pantanos alimentarios en áreas en donde habitan madres de familia de entre 29 y 51 años, que perciben un ingreso menor a los nueve mil pesos mensuales y no cuentan con vehículo propio. En estas áreas predomina el acceso a bebidas azucaradas y alimentos procesados y ultraprocesados disponibles a través de las tiendas de barrio. No obstante, revela que estas mismas tiendas representan un punto de acceso importante a frutas y verduras para estas familias, aunque a precios elevados (Figura 1). El costo, la gran cantidad de botanas y snacks poco saludables y la publicidad apabullante en las tiendas, dirige al consumidor a elegir los productos menos recomendables en términos de nutrición.



Figura 1. Tiendita de barrio en Encarnación de Díaz, Jalisco
Fuente: propia

En la ciudad de Saltillo, al noreste de México, Navarro-Hinojosa y Fuentes (2023) encontraron que el 49% de su superficie corresponde a pantanos alimentarios considerados como áreas con influencia espacial de tiendas de abarrotes y supermercados, 29% a desiertos conformados por áreas sin influencia de ningún tipo de establecimientos y tan solo el 22% a oasis, referidos a las áreas influenciadas por tiendas de frutas, verduras y proteína animal. En la ciudad de Monterrey se identificó la correlación geoespacial entre los establecimientos de comida rápida y una muestra de niños diagnosticados con obesidad, evidenciando el riesgo que representa para la salud la exposición a ambientes saturados de comida rápida, así mismo, se encontró que estos establecimientos tienden a ubicarse cercanos a establecimientos similares (Gasca-Sánchez et al., 2024).

En el sureste, en la zona milpera de Yucatán, Otero y colaboradores (2017) identificaron un incremento en la oferta de alimentos industrializados distribuidos a partir de tienditas de abarrotes, pero encontraron que el consumo de estos productos, además de obedecer al incremento en su disponibilidad, también está relacionado con factores como el abandono de la milpa y de los sistemas locales basados en cultivos básicos, consecuencias de los procesos políticos y económicos del neoliberalismo. En San Cristóbal de las Casas, Chiapas, también se han identificado pantanos alimentarios, sobre todo por la cantidad de puntos de venta, anuncios publicitarios y el consumo en torno a los refrescos (Vergara, 2021; Alonso et al., 2020).



En comunidades rurales del estado de Morelos, Théodore et al. (2023) reportan cómo los padres de familia y cuidadores de niños menores de 5 años navegan entre cientos de opciones que ofrecen los pantanos alimentarios y están conscientes de la presencia excesiva de productos chatarra y de algunos alimentos ultraprocesados. Estos autores encontraron que existen creencias populares y normas sociales -que distan de las recomendaciones nutricionales- de que ciertos alimentos que pertenecen a esta categoría no son del todo dañinos y, por el contrario, son considerados importantes fuentes de nutrientes, tales como jugos y yogurt industrializados.

Las escuelas mexicanas representan en sí mismas pantanos alimentarios. Para el 2008 81% de las cooperativas primarias vendían dulces; 78%, botanas; 71%, refrescos y 48%, galletas y panes industrializados (García, 2011). Estos productos destacan por ser especialmente llamativos para los niños y adolescentes (Théodore et al., 2023) debido a la publicidad engañosa y los empaques llamativos que los contienen. En 2010 entraron en vigor los lineamientos para la venta de alimentos y bebidas en escuelas emitidos por la Secretaría de Educación Pública y la Secretaría de Salud; no obstante, no se contaba con los mecanismos para obligar a los centros educativos a cumplirlos. Aunque en el 2023 se aprobó la reforma a la Ley General de Educación que prohíbe la venta de comida chatarra en las escuelas, el panorama actual no dista mucho del presentado en el 2008. Recientemente, en septiembre del 2024, se publicaron en el Diario Oficial de la Federación (DOF) los lineamientos para la prohibición de venta y publicidad de alimentos y bebidas con bajo valor nutricional y alta densidad energética en instituciones de educación básica, media superior y superior, que entraron en vigor en marzo del 2025 (Secretaría de Educación Pública - Secretaría de Salud, 2024). Estas medidas han causado opiniones encontradas. Por un lado, están quienes apoyan la iniciativa por fomentar hábitos saludables entre los niños; sin embargo, prevalecen opiniones en relación con la falta de una educación nutricional integral que fomente verdaderos cambios. Sin el acompañamiento adecuado, la participación de toda la familia y el acceso equitativo a alimentos nutritivos, estas restricciones resultan insuficientes y pueden llegar a ser contraproducentes en ciertos contextos escolares.

¿Cómo ganarles terreno a los pantanos alimentarios?

En países como Estados Unidos y Canadá los oasis alimentarios son considerados áreas en donde prevalece el acceso a alimentos saludables comúnmente a través de la cercanía de las viviendas con los supermercados (Reyes-Puente et al, 2022; Taylor et al., 2024; Yang et al, 2019). En México estos establecimientos son considerados unidades minoristas de comida no saludable (Galeana et al., 2023) donde se adquiere una gran cantidad de productos ultraprocesados en mayor proporción que la de alimentos frescos (Solís et al., 2024).



En México los oasis alimentarios no están claramente identificados, como sucede con los pantanos; no obstante, al ser definidos como áreas con abundancia de alimentos adecuados, en este documento se asume que los mercados y tianguis municipales son dos formas de comercio minorista que, por sus características (Tabla 2), pueden ser piezas clave para la conformación de oasis alimentarios. También se considera a los mercados y tianguis alternativos como iniciativas que contribuyen en la conformación de estas áreas. Tres formatos distintos, en los que cada uno puede aprender del otro.

Los mercados se definen como sitios con infraestructura física en donde destaca la venta de productos agropecuarios. Son muy diversos en cuanto al tipo de comerciantes que prevalecen en su interior (Catrip-Pintor et al., 2020), la variedad de productos encontrados en ellos (Vásquez y Manzanero, 2021), la ubicación espacial, el equipamiento con el que cuentan y el estado en el que se encuentran los inmuebles, así como el tipo de consumidores que acude a ellos (Ávila et al., 2022) (Figura 2). Por otro lado, los tianguis son un formato de comercio que consta de un conjunto de puestos provisionales que se instalan por lo menos una vez a la semana (este día ya está establecido), varían en tamaño y número de puestos y se movilizan de una localidad a otra (INEGI, 2024a) (Figura 3). En México existen más de 3 200 mercados municipales y más de 9 800 tianguis; más de 1200 municipios que cuentan con al menos un mercado o tianguis (INEGI, 2024b); periodicidad diaria o semanal; disponibilidad entre 8 y 12 horas diarias. De acuerdo con los precios publicados por algunas entidades federativas (SEDECO, 2024), también es posible adquirir frutas, verduras y huevo a menor costo en comparación con los supermercados, así como, una gran variedad de productos de buena calidad.



Figura 2. Venta de frutas y verduras al interior de mercado ubicado en la Zona Metropolitana de Guadalajara, Jalisco
Fuente: propia



Figura 3. Puesto de frutas en un tianguis de la Zona Metropolitana de Guadalajara, Jalisco
Fuente: propia



En los mercados y tianguis alternativos⁴ existe la posibilidad de adquirir productos orgánicos o agroecológicos bajo los enfoques de la economía social y solidaria, la economía circular y la sustentabilidad ambiental (Chaparro, 2021). Estas iniciativas se manifiestan bajo la forma de huertos escolares y comunitarios, cooperativas sociales, cooperativas de consumo, ecotiendas, clubes de trueque y ferias de productores. En cuanto cifras, está la Red Mexicana de Comercio Comunitario, el sistema de Huertos Urbanos de la Ciudad de México, con 40 huertos familiares y 28 educativos (Huertos Urbanos de la Ciudad de México, 2024), la Red de Huertos Universitarios de la Universidad Veracruzana que se conforma por nueve huertos en Xalapa y Veracruz (Universidad Veracruzana, 2024); la Red Mexicana de Tianguis y Mercados Orgánicos (REDAC) con 21 tianguis y mercados en 15 estados del país (Bustamante-Lara et al., 2019); la iniciativa Redes Alimentarias Alternativas, encabezada por organismos de la sociedad civil y la CONABIO, que agrupa a más de 20 iniciativas de producción y distribución de alimentos (CONABIO, 2020), entre muchas otras iniciativas que ya están presentes en nuestro país.

La reconfiguración del ambiente alimentario en México

Una iniciativa que se impulsó desde la sociedad civil por más de 10 años y constituye una forma de organización política para modular la cotidianeidad del comer es la recién publicada Ley General de la Alimentación Adecuada y Sostenible, que establece en el artículo tres el derecho al acceso físico y económico para una alimentación adecuada, inocua y de calidad nutricional (Congreso General de los Estados Unidos Mexicanos, 2024). Aunque específicamente no se menciona el papel de los sitios de abasto de alimentos, sí se destaca la promoción de cadenas cortas de comercialización y la venta directa por parte de las personas productoras, aspectos que están presentes en muchos de los tianguis y mercados del país y no se diga en los de carácter alternativo.

Para lograr lo anterior, la ley establece la creación del Sistema Intersectorial Nacional de Salud, Alimentación, Medio Ambiente y Competitividad (SINSAMAC), organizado en los tres niveles de gobierno, los cuales deberán tomar medidas necesarias para promover y asegurar la participación y colaboración con las comunidades, organizaciones de la sociedad civil y personas interesadas a título individual en las acciones públicas ciudadanas a través de los Comités de Alimentación con el fin de incidir en la producción, distribución o el consumo final de alimentos (Congreso General de los Estados Unidos Mexicanos, 2024). Ante los cambios administrativos a nivel federal, se espera que esta ley no quede en letra muerta y que todos aquellos actores que han

⁴ Se caracterizan por ser propuestas capaces de acercar económica y socialmente a los actores de la cadena agroalimentaria, ser espacios de confianza, sostenibles, de consumo responsable y donde se comercializan alimentos diferenciados (Escobar-López et al., 2022).



participado en su impulso trabajen activamente para garantizar su cumplimiento, ya que la organización política resulta indispensable. Lo anterior representa una gran oportunidad que conlleva a la propuesta de la reconfiguración del sistema alimentario en México, especialmente en las dimensiones del abasto y distribución.

En primer lugar, se alude a la transformación y/o promoción de los mercados y tianguis ya existentes como lugares para la distribución y compra de alimentos saludables. Tal como se constató en el estudio realizado por Solís y colaboradores (2024), entre los productos más frecuentemente adquiridos en los mercados mexicanos destacan las frutas y verduras.

La inclusión de productores locales y el fomento de la economía local, es otro de los ejes indispensables que ya está presente en muchos de los mercados y tianguis que operan en nuestro país, una muestra exhaustiva se puede encontrar en la obra titulada *Mercados y tianguis en el siglo XXI*, coordinada por Sergio Moctezuma y Darinel Sandoval (Moctezuma y Sandoval, 2021).

Con respecto al manejo de residuos generados en mercados y tianguis, estudios realizados en diversas entidades federativas (Reyes-Álvarez et al., 2023; Buenrostro et al., 2000; Giglia, 2018), coinciden en que su adecuada gestión es uno de los temas más apremiantes que genera impactos económicos, sociales y ambientales y que requiere de acciones permanentes que involucren a comerciantes, consumidores y autoridades locales.

En segundo lugar, se contempla el desarrollo de mercados alternativos también en áreas de difícil acceso, aprovechando la diversidad de formas que pueden tomar y que incorporen aspectos culturales y recreativos. Algunos de ellos ya están siendo implementados no solo como respuesta al abasto de alimentos, sino también frente a la crisis ambiental y al cambio climático que se viven actualmente. Se ha documentado el trabajo de diversas iniciativas en las regiones del centro y occidente de México (García et al., 2022; Regalado y Rodríguez, 2020). En ambos casos, la organización democrática y la participación ciudadana son especialmente importantes.

Conclusiones

Los pantanos alimentarios en nuestro país han ido incrementado a un ritmo acelerado, tan solo del 2014 al 2019 las tiendas de conveniencia se incrementaron en un 45 % (INEGI, 2020), como resultado de los cambios en el patrón de abasto alimentario y la gran disponibilidad de productos ultra procesados en el país, lo que ha traído como consecuencia el crecimiento de problemas de salud asociados a la dieta.

La reconfiguración del ambiente alimentario requiere de ir más allá de políticas fiscales que han tenido poca incidencia sobre las elecciones de consumo de la población que habita en pantanos alimentarios. Estas elecciones están mediadas por diversos factores, entre ellos los entornos publicitarios agresivos, que dejan muy poco margen de elección para el consumidor.



Los mercados, tianguis y las iniciativas de carácter alternativo son tres formatos distintos de gran importancia cultural. Por sus características, son espacios vitales para la comercialización de alimentos saludables capaces de adecuarse a las necesidades de los consumidores.

En el marco de la nueva legislación para la alimentación, la organización política para el cumplimiento de la normativa, a través de la participación ciudadana de forma activa, es esencial para modular la cotidianeidad del comer y detener el avance de los pantanos alimentarios en nuestro país. Es en la voz y la acción de cada ciudadano donde reside la esperanza y el poder de proteger el futuro a través del abasto de alimentos sanos e inocuos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Agradecimientos

A la SECIHTI por la beca de posdoctorado otorgada.

Referencias

- 7-Eleven. (2024). *¿Quiénes somos?* <https://7-eleven.com.mx/nuestra-empresa/quienes-somos/#:~:text=Cuenta%20actualmente%20con%20m%C3%A1s%20de,Tamaulipas%2C%20Yucat%C3%A1n%20y%20Quintana%20Roo>.
- Alcocer-García, O. & Campos-Alanís, J. (2014). El formato de tiendas de conveniencia como medio de proximidad de servicios y abastecimiento en áreas urbanas. *Quivera*, 16(2), 63-84. Consultado de <https://quivera.uaemex.mx/article/view/9871>
- Alonso, M., Gutiérrez, J., Ledesma, F. & Tadeo, R. (2020). Etnografía de los procesos alimentarios y el poder en regiones indígenas de Chiapas. *Estudios de cultura maya*, 56, 261-291. <https://doi.org/10.19130/iifl.ecm.2020.56.2.0010>
- Ávila, F., Boyso, L., Borja, M., Cuevas, V., & Sánchez, B. (2022). Tipología de consumidores de miel con educación universitaria en México. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 13(4), 879-893. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v13i4.6005>
- Ayala, S., & Castillo, V. (2014). La distribución de alimentos y bebidas en México: una perspectiva desde el comercio tradicional. *Espacio Abierto*, 23(4), 661-681. <https://www.redalyc.org/pdf/122/12232821006.pdf>
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Rojas, R. & Rivera, J. (2010). Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gaceta Médica de México*, 146, 397-407. https://www.anmm.org.mx/GMM/2010/n6/38_vol_146_n6.pdf



- Bridle-Fitzpatrick S. (2015). Food deserts or food swamps?: A mixed-methods study of local food environments in a Mexican city. *Social science & medicine*, 142, 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.08.010>
- Buenrostro, O., Cram, S., Bernache, G. & Bocco, G. (2000). La digestión anaerobia como alternativa de tratamiento a los residuos sólidos orgánicos generados en los mercados municipales. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 16(1). <https://www.revistascca.unam.mx/rica/index.php/rica/article/view/32527>
- Bustamante-Lara, I., Schwentesius-Rindermann, R. & Carrera-Chávez, B. (2019). Situación económica y productiva de pequeños productores de los tianguis orgánicos de Chapingo, Metepec y Xalapa. *ASyD*, (16), 293-309. <https://doi.org/10.22231/asyd.v16i3.1229>
- Casado, J. (2018). Supermercados en México: expansión y espacios de inserción. *Estudios Geográficos*, 79(284), 167-190. <https://doi.org/10.3989/estgeogr.201807>
- Catrip-Pintor, A., Hernández-Flores, J., & Méndez-Espinoza, J. (2020). Tipología de Circuitos Cortos de Comercialización en mercados y tianguis periurbanos de la región de Cholula, Puebla. *Estudios sociales. Revista de alimentación contemporánea y desarrollo regional*, 30(56). <https://doi.org/10.24836/es.v30i56.995>
- Chaparro, E. (2021). Alternativas económicas hacia la construcción de otros mundos posibles. un mapeo de la escena local en Guadalajara. *Encartes*, 4(7), 135-161. <https://doi.org/10.29340/en.v4n7.166>
- Circle K. (2024). *Encuentra tu tienda más cercana*. <https://www.circlek.com.mx/promociones?address=>
- Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (CONABIO). (2020). *Organismos de la sociedad civil y la CONABIO abren convocatoria nacional para crear Redes Alimentarias Alternativas*. Gobierno de México. Recuperado de <https://www.gob.mx/conabio/prensa/organismos-de-la-sociedad-civil-y-la-conabio-abren-convocatoria-nacional-para-crear-redes-alimentarias-alternativas?idiom=es>
- Congreso General de los Estados Unidos Mexicanos. (2024). *Ley General de la Alimentación Adecuada y Sostenible*. Diario Oficial de la Federación. <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGAAS.pdf>
- De França, F., Zandonadi, R., da Silva Santana, Í., da Silva, I., & Akutsu, R. (2024). Deserts, Swamps and Food Oases: Mapping around the Schools in Bahia, Brazil and Implications for Ensuring Food and Nutritional Security. *Nutrients*, 16(1), 156. <https://doi.org/10.3390/nu16010156>
- Escobar-López, S., Espinoza-Ortega, A. Moctezuma, S. & Chávez-Mejía, C. (2022). Explorando lo “alternativo” en los Mercados Alternativos del centro de México. *Tecnología Económica Agraria* 118(3), 493-510. [https://www.aida-itea.org/aida-itea/files/itea/revistas/2022/118-3/ITEA%20118-3%20\(493-510\).pdf](https://www.aida-itea.org/aida-itea/files/itea/revistas/2022/118-3/ITEA%20118-3%20(493-510).pdf)



- Galeana, J., López, R., Díaz, L., Trujillo, J., Núñez, J., Figueroa, D., Vendrell, L. & Anzaldo, C., González, R., Martínez, G., Rodríguez, L., & Jiménez, A., (2023). *Plataforma del Sistema Agroalimentario y Nutrición en México*. Centro de Investigaciones en Ciencias de Información Geoespacial [CentroGeo], Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades [CENAPRECE], Universidad Iberoamericana. Recuperado de: <http://salud.centrogeo.org.mx>
- García, C. (2011). Los alimentos chatarra en México, regulación publicitaria y autorregulación. *Derecho a Comunicar*, 2. <https://biblat.unam.mx/hevila/Derechoacomunicar/2011/no2/10.pdf>
- García, R., Bracamontes, L. & Escalona, M. (2022). Redes alimentarias alternativas en el Centro-Oriente de México. *Ecofronteras*, 26(74). <https://revistas.ecosur.mx/ecofronteras/index.php/eco/article/view/2033>
- García, Z., Preciado, J., Delia, A., Portillo G. & Ortega, M. (2023). Cambios en la densidad del comercio minorista de alimentos en Hermosillo, México, en el periodo del 2010 al 2021, y su asociación con la dieta, antropometría y salud de mujeres adultas. *Revista Chilena de Nutrición*, 50(4), 433-444. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182023000400433>
- Gasca, F. & Torres, F. (2014). El control corporativo de la distribución de alimentos en México. *Revista Problemas del Desarrollo*, 176(45), 133-155. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-70362014000100007
- Gasca-Sánchez, F., Cura-Esquivel, I., Mares, E., Montes-Tapia, F., & Garza, E. (2024). Fast food spatial clustering and childhood obesity in Monterrey, Mexico. *Regions and Cohesion*, 14(1), 33-60. <https://doi.org/10.3167/reco.2024.140103>
- Giglia, A. (2018). *Comercio consumo y cultura en los mercados públicos de la Ciudad de México*. Universidad Autónoma Metropolitana. https://divcsh.izt.uam.mx/depto_antropologia/wp-content/uploads/2020/01/libro_comercio_cultura_dra_giglia.pdf
- González-Alejo, A., Propin, E., & Rosales-Tapia, A. (2019). Spatial patterns of access to retail food outlets in Mexico City. *Finisterra*, 111, 133- 152. https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0430-50272019000200009?script=sci_arttext&pid=S0430-50272019000200009
- Gran Diccionario Náhuatl*. (2024). Universidad Nacional Autónoma de México <http://www.gdn.unam.mx>
- Grupo de alto nivel de expertos en seguridad alimentaria y nutrición del Comité de Seguridad Alimentaria Mundial (HLPE). (2017). *Nutrition and food systems. Informe del HLPE, Roma*. <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/4ac1286e-ee3-4f1d-b5bd-d92f5d1ce738/content>



- Hager, E. R., Cockerham, A., O'Reilly, N., Harrington, D., Harding, J., Hurley, K. M., & Black, M. M. (2017). Food swamps and food deserts in Baltimore City, MD, USA: associations with dietary behaviours among urban adolescent girls. *Public health nutrition*, 20(14), 2598–2607. <https://doi.org/10.1017/S1368980016002123>
- Huertos Urbanos de la Ciudad de México. (2024). *Huertos del SHU*. <https://sistemahuertosurbanoscdmx.com/huertos-del-shu>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2020). *Las tiendas de conveniencia o minisúper en México. Censos Económicos 2019*. https://en.www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ce/2019/doc/m_ticonv_ce19.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2024a). *Características de localidades y del entorno urbano 2020. Diccionario de datos*. <https://www.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/941/search?vk=MERCADO>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2024b). *Censo Nacional de Gobiernos Municipales y Demarcaciones Territoriales de la Ciudad de México 2023. Tabulados servicios públicos*. <https://www.inegi.org.mx/programas/cngmd/2023/#tabulados>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2024c). *Directorio Estadístico Nacional de Unidades Económicas (DENUE)*. <https://www.inegi.org.mx/app/mapa/denue/default.aspx>
- Krstikj, A., Esparza, M. & Boyes, C. (2023). From Food Swamps to Nutritious Landscapes of Tomorrow: Evidence from Mexico City. En R. Roggema, (ed.), *The Coming of Age of Urban Agriculture. Contemporary Urban Design Thinking* (pp 137–155). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-37861-4_7
- López, M. & Rosas, J. (2024). Panorama general de los sistemas agroalimentarios en México. En Flores, M. & Solis, M. (coord.). *Visiones de los futuros: escenarios y prospectiva en la reconfiguración de los sistemas alimentarios en México. Contribuciones para las políticas públicas* (pp. 49-78). CIATEJ.
- Moctezuma, S. & Sandoval, D. (2021). *Mercados y tianguis en el siglo XXI Repensando sus problemáticas*. Universidad Autónoma del Estado de México. https://www.academia.edu/115970814/Mercados_y_tianguis_en_el_siglo_XXI_Repensando_sus_problemas
- Navarro-Hinojosa, E. & Fuentes, E. (2023). Distribución espacial de paisajes alimentarios en una ciudad del noreste mexicano. *Encrucijadas, Revista Crítica de Ciencias Sociales*, 23(1). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9089023>
- Ojeda, F., Vallejo, B. & Preciado, F. (2024). La política tributaria para combatir el sobrepeso y la obesidad en México: 1988-2022. *Inter disciplina* 12(34), 145-164. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2024.34.83960>



- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (2016). *Influir en los entornos alimentarios en pro de dietas saludables*. <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/09da448e-b995-429d-ab5e-89fba-9f7c110/content>
- Otero, D, Delfín, F, Mariaca, R. & Guízar, F. (2017). La incorporación y el aumento de oferta de alimentos industrializados en las dietas de las unidades domésticas y su relación con el abandono del sistema de subsistencia propio en las comunidades rurales mayas de Yucatán, México. *Cuadernos de Desarrollo Rural*, 14(80), 1-16. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.cdr14-80.iaoa>
- Pineda, E., Brunner, E., Llewellyn, C. & Mindell, J. (2021). The retail food environment and its association with body mass index in Mexico. *International Journal of Obesity*, 45, 1215-1228. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00760-2>
- Procuraduría Federal del Consumidor. (2013). *El sector de tiendas departamentales y de autoservicio en México*. Gobierno de México. [https://www.gob.mx/profeco/documentos/el-sector-de-tiendas-departamentales-y-de-autoservicio-en-mexico?state=published#:~:text=f\)%20Tiendas%20de%20conveniencia.,y%20la%20rapidez%20de%20compra](https://www.gob.mx/profeco/documentos/el-sector-de-tiendas-departamentales-y-de-autoservicio-en-mexico?state=published#:~:text=f)%20Tiendas%20de%20conveniencia.,y%20la%20rapidez%20de%20compra)
- Procuraduría Federal del Consumidor. (2018). *Alimentos Chatarra*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/profeco/documentos/alimentos-chatarra?state=published>
- Quintana, B. (2023). Análisis de la distribución de las tiendas de abarrotes y de conveniencia en la Ciudad de México y el estado de México. *Realidad, datos y espacio Revista internacional de estadística y geografía*, 15(3). <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2024/09/20/analisis-de-la-distribucion-de-las-tiendas-de-abarrotes-y-de-conveniencia-en-la-ciudad-de-mexico-y-el-estado-de-mexico/>
- Regalado, J. & Rodríguez, R. (2020). Resistencias urbanas al cambio climático: consumo crítico, agroecología y defensa del territorio en Guadalajara, Jalisco, Mexico. *Agua y Territorio*, 16, 23-34. <https://rei.iteso.mx/server/api/core/bitstreams/19cfa3be-83ad-4caf-9596-a8fb21a7f43d/content>
- Reyes-Álvarez, R., Rojas-Contreras, I., & Márquez-Molina, O., (2024). Manejo, conocimiento y utilización de los residuos sólidos orgánicos en el tianguis de Ozumba Estado de México. *Producción Agropecuaria Y Desarrollo Sostenible*, 12(1), 99–113. <https://doi.org/10.5377/payds.v12i1.17419>
- Reyes-Puente, A. L., Peña-Portilla, D. G., Alcalá-Reyes, S., Rodríguez-Bustos, L., & Núñez, J. M. (2022). Changes in Food Environment Patterns in the Metropolitan Area of the Valley of Mexico, 2010–2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), 8960. <https://doi.org/10.3390/ijerph19158960>



- Secretaría de Educación Pública - Secretaría de Salud. (2024). *ACUERDO mediante el cual se establecen los Lineamientos generales a los que deberán sujetarse la preparación, la distribución y el expendio de los alimentos y bebidas preparados, procesados y a granel, así como el fomento de los estilos de vida saludables en alimentación, dentro de toda escuela del Sistema Educativo Nacional*. Diario Oficial de la Federación. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5740005&fecha=30/09/2024#gsc.tab=0
- Secretaría de Desarrollo Económico. (2024). *Seguimiento a precios de la canasta básica 3 de noviembre de 2024*. Gobierno de la Ciudad de México. <https://www.sedeco.cdmx.gob.mx/servicios/servicio/seguiimiento-de-precios-de-la-canasta-basica>
- Solis, M., Flores, M. & Valdés, G. (2023). Los mercados tradicionales en México. Escenario futuro de resistencia al desarrollo territorial, Cuyonomics. *Investigaciones en Economía Regional*, 7(12), 65-91. <https://doi.org/10.48162/rev.42.057>
- Solis, M., Flores, M., & Neri-Suárez, M. (2024). Los mercados y tianguis en el abasto de alimentos como pilares en la soberanía alimentaria en México. *Agroalimentaria*, 30(58), 87-113. <https://doi.org/10.53766/Agroalim/2024.30.58.05>
- Solís, M., Méndez, J., Ramírez, J., Pérez, N., Regalado, J., & Hernández, J. A. (2022). De la parcela al mercado: estrategias económicas de las unidades domésticas campesinas en el mercado de Santiago Mixquitla. *Región y sociedad*, 34. doi: 10.22198/rys2022/34/1595
- Taylor, D., Bell, A., Treloar, D., Ajani, A., Alvarez, M., Hamilton, T., Velazquez, J., Nandar, P. & Fillwalk, L., Ard, K. (2024). Defying the Food Desert, Food Swamp, and Supermarket Redlining Stereotypes in Detroit: Comparing the Distribution of Food Outlets in 2013 and 2023. *Sustainability*, 16. <https://doi.org/10.3390/su16167109>
- Théodore, F., Bonvecchio, A., Lozada, A., Alvarado, R., García-Guerra, A., Villanueva Borbolla, M. & Brero, M. (2023) Challenges around Child-Feeding Practices with ‘Comida Chatarra’: A Qualitative Study to Understand the Role of Sociocultural Factors in Caregiver Feeding Decisions. *Nutrients*, 15. <https://doi.org/10.3390/nu15061317>
- Torres, F. & Rojas, A. (2018). Obesidad y salud pública en México: Transformación del patrón hegemónico de oferta-demanda de alimentos. *Revista Problemas del Desarrollo*, 193(49), 145-169. <https://doi.org/10.22201/iiec.20078951e.2018.193.63185>
- Torres, F. & Rojas, A. (2024). Alimentos ultraprocesados y comida rápida: hacia la configuración de un patrón alimentario híbrido. *Problemas del Desarrollo*, 55(217). <https://doi.org/10.22201/iiec.20078951e.2024.217.70084>
- Trejo, A. (2017). *Localización manufacturera, apertura comercial y disparidades regionales en México*. El Colegio de México. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&i->



- d=c9hdDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT5&dq=apertura+comercial+de+m%C3%A9xico+distribuci%C3%B3n+de+alimentos&ots=QunLkdZ1Jw&sig=6NNd0Yvu-dTZQ-Ne7pi0zX1_hH0#v=onepage&q&f=false
- Universidad Veracruzana. (2024). *Red de Huertos Universitarios*. Coordinación Universitaria para la Sustentabilidad. <https://www.uv.mx/cosustenta/hist/hueruni/>
- Vásquez, M. & Manzanero, G. (2021). Mercados regionales de Oaxaca como nodos bioculturales complejos. En Moctezuma, S. & Sandoval, D. *Mercados y tianguis en el siglo XXI* (pp. 241-263). Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México. https://www.academia.edu/115970814/Mercados_y_tianguis_en_el_siglo_XXI_Repensando_sus_problemas_ticas
- Vergara, G. (2021). Entorno alimentario obesogénico en la región Altos de Chiapas, México. En: Venegas, M. Amparo, D. & Ken, C. (coords.), *Políticas públicas, empleo y migración en perspectiva territorial*. (Vol. III). Edit. Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones Económicas y Asociación Mexicana de Ciencias para el Desarrollo Regional. (Colección: Recuperación transformadora de los territorios con equidad y sostenibilidad), Ciudad de México. <https://ru.iiec.unam.mx/5522/>
- Vizcarra, I. (2022). La alimentación–salud de las mujeres en el campo mexicano del siglo XXI: desafíos para la soberanía alimentaria desde una mirada decolonial feminista. *Inter Disciplina* 10(26), 61-89. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80969>
- Yang, M., Wang, H. & Qiu, F. (2019). Neighbourhood food environments revisited: When food deserts meet food swamps. *The Canadian Geographer*, 64(1) 1-20. DOI: 10.1111/cag.12570

Procesos de resistencia cultural y patrimonialización alimentaria entre los náhuatl de Zongolica, Veracruz

Processes of cultural resistance and food heritage among the nahuatl of Zongolica, Veracruz

Irene Sánchez Franco^{1*} y Yuribia Velázquez Galindo²

¹ Investigadora posdoctorante SECIHTI, Instituto de Antropología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

² Instituto de Antropología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

* Autor de correspondencia: Irene Sánchez Franco, isfranco2020@gmail.com

Palabras clave:

identidad, resistencia cultural,
patrimonio alimentario indígena

Keywords:

identity, cultural resistance,
food indigenous heritage

Resumen

El objetivo de este artículo es analizar las acciones de visibilización de la cocina tradicional de Zongolica, Veracruz, que llevan a cabo las cocineras del colectivo Ziwalcentli como procesos de resistencia cultural, orientados al reconocimiento de la cocina regional como patrimonio alimentario. La investigación de campo que sostiene esta investigación se llevó a cabo entre enero de 2024 y mayo de 2025. Se aplicó observación directa en las actividades del colectivo y entrevistas a las cocineras tradicionales que participan en él. Con base en la investigación etnográfica, se encontró que las cocineras tradicionales, al participar de estas acciones, no sólo han generado un mayor reconocimiento de sí mismas como mujeres, también han generado mayor fortaleza identitaria étnica y una mayor valoración cultural y nutricional de su alimentación, la cual ha sido sistemáticamente invisibilizada en un mercado gastronómico internacional, dedicado a una población con altos ingresos económicos.

Abstract

The objective of this article is to analyze the actions of the cooks of the Ziwalcentli collective to raise awareness of the traditional cuisine of Zongolica, Veracruz, as processes of cultural resistance aimed at recognizing the regional cuisine as a food heritage. The field research that supports this investigation was carried out between January 2024 and May 2025. Direct observation of the collective's activities and interviews with the traditional cooks participating in it were applied. Based on ethnographic research, it was found that the traditional cooks, by participating in these actions, have not only generated greater recognition of themselves as women, but have also generated greater ethnic identity strength and a greater cultural and nutritional appreciation of their food, which has been systematically made invisible in an international gastronomic market dedicated to a high-income population.

Recibido: 10 de marzo 2025

Revisado: 24 de mayo 2025

Aceptado: 04 de junio 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

La alimentación humana es más que un proceso biológico que permite la vida. Los alimentos implican asociaciones territoriales, históricas, sociales, culturales y de identificación que caracterizan a personas o colectivos. La producción y manejo de los ingredientes, los procesos culinarios y las formas de comensalidad presentan diferencias en contextos relativamente cercanos e incluso de familia en familia. Desde el ámbito de la antropología, se reconoce que las personas aprenden a comer según las reglas de su sociedad. Aquello que es definido socialmente como bueno para comer (Harris, 1997), es una producción colectiva generada a lo largo de generaciones que implica significados particulares, generalmente confirmados por la experiencia.

Mintz (2002:136-137) señala que una *cocina* o *cuisine* (cursivas nuestras) puede definirse como el conjunto de ingredientes, métodos y recetas que una colectividad de personas utiliza para producir su comida, ya sea cotidiana o festiva, siguiendo consistentemente la misma dieta y compartiendo lo que cocinan con los demás. Con base en esta definición, la cocina se circunscribe al conjunto de saberes y prácticas culinarias que, con el objetivo de preparar alimentos para el consumo, ciertas cocineras y los miembros de una particular comunidad de personas comparte, transmite y reproduce utilizando ingredientes, procesos y recetas para crear platillos que pueden ser vistos como expresión nacional, regional o étnico.

En las cocinas nacionales, regionales, locales o étnicas se operan cambios a través del tiempo, ya sea por medio de innovaciones locales o bien por la influencia de otros pueblos. Se integran nuevos ingredientes, procedimientos y formas de consumo a los modelos locales. Este dinamismo es producto de los procesos de construcción humana que mantiene, transforma o modifica sus propias creaciones de manera constante, generando nuevos platillos. Sin embargo, qué ocurre con la alimentación de origen indígena que ha sido históricamente discriminada y desvalorada como una alimentación de menor calidad desde la invasión europea.

El objetivo de este artículo es analizar las acciones de visibilización de la cocina tradicional de Zongolica, Veracruz, que llevan a cabo las cocineras del colectivo Ziwalcentli como procesos de resistencia cultural orientados al reconocimiento de la cocina regional como patrimonio alimentario. El tema es relevante en tanto que la alimentación de la región de las altas Montañas del estado de Veracruz es poco conocida y no ha sido analizada desde la perspectiva de la patrimonialización ni como ejemplo de resistencia cultural.

Los resultados que aquí se presentan se obtuvieron a través de la participación y convivencia con cocineras tradicionales de Zongolica pertenecientes al colectivo Ziwalcentli en las actividades que desarrollaron en diferentes espacios. La mayor



parte de la información fue registrada mediante la aplicación de entrevistas a personas que estuvieron de acuerdo en apoyar esta investigación. Algunas se aplicaron bajo el ardiente sol del mes de mayo o junto al calor del fuego de leña del fogón en las cocinas de humo, espacios privilegiados para cocinar y transmitir conocimientos o mientras se degustaban los alimentos que amablemente fueron ofrecidos en diferentes hogares. Cada entrevista fue realizada con el consentimiento de las personas y fueron informadas del uso que se daría a la información compartida. Las personas que apoyaron este trabajo fueron y serán siempre vistas como importantes colaboradoras en este proceso de investigación¹.

En el municipio de Zongolica, Veracruz, como en todo México, la alimentación de antaño se ha transformado a través del tiempo. Primero, en el siglo XVI, con la llegada de productos y animales domésticos de origen europeo, posteriormente con la paulatina introducción de alimentos que no son cultivados en la zona (como las hortalizas o árboles frutales no originarios de la región) y los productos industrializados; finalmente, en los años 40 del siglo pasado en adelante, mediante la integración a las dietas del consumo de ultraprocesados. Es a través de los comercios locales que estos productos se vuelven accesibles y se integran a las dietas de las familias de origen náhuatl que habitan en el municipio. A pesar de ello, se mantiene aún una base de alimentación que proviene de los cultivos de la milpa que integra al maíz, calabaza y chile, además se consume una gran cantidad de quelites como guías, hierbas, tallos, vainas, raíces y flores. A estos se suman otros productos de recolección como los hongos, que históricamente han formado parte de la gastronomía náhuatl de Zongolica.

Zongolica es uno de los 212 municipios que integran el estado de Veracruz, se encuentra en la denominada Sierra de Zongolica, integrada por 13 municipios que son: Astacinga, Atlahuilco, Magdalena, Mixtla de Altamirano, Los Reyes, San Andrés Tenejapan, Soledad Atzompa, Tehuipango, Tequila, Texhuacan, Tlaquilpa, Xoxocotla y Zongolica. La sierra tiene tres tipos de clima, el cálido, frío y el caliente. El clima de la cabecera municipal Zongolica es templado húmedo. Sus principales festividades son la fiesta del Señor del Recuerdo que inicia el 30 de abril y se termina el 15 de mayo y la celebración de San Francisco el 3 de octubre.

El municipio, en cuanto a su nivel educativo, cuenta con instalaciones donde se imparte clases desde nivel preescolar hasta Universidad. La principal actividad económica es el cultivo del café, pero con la baja del precio en la década de los noventa del siglo pasado se ha intentado cambiar por otros que, debido al clima, no han prosperado. El principal ingreso económico de las familias proviene de las

¹ Nuestro profundo agradecimiento a las maestras cocineras tradicionales, especialmente a Doña Juana Temoxtle García, Juana Mayahua Acahua y la Mtra. en Ciencias Gastronómicas Miriam Pérez Temoxtle.



remesas, producto de la migración de los lugareños a Estados Unidos de Norte América y después de los empleos como profesores, seguidos de los de la administración pública (Instituto Veracruzano de las Mujeres, 2010). De acuerdo al INEGI 2020, tiene una población de 45 028 habitantes, de los cuales 23 263 son mujeres y 21 765, hombres.

A lo largo del escrito se busca demostrar que las cocineras tradicionales, pertenecientes al colectivo Ziwalcentli, buscan visibilizar la cocina Zongoliqueña en espacios gastronómicos locales, regionales y nacionales y que, a través de estas acciones, no solo han generado un mayor reconocimiento de su ser como mujeres, también han generado mayor fortaleza identitaria étnica y una mayor valoración cultural y nutricional de su alimentación, la cual ha sido sistemáticamente invisibilizada en un mercado gastronómico internacional, dedicado a una población con altos ingresos económicos.

El escrito que presentamos está dividido en tres apartados. En el primero se aborda la relación entre alimentación e identidad recurriendo al pasado compartido de una colectividad. El segundo apartado analiza el concepto de patrimonialización para comprender el papel que este proceso juega en la integración de la organización de cocineras tradicionales del colectivo Ziwalcentli. Por último, se analizan las actividades del colectivo como esfuerzo para iniciar un proceso de patrimonialización alimentaria, en la cual los alimentos constituyen un elemento importante en los procesos de resistencia cultural y defensa de la identidad náhuatl de la región.

Alimentación, cocina e identidad

Desde siempre, los pueblos del mundo se han identificado y diferenciado por los elementos que integran su alimentación y por la forma en cómo esta se elabora. Cada pueblo busca su reproducción biológica utilizando los recursos que están a su alcance en el territorio que habitan. En este proceso gestado históricamente se han desarrollado tecnologías, artefactos y procedimientos específicos para transformar estos recursos en alimento, para intercambiarlos y/o distribuirlos de tal manera que permitan el mantenimiento de la salud.

La cocina mexicana, al estar inserta en un sistema cultural amplio, rebasa aspectos meramente gastronómicos o culinarios al vincularse con la religiosidad, rituales y tradiciones con hondas raíces históricas que siguen vigentes en la actualidad y que forman parte importante de la identidad, particularmente en poblaciones de origen indígena, como es el caso de la cocina de Zongolica. Esta cocina toma como base al maíz, el frijol, la calabaza y el chile, pero suma a estos ingredientes básicos elementos de los huertos de traspatio como de los entornos circundantes y está compuesta:



...por una matriz de antiguos conocimientos enriquecidos en diferentes etapas de mestizaje, que perviven en la actualidad no sólo en los surcos y en las milpas, en las cocinas y en las mesas [...] es un conjunto cultural que deviene eje de usos y prácticas comunitarias y familiares. La cocina mexicana es un factor de cohesión social entre todos los estratos de la población. Es uno de los más poderosos elementos de la identidad nacional (Iturriaga, 2010).

Etking y Schvarstein señalan que: “La identidad se entiende en una dimensión antropológica por estar enmarcada en la atmósfera cultural del medio social global y en una dimensión sociológica por tratarse de una construcción que emerge de las relaciones entre individuos y grupo...” (1992, citado por Rojas, 2004). La identidad es dinámica y cambiante en tanto que es construida colectivamente en contextos situados históricos, territoriales, culturales, económicos y sociales. Si bien comprende un conjunto de significaciones y representaciones que son relativamente permanentes, no es fija ni estática: “cambia, se transforma, guardando siempre un núcleo fundamental que permite el reconocimiento de sí mismo colectivo y del yo en nosotros” (Montero, 1987).

Existe una fuerte relación entre la alimentación y la identidad cultural, tanto a nivel individual como colectivo, a nivel local y nacional. Las identidades alimentarias se forman paulatinamente a través de prácticas y discursos alimenticios, y son dinámicas por naturaleza (Delgado, 2001).

La construcción de una identidad culinaria mexicana ha sido un proceso histórico enfocado en la búsqueda del reconocimiento de la comida nacional, a través de una lucha sostenida a lo largo de más de medio siglo. Para lograr que los chefs franceses la reconocieran como digna de una nación civilizada² con platillos representativos como el mole, ejemplo del mestizaje culinario, pero que dejaba de lado el rescate de lo indígena en las representaciones de la culinaria mexicana.

En el año 2010, con apoyo de académicos y de otros actores, “La cocina tradicional mexicana: cultura comunitaria, ancestral y viva. El paradigma de Michoacán” fue inscrito como parte de la lista del patrimonio cultural inmaterial debido a su originalidad, historia, permanencia y continuidad, autenticidad, diversidad e identidad. La declaratoria se dio para toda la cocina mexicana precisamente por su articulación en todos sus procesos con la vida colectiva de las localidades indígenas y sus productores originales.

Los estudiosos de los procesos de patrimonialización (Davallón, 2014; Hernández-Ramírez, 2018; Pérez-Winter, 2016), en un intento claro por desmitificar las bondades de estos procesos y dejar claro la expresión de intereses de grupos, proponen integrar como parte fundamental del análisis las relaciones de poder

² Ver el texto de José Luis Juárez López (2008) *Nacionalismo culinario. La cocina mexicana en el siglo xx*, Conaculta, México.



que se ponen en marcha en la selección de los elementos considerados patrimonio tomando siempre en consideración quién o quiénes los propone y promueve ante quién en el marco de relaciones complejas.

Como resultado de estos procesos, los elementos considerados patrimonializables pueden ser impuestos, negociados, conflictuados o disputados. Tomar en cuenta a los actores y los intereses que representan, permite analizar los conflictos que emergen y se manifiestan en: la relación entre el patrimonio y la comunidad creadora, los actores que buscan la patrimonialización, los usos, resignificaciones y apropiaciones que se ponen en marcha durante el proceso, así como la variedad de actores e intereses que participan y se ponen en tensión y, finalmente las valoraciones, usos y funciones que adquiere el bien una vez patrimonializado.

En este sentido, el reconocimiento de la cocina mexicana como patrimonio cultural inmaterial obtenido el 16 de noviembre de 2010, si bien fue una gestión de corte académico, articuló actores como empresas restauranteras y productoras de alimentos ultraprocesados con el objetivo fáctico de poner en valor la gastronomía mexicana como un recurso explotable con fines comerciales turísticos porque, en el marco internacional, el patrimonio se considera como un recurso explotable capaz de generar una rentabilidad económica a través de su explotación turística.

Espeitx (2007, citado por Hernández-Ramírez, 2018) señala que, siempre considerando como eje las ganancias que se espera obtener del recurso, el proceso de construcción del patrimonio cultural y su puesta en valor (*cursivas nuestras*) implica no solo la imposición de elementos, sino una reinterpretación del pasado, una reconstrucción histórica que puede integrar nuevos significados, usos y funciones que no dependen ya del elemento patrimonializado ni del contexto cultural del cual forma parte, sino del contexto global en que este se encuentra inserto y del tipo de valor que se le pretende otorgar.

En el caso de México, el proceso de patrimonialización de su gastronomía implica diferentes aristas de análisis. Por un lado, la generación de un discurso oficialmente legitimado sobre la comida mexicana que permitió recuperar aquello que habiendo desaparecido o estando en riesgo de desaparecer fue validado por los académicos y empresarios, como una manifestación identitaria importante. Por otro, la generación ideológica y material de una industria restaurantera de valores añadidos asentada en una lógica mercantil que acepta la patrimonialización de platillos de calidad gourmet (*cursivas nuestras*) que pueden convertirse en mercancía para cierto tipo de consumidor especializado.

El reconocimiento de la cocina mexicana por la UNESCO, desde los argumentos presentados, no permiten valorar las identidades alimentarias étnicas como parte de



sus derechos culturales ni como un bien que debe ser protegido que se encuentra articulado con el manejo ambiental y saberes ancestrales especializados, la soberanía, la seguridad alimentaria y la ética, así como con la salud física, social y ambiental.

La alimentación frente a la modernidad

En México la alimentación prehispánica se definía por el alto consumo de alimentos básicos cultivados como maíz, frijol, chile y calabaza, que se consumían en diferentes estados de maduración. Esta variedad de productos se complementaba con aquellos provenientes de los diferentes espacios ecológicos en las tierras altas y bosques: hongos y quelites, así como una gran variedad de pequeños mamíferos, insectos y reptiles que aportaban las proteínas o bien diversos peces y langostinos en poblaciones cercanas a los litorales, lagos o ríos.

La alimentación indígena en México tuvo modificaciones como la integración de nuevos ingredientes, procedimientos y modelos de consumo como consecuencia de la invasión española a partir del siglo XVI. Sin embargo, se podría decir que hubo una relativa permanencia del sistema alimentario indígena derivado de la conservación a la estructura social de los antiguos altepeme, es decir, las organizaciones productivas económicas, político, religiosas y territoriales prehispánicas que fueron reconocidas bajo el término de república de indios asignada a las poblaciones recortadas y como pueblos de indios a las poblaciones sujetas.

Fueron las Reformas Borbónicas las que pusieron en marcha un descontento colectivo al modificar las condiciones de propiedad y manejo de la tierra que permitía una relativa autonomía alimentaria a las poblaciones indígenas. Este descontento generalizado culminó en la Guerra de la Independencia. Posteriormente, las poblaciones indígenas sufrieron un paulatino despojo por parte de terratenientes que, 100 años más tarde, detonó el lema revolucionario “La tierra es de quien la trabaja”. A partir de la época posrevolucionaria se inició la marcha forzada del país hacia la modernidad, identificando a la población originaria como el “problema indígena” que impedía el paso hacia el progreso. Lo que se tradujo en agresivas campañas de blanqueamiento racial, castellanización y desindigenización. Los cambios alimentarios (Velázquez, 2019; 2021) y la educación fueron vistos como la estrategia “civilizatoria” más adecuada para transformar la vida indígena. La política del Estado Mexicano buscaba fervientemente generar una identidad frente al mundo, pero esa identidad, a pesar de que destacaba el pasado indígena representado en sus vestigios arqueológicos, no se construyó valorando a las poblaciones indígenas.

La construcción de la identidad nacional mestiza asumió a las poblaciones indígenas como parte de un pasado antiguo y obsoleto que debía ser modernizado. A



nivel gastronómico se promovieron el mole y los chiles en nogada como alimentos de alto estatus que representan la fusión culinaria del encuentro cultural y que han sido elegidos platillos importantes para la identificación de la comida mestiza. A pesar de ello, las personas que habitaban en el medio rural siguieron conservando en gran medida la alimentación tradicional. El cambio hacia una alimentación agroindustrial comienza después de la segunda guerra mundial con la generación de semillas modificadas en laboratorios y el uso de paquetes tecnológicos integrados por: semillas mejoradas, fertilizantes y pesticidas. Los primeros cultivos industriales enfocados en la producción masiva se produjeron so pretexto de acabar con el hambre y alimentar a grandes masas poblacionales.

El modelo productivo tradicional campesino, en el caso de México, se vio imposibilitado para competir con los precios de los granos de importación. Ante esta problemática, muchas familias optaron por abandonar el campo y migrar hacia las ciudades entre los años 60 y 70 del siglo pasado en busca de mayores oportunidades económicas. Las políticas públicas nacionales optaron por un plan de modernización de la agricultura campesina e introdujeron el uso de paquetes tecnológicos³ para desarticular la producción de policultivo que se realizaba de forma tradicional bajo el modelo de la milpa porque lo consideraban un modelo obsoleto. La introducción masiva de pesticidas ayudó a aminorar la pesada tarea de limpiar la maleza y redujeron las plagas, lo que apoyó a tener una mejor cosecha; sin embargo, llegó a debilitar los nutrientes propios de la tierra. A esto se le unió que las personas notaron los cambios y prefirieron sembrar las nuevas semillas dejando de lado las semillas criollas.

Aun así, en poblaciones alejadas de las ciudades y, principalmente, en zonas indígenas de difícil acceso, la milpa continuó realizándose y utilizando el modelo de tumba, roza y quema, de forma casi generalizada en estas zonas, hasta los años 90. Este sistema de siembra, con base en estudios recientes, se considera amigable con el medio ambiente y altamente productivo. Ante la pérdida del valor comercial del maíz, y como consecuencia de la firma del Tratado de Libre Comercio (TLC), se inició la siembra de las hortalizas que, inicialmente, fueron de traspatio y poco a poco aumentaron su valor comercial.

Los cultivos del tomate, chile, jitomate entre muchos otros comenzaron a intensificarse, con fines comerciales, en diversas poblaciones indígenas del país. A esos productos se le añadieron el pepino, la zanahoria, el betabel, los ejotes y las calabazas italianas, entre otras. Este proceso de incursión de nuevos elementos también cambió la alimentación. Se dejó de usar la calabaza cosechada en la milpa,

³ Actualmente se han realizado estudios sobre los efectos de los glifosatos en la salud humana y ambiental, por lo que se busca dejar de utilizarlos en los cultivos.



los tubérculos que la misma tierra producía, sin necesidad de tantos cuidados como la malanga y se empezaron a usar las papas en la comida.

Aunada a la siembra de diversos cultivos no propios de las regiones indígenas, llegaron a los rincones más alejados los alimentos procesados y refrescos embotellados que cambiaron el régimen alimentario del que las poblaciones indígenas no escaparon. Los náhuatl de Zongolica comenzaron su transformación alimentaria durante los 80 del siglo pasado cuando la producción de café fue alta. Los recursos fueron mayores y se utilizaron para comprar alimentos valorados con mayor estatus, como aquellos que aparecían en las campañas publicitarias, como los refrescos embotellados que tuvieron una gran acogida en los hogares, provocando efectos graves en el consumo de líquidos pues el agua natural, los tés, las de fruta y los atoles preparados a base de maíz comenzaron a ser desplazados.

La sistemática desvaloración de la dieta tradicional con hondas raíces ancestrales que se consumía en la zona, asociada a los entornos ecológicos, permitió que el consumo de refrescos embotellados y alimentos ultraprocesados se transformara en señal de mayor estatus social. Lo mismo ocurrió, tanto en población indígena como no indígena, se valoró enormemente la introducción de alimentos que históricamente no eran producidos en la región. En las mesas familiares se comenzaron a servir cada vez más comida con ingredientes que no se producían con anterioridad, como los provenientes de las hortalizas.

Durante el trabajo de campo fue posible observar que se continúa consumiendo de forma cotidiana en un desayuno, por ejemplo: el frijol producido en la zona, pero existe un menor consumo de huevo de rancho, como llaman al huevo producido por las gallinas criadas en casa, el cual ha sido suplantado por el huevo de granja al igual que la carne de pollo que proviene de las granjas avícolas de la cercana ciudad de Orizaba. Muchas familias han introducido el consumo de aceite industrializado con el cual fríen los alimentos.

En las comidas festivas, por ejemplo, cumpleaños o aniversarios si se prepara un pollo enchilado se acompaña con refrescos embotellados y, generalmente, se utiliza para preparar el platillo el pollo de granja. A diferencia de un ritual ceremonial, como un xochitlali en el cual se prioriza en los platillos el uso de la carne de gallina criolla y se puede acompañar con una mayor variabilidad de bebidas como café, chocolate, cervezas o refresco embotellado y pan elaborado de la región. En ambos casos se consumen tortillas compradas elaboradas a máquina con harina de maíz Maseca o Minsa en las tortillerías de la región. En las poblaciones más alejadas de la cabecera municipal y en el que las dificultades de comunicación existen, son las señoras quienes realizan el proceso de hacer las tortillas a mano, con maíz nixtamalizado.



Como podemos observar, tanto la comida cotidiana como la festiva es mixta, ha integrado profundamente elementos industrializados, por ello, a pesar de tener una base de origen ancestral articulada con los productos locales básicos, maíz, frijol, calabaza, chile, presenta grandes transformaciones producto de la modernidad alimentaria como por ejemplo, la introducción de la harina de maíz industrializada en las tortilladoras locales.

Por ello no podemos hablar ya de una comida completamente ancestral ni tampoco una comida en donde los alimentos ultraprocesados sean los únicos que se consumen. Es muy importante señalar que tanto en las poblaciones cercanas a la cabecera municipal, como esta misma, los elementos para elaborar las comidas se compran en varias fuentes: las tiendas de conveniencia, el mercado local establecido de manera permanente en el pueblo, el tianguis, que se coloca los jueves y los domingos.

De estos espacios de intercambio destacan los tianguis en donde los habitantes de diferentes localidades cercanas a la cabecera municipal acuden a vender sus productos cultivados o recolectados en los bosques, estos momentos son esperados por la población de la cabecera municipal para abastecerse de alimentos que no se encuentran en el mercado local. Especialmente se ofertan una gran variedad de quelites, hongos y flores comestibles que dependen más de la temporada. En los puestos destacan los plátanos, el maíz para cocer, distintos tipos de frijoles, frutas, bayas y tubérculos.

La alimentación de los zongoliqueños integra la carne de pollo y de puerco. Hay un menor consumo de carne de res, que tiene precios considerablemente más altos. Como se señaló anteriormente, el frijol y las tortillas de maíz hechas a mano o las elaboradas a máquina de tortillería, no pueden faltar, al igual que la salsa con chiles y una variedad de quelites y flores, las frutas silvestres y verduras compradas en las fruterías. Sin embargo, también se consumen alimentos ultraprocesados, también fritos en abundante aceite y, lo más preocupante, el exceso de consumo de bebidas gaseosas azucaradas y la integración de alimentos chatarra a la dieta cotidiana de los niños.

A pesar de todo lo que rodea la alimentación en Zongolica, existe un grupo de personas que se encuentra trabajando para que la comida tradicional a base de bayas, quelites, flores, maíz, frijol y chile se siga preservando, de eso nos ocupamos en el siguiente apartado.

El proceso de patrimonialización de la alimentación entre los náhuatl de Zongolica, Veracruz

La patrimonialización supone una práctica de inclusión y exclusión, pues es una selección de elementos que pone en relación a diversos sectores de la población: Estado, mercado y sociedad civil. Es una negociación entre valor, poder, cambio,



continuidad y propiedad. El proceso de patrimonialización culmina con el reconocimiento oficial de un bien, en este caso, inmaterial como patrimonio cultural porque posee un valor identitario particular. En los procesos de patrimonialización, Hernández-Ramírez (2018) identifica dos tipos principales: la exopatrimonialización y la endopatrimonialización. El primero se refiere a una patrimonialización externa, es decir, que se gesta y construye desde fuera del grupo creador del bien que se busca patrimonializar que pueden ser empresas turísticas, gobiernos municipales o estatales cuyo objetivo es obtener recursos que se deriven del bien patrimonializado y su promoción como forma de consumo. De forma general los creadores del bien quedan desplazados y los beneficiarios económicos del proceso son las empresas o instituciones impulsoras. El segundo proceso es la endopatrimonialización o patrimonialización interna, se refiere al proceso emprendido por los miembros del grupo creador del bien patrimonializable, con el objetivo de lograr un reconocimiento local como bien cultural y en caso de que tuviese un fin comercializable, las ganancias serían para los miembros del grupo creador del bien patrimonializado.

En el ámbito de la patrimonialización interna se espera que los bienes que se patrimonializan sean valorados y apreciados, lo que asegura su transmisión de manera consciente de generación en generación estableciendo un vínculo entre pasado, presente y futuro; entre personas, cosas y prácticas (Aguilera, 2019).

El patrimonio alimentario es un conjunto de conocimientos y tradiciones relacionadas con la conservación, transformación y consumo de alimentos, se reconoce como una expresión cultural intangible que se transmite de generación en generación y da sentido de identidad y pertenencia a las poblaciones, especialmente aquellas de origen indígena (UNESCO, 2023).

En la década de los 2000, en México un número considerable de estudiantes de origen indígena comenzaron su aventura por las instituciones universitarias para estudiar la Licenciatura en Gastronomía, reconocida por su alta cocina, especialmente para restaurantes de alto impacto. Cuando iniciaron su recorrido por las universidades, también iniciaron un proceso por el reconocimiento y valoración de los alimentos elaborados con productos de su propia localidad, asimismo por buscar aquellos ingredientes que estaban en peligro de extinción que los hacía y los hace cada vez más exóticos, reclamados y admirados por un grupo de personas que apoya este tipo alimentación.

No es casual que una chef indígena surgida en las entrañas chiapanecas sea una de las cincuenta mejores chefs del mundo. Es la primera mujer y única persona mexicana en la lista *The World's 50 Best Restaurants*. A Claudia, chef indígena sotsil, la han entrevistado una infinidad de medios de comunicación por destacar la comida indígena chiapaneca ante el mundo.



La valoración de la comida zongoliqueña inició por lo menos hace cuatro años cuando una joven de origen náhuatl terminó la Licenciatura en Gastronomía. Después de emplearse en diferentes espacios, regresó a su población de origen y comenzó la aventura por conocer e investigar de manera profunda los ingredientes y la forma en que las madres y abuelas cocinaban ciertos tipos de alimentos. Para ello la chef recorrió lugares, conoció mujeres que aún recordaban cómo y qué comida se hacían. Después siguió el reto de conseguir todos los ingredientes, una vez conseguidos, encontrar la sazón⁴ que le impregnara la peculiaridad de ser única. Una vez encontrada, ahora tocó formar un grupo de mujeres que estuvieran dispuestas para compartir sus conocimientos, sabiduría aprendida de generación en generación y ser conscientes de que es su tiempo, que es la hora de comenzar un nuevo caminar, la del compartir conocimiento. Este proceso implicó una nueva forma de revalorar el ser mujer, reconocerse a sí misma y a las demás en su modalidad de conocedoras de una tradición propia, de transmisoras, pero también del potencial creador culinario que se posee. Ante la pregunta sobre su interés en el reconocimiento de la comida Zongoliqueña respondió:

Empecé a valorar a raíz de que tuve la oportunidad de estudiar la carrera de Gastronomía. La oportunidad de conocer las comidas de otros países y dije bueno, si tenemos la cocina mexicana dentro de las cinco mejores, que ya está reconocida por la UNESCO, ¿por qué no trabajar con los ingredientes que tenemos en la montaña, que tenemos aquí en la sierra de Zongolica? Viajé a otros estados en donde estuve en hotelería, en donde conocí a chefs, quienes daban realce a la comida tradicional mexicana (Entrevista MPT, 11 mayo 2024, Zongolica, Veracruz).

En búsqueda de la ponderación de la comida tradicional de Zongolica se integró un grupo de mujeres de diversas edades llamado Ziwalcentli o Mujeres de Maíz. Este grupo inició en el 2020, primeramente, por dos personas: una joven recién egresada de la licenciatura en Gastronomía y otra egresada de la licenciatura en Comunicación, quienes comenzaron a redactar un proyecto de gastronomía para participar en los proyectos del Programa de Apoyo a las Culturas Municipales y Comunitarias (PAC-MYC). A este proyecto incluyeron cocineras de los Reyes, Atlahuilco y la cabecera municipal de Zongolica y a jóvenes profesionistas de la licenciatura en Gestión Intercultural, quienes se encargaron y encargan de la traducción de la lengua materna, el náhuatl, al español o viceversa de cada una de las recetas. Posteriormente, unos de los trabajos relevantes fue la de certificación de las señoras cocineras ante la SEP, tal certificación sería como maestras cocineras. Reconocimiento que llevaría a ser maestras tradicionales de la cocina. Con este proyecto se perseguía que las cocineras

⁴ La sazón, entendida como el momento exacto para poner cada uno de los ingredientes.



no fueran más un “objeto de decoración” para vestir eventos políticos o en lugares en donde se necesitaban, sino que sus conocimientos fueran reconocidos. El colectivo es autogestivo, no reciben ningún tipo de apoyo, lo hacen solas a partir de la venta de comidas y los productos que las mujeres trabajan, como el mole, los atoles entre otros. Las señoras son las que surten los ingredientes de la cocina.

Una vez logrado el objetivo de agrupar a un número de mujeres, el siguiente paso fue abrir una cocina en donde se rescataran los saberes ancestrales de las abuelas, tías, madres, hermanas y se comenzara a ofrecer al público local y de paso a quienes llegaran de fuera, que tuvieran aprecio por la comida local y estuvieran dispuestas a pagar el precio.

Ziwalcentli Comida Tradicional Zongoliqueña era una cocina montada en un pequeño local cuyo fin era ofertar platillos solo elaborados con ingredientes locales. Dependiendo de la temporada son los alimentos que se ofrecen. En el tiempo lluvias se ofertan platillos elaborados con quelites u hongos recolectados en las montañas. Igualmente, en el tiempo de flor de izote se elaboran platillos con esta flor acompañada de carne de puerco o pollo, huevo o flor de gato. Para beber se ofrecen aguas de flor de jamaica, guanábana, guayaba, todo lo que la naturaleza dé para consumir y cosechados por los agricultores locales o aquellos que son cultivados por ellos. Entre sus principales técnicas de preparación está el hervido, asado, tatemado y frituras; entre los principales ingredientes de los platillos está la calabaza, maíz, chile, frijol, chayote, chícharos, ejotes, papas, manzanas, moras, habas, berros, plátanos, aguacates, duraznos, camote, chilacayote, yuca, café, arroz, caña de azúcar, flores, tepejilote, entre muchos elementos más.

Este colectivo ha participado en exposiciones en diversas partes del país y del estado de Veracruz en el que se ofrecen los diversos alimentos cocinados con los ingredientes locales. Si bien es cierto que la comida que se ofrece se hace con ingredientes locales, también se fusiona con otras como la europea: la italiana o las comidas mestizas. Este arduo recorrido que no solo es cocinar, sino investigar, integrar personas, superar conflictos, encontrar caminos en el que la mayoría de las veces se cierran y toca volver a tocar otras puertas. Desde la perspectiva de la fundadora del colectivo, el participar junto a otros chefs y lograr que se presente la comida zongoliqueña en distintos foros gastronómicos es una manera de:

Seguir en resistencia y con una seguridad alimentaria. Pues significa que esas tierras, esos campos y esas técnicas se sigan realizando de la manera más orgánica, de la manera en la que nuestras ancestras nos han enseñado a realizar los abonos orgánicos. A implementar también esos platillos, esos diferentes platillos que se pueden implementar en las instituciones. En las escuelas, desde la primaria, desde la secundaria, porque es desde ahí donde siento que debemos



de impulsar, involucrar más a los niños, porque pues si vamos y les enseñamos a las personas más grandes, tal vez lo hagan, pero hay que enseñarles desde las infancias, o sea, hay que educarlos, hay que reeducarlos en eso (Entrevista MPT, 11 mayo 2024, Zongolica, Veracruz).

Es importante resaltar que, desde las instituciones, especialmente la Secretaría de Educación Pública (SEP), se ha estado implementado un apartado que es el reconocimiento de comidas locales, lo que ha hecho que la chef sea invitada por diferentes escuelas de preescolar, primaria, secundaria, preparatoria y universidad a dar pláticas acerca de la comida local, la importancia de recuperarla y mantenerla. En esas pláticas algo que se resalta mucho es que la comida es una cuestión cultural que les da identidad. En su participación en el evento “Foro sobre cultura propuesta para Veracruz 2025-2030”, celebrado el 19 de agosto del año 2024, señaló que: “la cultura debe ser valorada y potenciada como tal, no solo como algo que debe preservarse, no solo como recuerdos del pasado, sino como un futuro sostenible. La cultura es una fuente inagotable de desarrollo económico” (Mensaje de MPT en el Foro de Cultura, 21 de agosto de 2024).

Así mismo, la participación del colectivo en eventos tan importantes como la colocación de la primera piedra para la edificación del Museo Nacional de las Cocineras y Cocineros tradicionales apoya para que la comida no solo se le reconozca como un bien inmaterial, sino que vaya camino a la patrimonialización de la alimentación. Al mostrarla al mundo busca su reconocimiento y su puesta en valor, que tiene que ver como lo expuesto inicialmente con el poder, con economía y con políticas alimentarias, pero ante todo con la visibilización de la comida de las “altas montañas”, como señala la chef.

Nos gustaría destacar que la visibilización de la comida zongoliqueña y la existencia de Ziwalcentli es gracias al trabajo incansable de la joven chef que dedica su tiempo, tenacidad, conocimiento, trabajo, pero sobre todo la paciencia, su gusto, su talento, su visión y su pasión por la comida local. Aún a pesar de que se impulsa fuertemente el reconocimiento de la comida, existen personas que no valoran, al respecto señalan:

Mire lo local, la mayoría, pues muy bien, ¡qué bueno que se está enalteciendo todo esto el conocimiento de las cocineras! Y, pero pues sí hay como esa minoría en donde también, pues crítica, qué porque de que esta alimentación o casi, fíjese que es como nada más apoyar de palabra, pero no apoyar en decir voy a consumirlo, bueno, pues si se prepara esto voy a probarlo, voy a no tanto hacer el gasto, pero procurar de comer estos ingredientes, ¿no? Porque pues la realidad es que ya aquí en Zongolica ha llegado mucho la comida rápida, la fast food, (cursivas nuestras) que ya las hamburguesas, que ya las alitas, pues entonces veo que eso es lo que más se vende (Entrevista de MPT 21 de mayo de 2024).



Las señoras que pertenecen al colectivo han sido objeto de agresiones porque a pesar de que pertenecen a él, algunas continúan vendiendo sus productos en las calles:

pero hay mucha envidia dentro de esas comunidades y créanme que también ahorita como colectivo, en nuestra propia sociedad y con nuestra gente, hay mucha envidia. A una compañera del colectivo que también es vendedora ambulante hasta le han querido tirar su canasta (Entrevista MPT, 11 mayo 2024, Zongolica, Veracruz).

La participación de las cocineras en eventos como la exposición de comida veracruzana en el hotel Jalapa o en la Cámara de diputados o diferentes eventos a las que son invitadas, la comida tradicional zongoliqueña es expuesta, valorada y pagada por las personas quienes asisten a estos eventos. El valor de la participación en estos eventos es señalada por la fundadora:

Una de las mejores ganancias es que la comida tradicional de Zongolica se le reconoce en diferentes espacios y ámbitos más allá de la cabecera municipal, una identidad propia desde la alimentación y ante todo “resistir como cultura a través de la alimentación” (Entrevista MPT, 11 mayo 2024, Zongolica, Veracruz).

Los esfuerzos porque la comida tradicional zongoliqueña sea valorada y colocada en el mercado en el que grupo minoritario de personas la compra-consume no es suficiente y varias señoras que pertenecen al colectivo tienen que buscar otras formas de ofrecerla dentro del pueblo, por lo que muchas veces son criticadas.

Consideraciones finales

La comida, al ser revalorada desde una perspectiva comercial, es decir, al ser puesta en valor, se transforma en un bien comercializable enfocado a un público minoritario fuereño, generalmente turistas nacionales o internacionales que, por los altos costos, lo vuelve inaccesible para las personas que tienen un nivel económico bajo. Generalmente estos productos se ofrecen en grandes restaurantes.

La comida tradicional de origen indígena, por su parte, ha sido considerada de bajo estatus en relación con la comida “moderna”. La valoración que tuvo la comida zongoliqueña pasó por un reconocimiento y empoderamiento de las propias mujeres del colectivo como conocedoras, transmisoras y recreadoras de una tradición culinaria propia, de una forma particular de cocinar que vale la pena conservar para las nuevas generaciones.

La comida que el colectivo Ziwalcentli busca promocionar a través de los foros regionales y nacionales es valorada por las cocineras no solo por su sabor inigua-



lable, sino por su potencial altamente nutritivo y saludable como comida libre de pesticidas e insecticidas que son dañinos a la salud. En este sentido, afirmamos que las acciones del colectivo pueden ser vistas como una patrimonialización interna, enfocada al reconocimiento del valor de lo propio, pero al mismo tiempo una resistencia cultural que busca hacer visible la potencia viva de las comunidades que se expresan a través de los colectivos de cocineras y cocineros tradicionales. Hacen escuchar sus voces para hacer presente ante la continua expropiación de sus saberes, que ellos son los creadores y por tanto deben ser los gestores del legado cultural alimentario de sus ancestros.

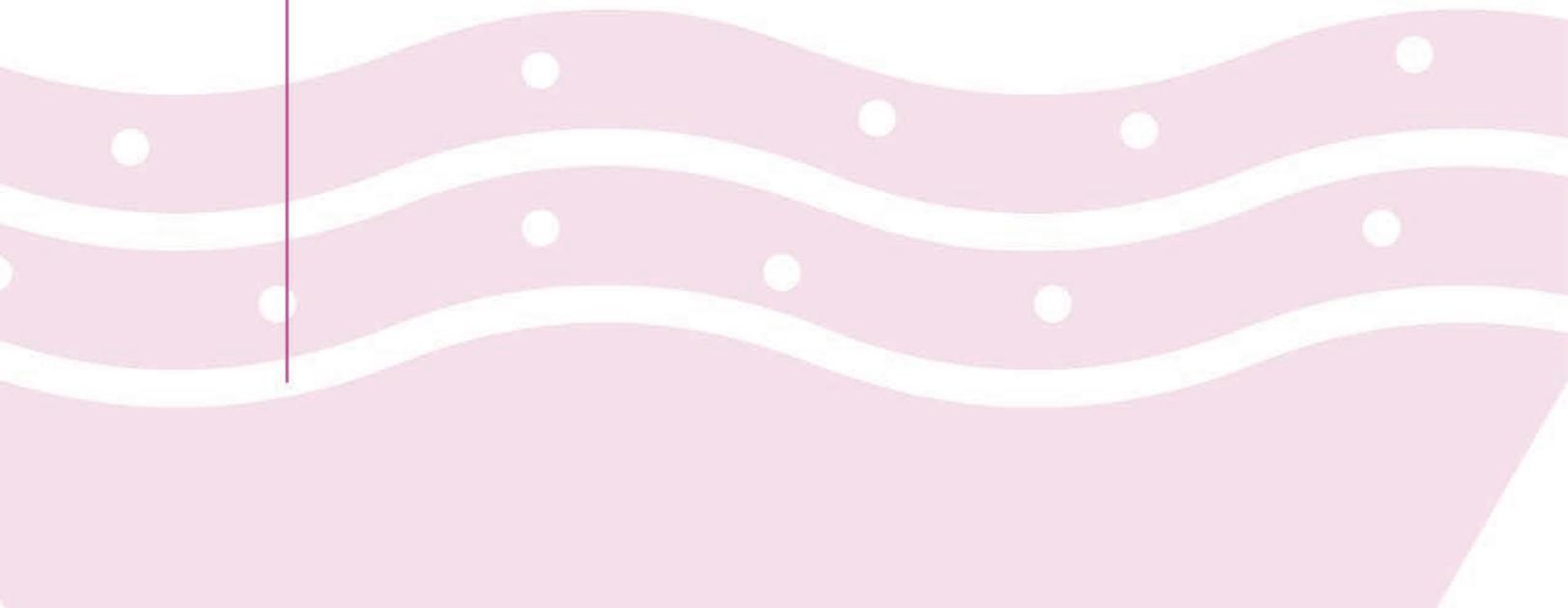
Si bien es cierto que existe un grupo de personas trabajando para el reconocimiento de una comida con gran sabor y altamente nutritiva, existe otro, especialmente personas jóvenes, que no alcanza a dimensionar lo dañina que puede ser la comida rápida como las hamburguesas, las pizzas, los refrescos embotellados, las diferentes frituras empaquetadas, las palomitas para microondas, las sopas instantáneas, en fin una diversidad de comida ultraprocesada, que rápidamente desplaza a la comida elaborada localmente. Los ingredientes que usan en la comida zongoliqueña se encuentran en la región. Lo que lo hace diferentes entre los diversos municipios de las altas montañas es la forma en que los cocinan y eso es lo que los identifica, aunado a otros elementos que permiten identificar a la población. El trabajo realizado por el colectivo busca el reconocimiento de la comida zongoliqueña como única, que da identidad al pueblo a la región y pone en alto el nombre de Veracruz desde los pueblos indígenas.

Referencias

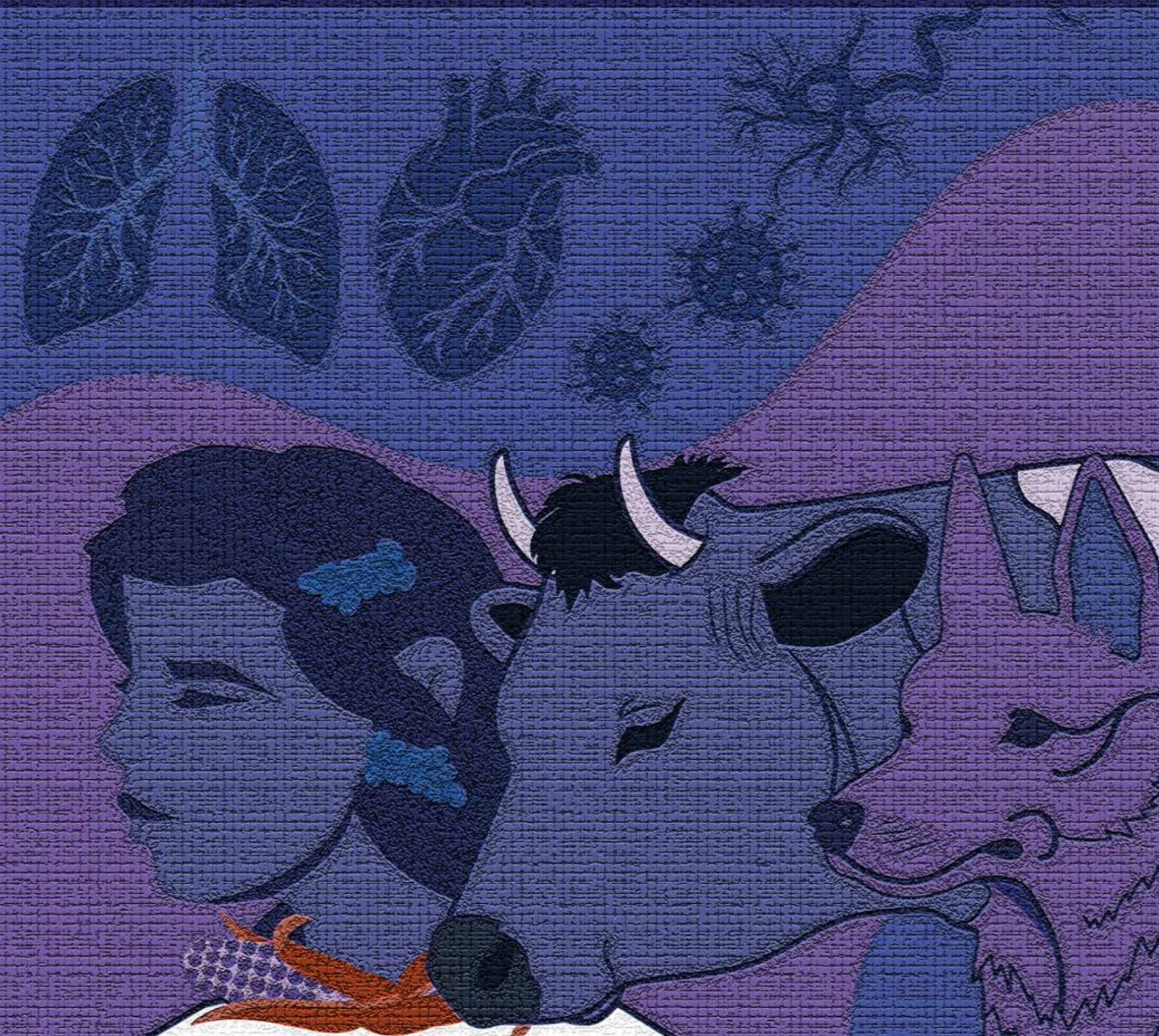
- Abu-Shams, L. (2008). La alimentación como signo de identidad cultural entre los inmigrantes marroquíes. *BIBLID*, 30, 177-193. Recuperado de <https://core.ac.uk/reader/11502898>.
- Aguilera Bornand, I. M.. (2019). Patrimonialización de la alimentación, producción de un pueblo: La antigüedad como patrimonio mapuche. *Sophia Austral*, (23), 107-128. <https://dx.doi.org/10.4067/S0719-56052019000100107>.
- Davallon, J. (2014). El juego de la patrimonialización. En X. Roigé, J. Frigolé, & C. del Mármol (eds.), *Construyendo el patrimonio cultural y natural* (pp. 47-76). Germania. https://www.researchgate.net/publication/279804514_Construyendo_el_patrimonio_cultural_y_natural_Pa.
- DelgadoSalazar, R., (2001). Comida y cultura: identidad y significado en el mundo Contemporáneo. *Estudios de Asia y África*, XXXVI(1), 83-108. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/586/58636104.pdf>.

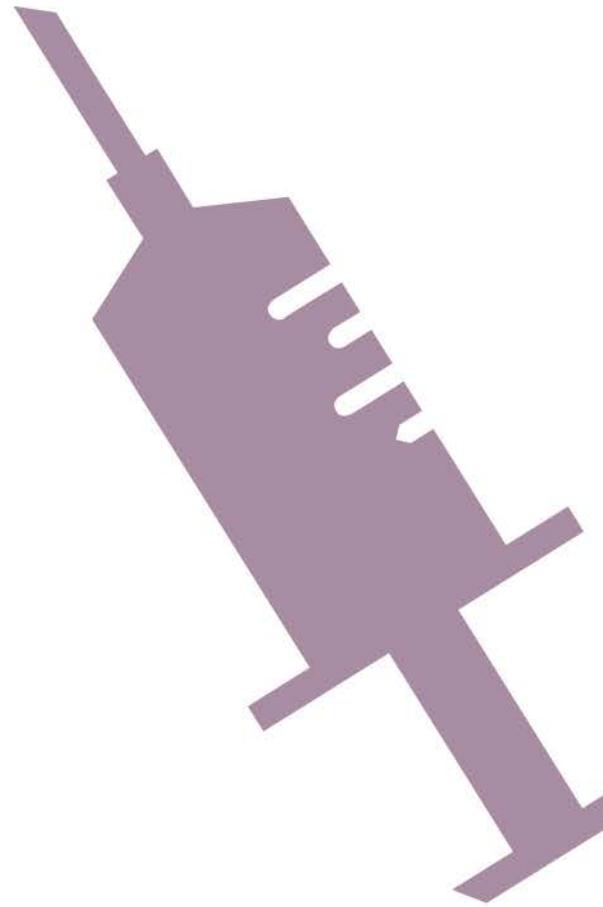
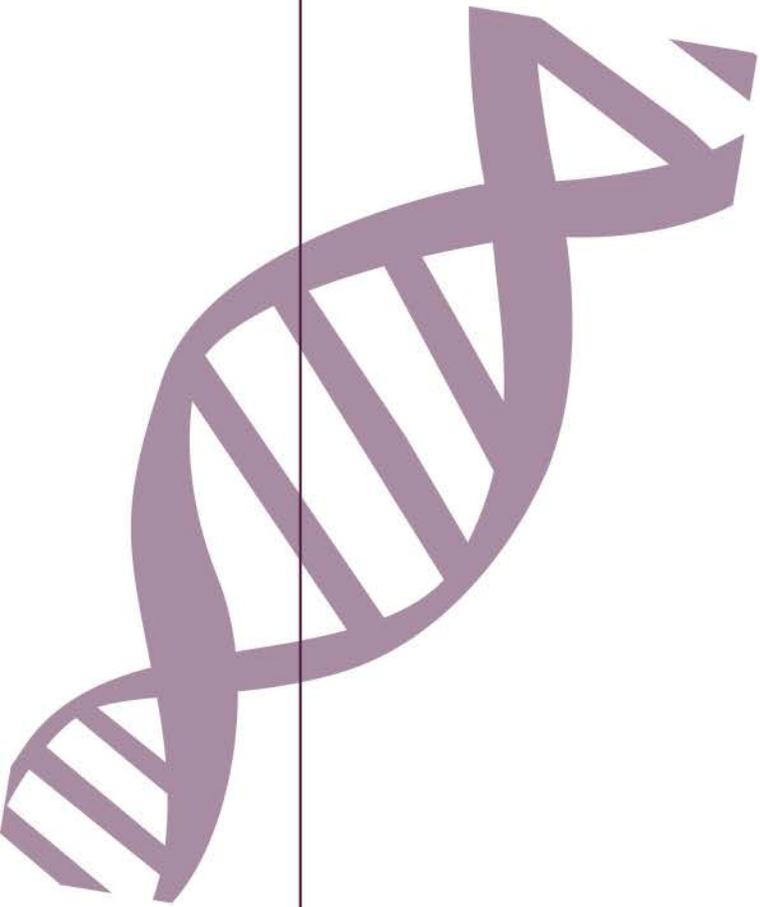


- Espeitx, E. (2007). Los espacios turísticos del patrimonio alimentario. En J. Tresserras & F. Xavier Medina (coords.). *Patrimonio gastronómico y turismo cultural en el Mediterráneo* (pp. 153-174). Universitat de Barcelona; Institut Europeu de la Mediterrània.
- Etkin, J. & Schvarstein, L. (1992). *La identidad de las organizaciones*. Paidós.
- Harris, M. (1997). *Bueno para comer*. Ediciones Alianza.
- Hernández-Ramírez, J. (2018). Cuando la alimentación se convierte en gastronomía. Procesos de activación patrimonial de tradiciones alimentarias. *Cultura-hombre-sociedad*, 28(1), 154-176. <https://dx.doi.org/10.7770/0719-2789.2018.cuhso.01.a01>.
- Iturriaga, J. N. (2010). La identidad alimentaria mexicana como fenómeno cultural. Archipiélago. *Revista Cultural De Nuestra América*, 14(56). Recuperado a partir de <https://revistas.unam.mx/index.php/archipelago/article/view/19941>.
- Juárez López, J. L. (2008). *Nacionalismo culinario. La cocina mexicana en el siglo XX*. Conaculta.
- Mintz, S. W. (2003). *Sabor a comida, sabor a libertad. Incursiones en la comida, la cultura y el pasado*. CIESAS; Ediciones de la Reina Roja.
- Montero, M. (1987). *Ideología, alineación e identidad nacional*. UCV.
- Narayan, K. (1993). How Native Is a “Native” Anthropologist? In *American Anthropologist*? *American*, 95, 671-686. <https://doi.org/10.1525/aa.1993.95.3.02a00070>
- Pérez-Winter, C. (2016). *Patrimonio y procesos de patrimonialización en dos “pueblos” de la provincia de Buenos Aires (Argentina)* [tesis de doctorado, Universidad de Buenos Aires]. Repositorio institucional UBA. https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/114252/CONICET_Digital_Nro.282e1311-b2eb-4419-92f2-0c490f934cb0_A.pdf;jsessionid=465A32D9369B32163BF09C9AF2C9DD-BF?sequence=2
- Rojasde Rojas, M., (2004). Identidad y cultura. *Educere*, 8(27), 489-496. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/356/35602707.pdf>
- Velázquez Galindo, Y. & Peralta, G. (2019). Alimentación tradicional indígena y nutrición. Un estudio de caso. *Mirada Antropológica*, 14, 101-118. <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/mirant/article/view/307>.
- Velázquez Galindo, Y. (2021). La comida de pobre. Relaciones de poder, memoria, emociones y cambio alimentario. *Contribuciones desde Coatepec*, 34, 26-42. Recuperado de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28164959004>.



AVANCES DE LA BIOTECNOLOGÍA MÉDICA Y FARMACÉUTICA EN SALUD HUMANA Y ANIMAL





De la Geomedicina al Paisaje Epidemiológico: caso COVID-19 en México

From Geomedicine to the Epidemiological Landscape: COVID-19 in Mexico

Luis Alberto Olvera-Vargas^{1*}, Alba Adriana Vallejo Cardona², y Yair Romero-Romero¹

¹ Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) comisionado al Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ). Av. Normalistas 800 Colinas de La Normal, Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44270.

² Área de Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Diseño y Tecnología del Estado de Jalisco (BMF-CIATEJ). Av. Normalistas 800 Colinas de La Normal, Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44270.

* Autor de correspondencia: Luis Alberto Olvera-Vargas, lolvera@ciatej.mx

Palabras clave:

COVID-19, geotecnologías, pandemia, territorio, salud

Keywords:

COVID-19, geotechnologies, pandemic, territory, health

Resumen

La COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, se detectó en diciembre del 2019 en la provincia de Wuhan, al oriente de China. Fue responsable de más de 35 millones de muertes en el mundo y más de 2,000 millones de personas se enfermaron. En México, el primer caso fue el 21 de febrero de 2020 y a cinco años del primer reporte, la enfermedad dejó cientos de miles de fallecidos en el país. La COVID-19 tuvo una carga espacial muy importante, ya que es una enfermedad infecciosa con alta contagiosidad, además de tener una etapa asintomática muy significativa. Se realizó un análisis del paisaje epidemiológico de transmisión y propagación con métodos geográficos a nivel nacional. Los resultados muestran que la propagación de la COVID-19 estuvo relacionada con la movilidad de la población que, a pesar del distanciamiento social, en todos los municipios de México se reportaron casos.

Abstract

COVID-19, disease caused by the SARS-CoV-2 virus, was detected in December 2019 in Wuhan Province, eastern China. It was responsible for more than 35 million deaths worldwide and more than 2 billion people became ill. In Mexico, the first case was reported on February 21, 2020, and five years after the first report, the disease had left hundreds of thousands of deaths in the country. COVID-19 had a very significant spatial burden, as it is a highly contagious infectious disease, in addition to having a significant asymptomatic phase. An analysis of the epidemiological landscape of transmission and spread was conducted using geographic methods at the national level. The results show that the spread of COVID-19 was related to population mobility, which, despite social distancing, resulted in cases being reported in all municipalities in Mexico.

Recibido: 24 de marzo 2025

Revisado: 06 de mayo 2025

Aceptado: 06 de junio 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

El 31 de diciembre de 2019 se informó a la oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China de varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei al oriente de China. Estas detecciones hicieron que el gobierno chino realizara investigaciones etiológicas para identificar la causa de esta neumonía atípica. La sintomatología se manifestaba por fiebre, tos y disnea; sin embargo, las radiologías de tórax presentaban un patrón de opacidades pulmonares bilaterales diferentes a la de una neumonía común (Zapatero Gavira A., & Barba Martín R, 2023; Adarve Castro et al., 2021). El 3 de enero de 2020 se cuantificaron 44 pacientes con la misma sintomatología, algunos de ellos eran comerciantes o vendedores del mercado de marisco de Huanan, indicando que podría existir un vínculo con la exposición a animales (World Health Organization [WHO], 2020). A esta neumonía atípica la OMS la nombró como coronavirus de 2019 (2019-nCoV), y el 11 de febrero la OMS y el Comité Internacional de Taxonomía de Virus identificó al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) como el causante de la enfermedad, la cual finalmente se denominó como COVID-19 (Sun et al., 2020; Gorbalenya et al., 2020).

Desde los primeros casos hasta la primera quincena de enero, la COVID-19 solo se reportaba en algunas provincias de China. Fue el 13 de enero de 2020 cuando se reportó el primer caso en Tailandia, tres días después se reportó en Japón y el 21 de enero se detectaron los primeros casos en República de Corea, Taiwan y Estados Unidos (Seattle); todos los casos fueron importados de Wuhan. El 30 de enero, cuando el virus se reportaba en 8 234 personas de 22 países, la OMS decidió catalogar a la COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional (Dong et al., 2020; GitHub, 2020; WHO, 2020). En los meses subsiguientes, el virus se propagó extensamente por el mundo. En febrero, la COVID-19 se reportaba en 62 países con 86 000 contagios, 93% de los casos en China, 1.3% en Europa y 0.1% en la región de las Américas; en marzo del 2020 ya se reportaba en 180 países con 872 000 contagios, 56 % en Europa, 21.7% en América y 21.3% en Asia y Oceanía. En abril se acumulaban 3.2 millones de personas contagiadas en 187 países, para mayo había 6.1 millones de casos en 188 países, junio con 10.4 millones de personas y julio con 17.5 millones de contagios por la COVID-19 (Figura 1). En el mes de septiembre de 2020 se llegó hasta los 23.6 millones de casos (Dong et al., 2020; GitHub, 2020).

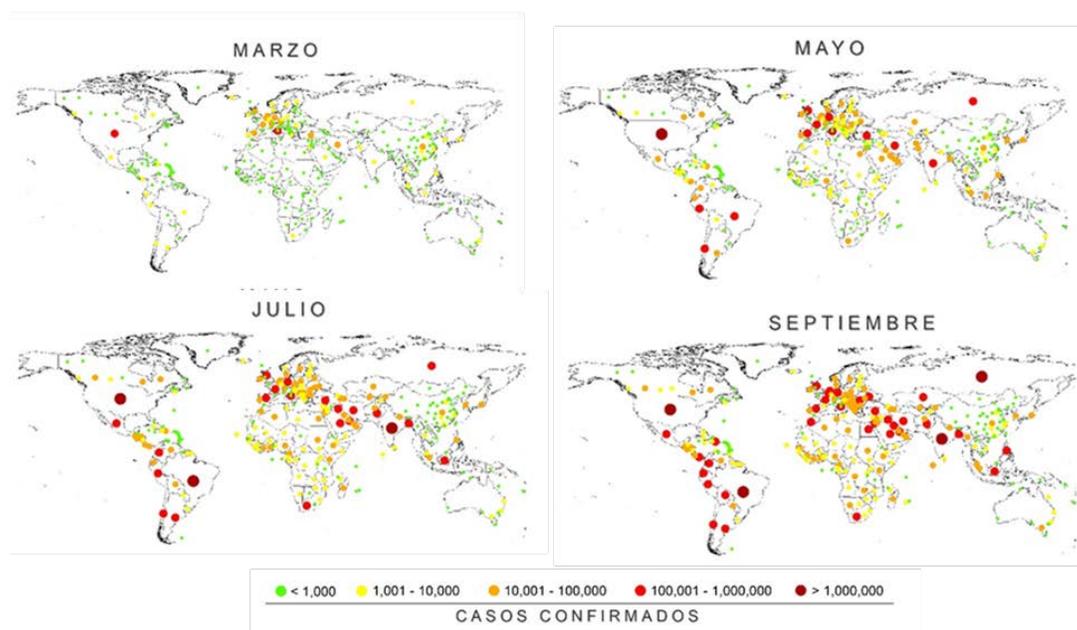


Figura 1. Avance mundial de la COVID-19 en 2020
Fuente: Dong et al., 2020; GitHub, 2020

En el caso de las defunciones, el escenario fue similar, variando por regiones y fechas. Al inicio de la pandemia, algunas ciudades de China y particularmente Hubei, fueron los lugares en donde se concentraron las muertes por la COVID-19. La primera muerte por la enfermedad fuera de China ocurrió en Filipinas el 2 de febrero de 2020, seguido de Japón el 13 y Francia el día 15 de ese mismo mes. Las muertes por la COVID-19 se dispararon a mitades del mes de marzo de 2020 en algunos países de Europa, como Italia, Francia, España y Reino Unido, en donde en lapsos de semanas, se rebasaron las 20 y 30 mil muertes. Estados Unidos comenzó a registrar fallecimientos de forma exponencial en el mes de abril de 2020, pasando de 7 000 a 67 000 muertes en un mes. Otros países de la región de las Américas comenzaron a tener incrementos importantes en el número de fallecidos a mitades de 2020, especialmente Brasil y México (Dong et al., 2020; GitHub, 2020).

En México, los primeros registros de la enfermedad de la COVID-19 se dieron el día 28 de febrero de 2020, tres personas procedentes de Italia, dos de ellas con residencia en la Ciudad de México y una de Culiacán, Sinaloa (Secretaría de Salud [SALUD], 2020). A partir de ese momento se intensificaron las acciones de búsqueda intencionada de casos sospechosos en todo el país, y particularmente de las personas que tuvieron contacto directo con los infectados. Al inicio la enfermedad permaneció con tasas de reproducción bajas, ya que un mes después de la primera detección se reportaban 585 personas infectadas; sin embargo, la distribución de las personas



contagiadas estaba extendida en todos los estados del país, específicamente en 269 municipios, coincidiendo en su mayoría con capitales de estado o ciudades de más de 10 000 habitantes. En abril, la cifra de contagios se elevó a 28 000 casos, repartidos en 977 municipios, y en donde el 14.5% eran sitios con menos de 10 000 habitantes. Por otra parte, el 23 % de los casos se concentraban en áreas metropolitanas, como la Zona Metropolitana de la Ciudad de México, Monterrey y Guadalajara. Casi al concluir el mes de mayo de 2020, el número de casos rebasaba las 100 000 detecciones y que se extendían en 1 563 municipios, registrándose en localidades menores de los mil habitantes. En el mes de junio, los casos de la COVID-19 casi se triplicaron, llegando a finales de mes a registrarse los 265 000 casos, extendidos en 1 929 municipios, y concentrándose cerca del 50% de los casos en ciudades mayores a los 100 000 habitantes. A principios de noviembre el registro de personas confirmadas con COVID-19 fue de 938 000, las cuales se distribuían en 2 247 municipios de los 2 458 que existen, con 347 000 personas sospechosas y 26 000 casos activos registrados y confirmados (Figura 2). Del total de municipios con reportes al 4 de noviembre de 2020 de casos de SARS-CoV-2 la COVID-19, el 0.8% tienen tenían un caso por municipio, el 31% reportaba menos de 10 casos por municipio y 18 municipios registraban más de 10 000 contagios en su territorio municipal (COVID-19MX, 2020).

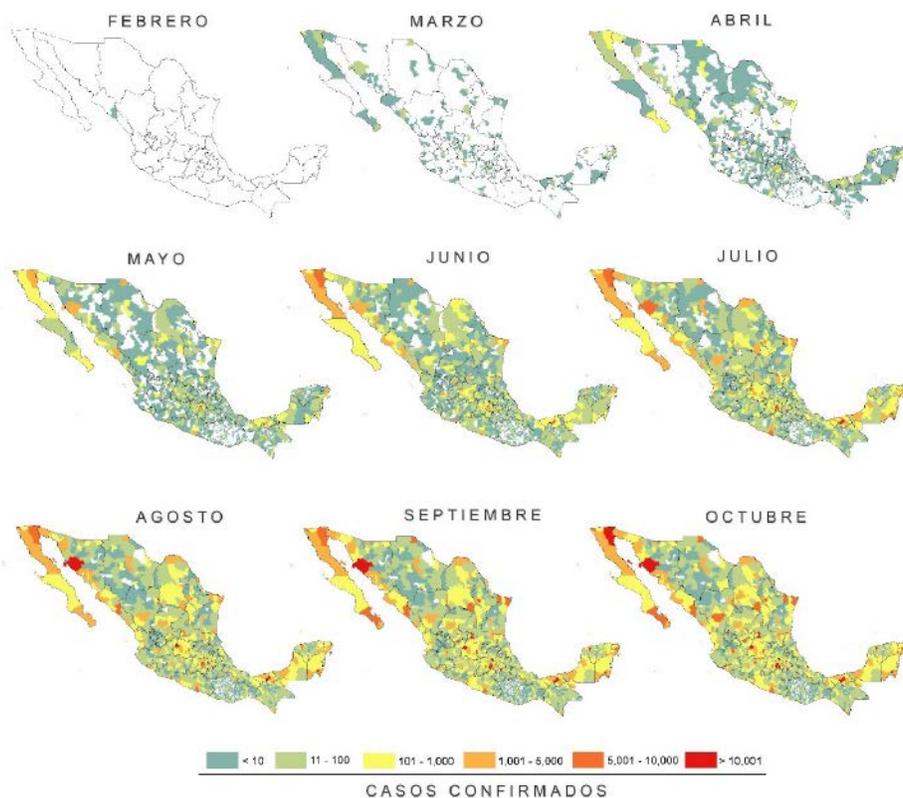


Figura 2. Casos confirmados de COVID-19 por municipio y mes
Fuente: Salud, 2020



Según datos del tablero general Covid-19 México (Gobierno de México, s.f.), la primera defunción se registró el 3 de marzo de 2020 en la alcaldía de Álvaro Obregón en la Ciudad de México. Por otro lado, los datos abiertos de la Dirección General de Epidemiología y los informes técnicos diarios señalan que las primeras defunciones por la COVID-19 se reportaron entre el 18 y 19 de marzo; una persona del sexo masculino, con residencia en Gómez Palacio, Durango, de 74 años de edad, el cual fue intubado y falleció por complicaciones asociadas a neumonía e hipertensión; la otra persona se trató de un hombre de 42 años, con residencia en el municipio de La Paz, Estado de México, el cual falleció por la COVID-19 debido a complicaciones de neumonía, diabetes y obesidad (SALUD, 2020). Al término del mes de marzo, se reportaban 86 fallecimientos en 53 municipios, siendo Álvaro Obregón (CDMX) y Culiacán (Sinaloa) los que reportaron el mayor número de defunciones. En el mes de abril, se incrementó el número de fallecidos por la COVID-19 a 3776 personas, distribuidas en 444 municipios de todos los estados del país. En junio, se acumulaban más de 34 000 fallecimientos por la enfermedad y se extendía a 1342 municipios y las alcaldías de Gustavo A. Madero e Iztapalapa se reportaban más de 1000 defunciones. Dos meses después, se acumulaban 37 000 defunciones más, para llegar a la cuenta de 72 206 muertes por la COVID-19, los cuales se reportaban en 1734 municipios, 10 de ellos con más de mil casos y la ciudad de Puebla con el récord de muertes por municipio con más de 2 000 reportes. Para el último día de octubre se acumulaban poco más de 93 000 fallecimientos, repartidos en 1843 municipios del país, donde el 30% de las muertes registradas sucedió en 19 municipios, todos ellos correspondientes a grandes centros urbanos (SALUD, 2020).

Paisaje epidemiológico

Desde el pequeño brote registrado en un mercado de animales vivos en la ciudad de Wuhan, China, hasta una pandemia mundial que afectó a todos los países del mundo, la enfermedad del COVID-19 y el virus SARS-CoV2 que la causa, afectaron y siguen afectando a todos los sistemas de salud del mundo. La capacidad de contagio generó que una de las principales medidas de mitigación fuera el distanciamiento social, el cual fue eficiente en términos de detener la propagación exponencial del virus. Sin embargo, tuvo un alto costo y las consecuencias se dieron en todas las esferas de la vida social, económica, cultural y ambiental (Páez et al., 2020; Fernandes, 2020).

Es así como elementos asociados a la enfermedad, su transmisión, contención y sus consecuencias, y en donde conceptos como movilización, dispersión y distanciamiento indican que la enfermedad tiene una alta carga de factores espaciales, por



lo que su abordaje debe ser desde la perspectiva geográfica. En este sentido, existen áreas de la geografía que abordan temas de salud pública y epidemiología con metodologías de análisis espacial, como lo es la Geomedicina, cuyo abordaje es holístico, tratando de relacionar los sistemas culturales y naturales complejos (Meade, 2014). Utiliza libremente hechos, conceptos, teorías y técnicas de ciencias como sociales, físicas y biológicas, que acercan al estudio de la salud y las enfermedades a través de sus propias perspectivas, pero con el enfoque técnico-metodológico del análisis espacial. Su objeto se centra en el estudio del lugar, la salud y el bienestar, con bases teóricas tanto de la ecología humana y cultural, es decir, está relacionada con formas del comportamiento humano, con su cultura y los contextos socioeconómicos que interactúan con las condiciones ambientales para producir o prevenir enfermedades en personas vulnerables (Páez et al., 2020; Harbert et al., 2020). Esto constituye la evolución causal, la calidad de vida de la población, su estado nutricional, las condiciones ambientales en donde se desarrolla; son componentes importantes para comprender los procesos de las enfermedades, . al Al igual que el entendimiento de la propia enfermedad, se debe entender como un proceso geográfico, ya que, por lo que su estudio se debe enfocar en la interacción naturaleza-sociedad. También aborda la vulnerabilidad social, que incluyen aspectos de (riqueza y pobreza,; espacios de la desigualdad y/o espacios de la exclusión, así como) y el nivel de exposición al virus SARS-CoV-2/COVID-19, en donde los espacios se construyen y suceden los padecimientos y enfermedades de la sociedad y las comunidades (Meade, 2014).

Por otro lado, el análisis del “paisaje” ha traído una mayor conciencia de la intersección de las fuerzas culturales y estructurales en experiencias espaciales de la asistencia sanitaria y la promoción de la salud (Meade y Emch, 2010). El Paisaje Epidemiológico que distingue a un lugar es una expresión compleja de factores físicos, bióticos y procesos culturales y se deben determinar los patrones de comportamiento y analizar esta distribución dentro de la complejidad de información, por lo general, se puede determinar que qué enfermedad puede ocurrir (Cromley y McLafferty, 2012). Esto es cierto a todas las escalas, desde la microecología de una casa y su patio trasero, hasta las rutas migratorias transcontinentales de las aves y los virus que podrían diseminar. A medida que la población mundial crece y cambia la economía global, los paisajes se están alterando de manera que aumentan el riesgo de enfermedad o mejoran la protección de estas.

Las llamadas geotecnologías, como los Sistemas de Información Geográfica, GPS y Teledetección, son tecnologías que ayudan a entender el paisaje epidemiológico, su distribución, patrones de comportamiento, dispersión y difusión, a través de tres estructuras metodológicas básicas: a) el modelado ecobiogeográfico, b) el modelado



antrópico y c) el monitoreo en tiempo real multivariable (Leszczynski & Wilson, 2013). En el ámbito de la salud pública, existen ejemplos fehacientes, como la realizada por la Universidad Johns Hopkins, en donde el uso de la geografía y del paisaje epidemiológico son una forma de análisis. Así mismo, a través del uso de tecnologías de la información geográfica se logra obtener gran cantidad de información tanto espacial como la asociada a los cambios en el tiempo o a los impactos del humano sobre algunos sistemas ecológicos y se puede analizar los elementos epidemiológicos asociados a la persistencia de las enfermedades en determinadas áreas geográficas. El uso de geotecnologías y la combinación de variables *in situ* pueden predecir la incidencia de una enfermedad (Meade & Emch, 2010). Existen algunos estudios que muestran la importancia del uso de geotecnologías en el diagnóstico, análisis y modelado de la enfermedad de la COVID-19, desde priorizaciones de intervención (Gong et al., 2020), modelos espaciotemporales (Páez et al., 2020; Harbert et al., 2020), modelos climáticos (Araujo y Naimi, 2020), modelos antrópicos (Singh y Adhikari, 2020) y uso de sensores remotos (Gowhar et al., 2020) aplicados al reconocimiento de características espaciales asociadas a la COVID-19. La generalización científica de los estudios del territorio constituye una tarea de primer orden que posibilita evaluar integralmente el potencial de recursos de un espacio dado.

Materiales y Métodos

Para determinar el paisaje epidemiológico que se registró durante el primer año de la pandemia de la COVID-19, se realizaron análisis sobre tres aspectos: el impacto al medio ambiente, la movilización y distanciamiento social en espacios urbanos y la movilización y expansión de contagios por el traslado de personas de espacios urbanos a rurales. Para el primer aspecto se utilizaron datos registrados a partir de insumos satelitales del servicio web TEMIS (Tropospheric Emission Monitoring Internet Service), que mostraba las emisiones troposféricas de las áreas continentales y registran diversos contaminantes del aire como Dióxido de nitrógeno (NO_2), Monóxido de carbono (CO), Formaldehídos (CH_2O), entre otros. En este caso, se utilizó información promedio mensual de 5 diferentes meses en el área que abarca México, en un año previo a la pandemia (2019) y durante el primer año de la pandemia (2020). Estas imágenes llevaron registros de las emisiones por día y solo se utilizó el dato de NO_2 .

Para la parte de movilización en espacios urbanos se utilizaron datos recopilados por la compañía de Apple sobre uso y movilización de personas durante los primeros años de la pandemia. Estas bases de datos recopilan información de movimiento de usuarios, generados por el uso normal o estacional de los servidores de mapas de Apple,



para de esa forma brindar un escenario de la tendencia de movilidad, ya sea por medio de vehículo particular, transporte público o caminando¹. La información fue ordenada y presentada a través de gráficos. También, se usó información proporcionada por Google; se analizó la movilidad local de las personas en el país, ya que, por medio del historial de ubicaciones, se monitoreó la cantidad de visitas a lugares como supermercados, parques, farmacias, entre otros. A pesar de la poca precisión en los datos (generada por las condiciones de privacidad), se puede dar una idea de los resultados generados por las acciones sanitarias, particularmente el distanciamiento social.²

Para modelar el traslado de personas entre espacios urbano-rurales, se utilizó la base de datos de la Comisión Nacional de Población, 2020, para el grado de marginación por municipio, así como los datos del Censo de Población y Vivienda de 2010. La clasificación se basó en la diseñada por el propio INEGI que indica que una localidad es considerada rural cuando tiene menos de 2 500 habitantes y, urbana cuando ese número es superior; en lo urbano también se consideran si son ciudades chicas, medianas o grandes. Para la asociación con los casos registrados por día y municipio, se utilizaron los datos de la Secretaría de Salud.

Resultados y Discusión

Una de las acciones adoptadas por muchos países para dar respuesta a la pandemia de la COVID-19 es fue el distanciamiento social que, combinados con otras medidas de higiene, son los métodos de control más eficientes mientras se desarrollaba una vacuna o un tratamiento farmacológico. Bajo este contexto, los factores sociales de convivencia cambiaron radicalmente de un día para otro, trayendo como consecuencia cambios en todos los modelos sociales, económicos, políticos y hasta ambientales. Sin embargo, esta medida de distanciamiento social tiene una efectividad y comportamiento diverso, y dependen dependía del espacio en donde se desarrolle desarrollaba y de los hábitos sociales que contenía. En algunos países, esta medida se considera consideró agresiva o percibida como excesivamente invasiva en cuanto a derechos humanos se trate, por ello los gobiernos derogaron impulsaron a que la población participara voluntariamente y sigan siguieran las reglas de distanciamiento social (Pedersen y Favero, 2020). También estuvo la contraparte, en donde los gobiernos enmarcaron a la COVID-19 como un problema de salud pública, en donde el principal factor es era evitar que un número mayor de personas, sobre todo las más vulnerables, se infecten infectaran de la enfermedad, y paralelamente asocian esta medida a la así evitar una posible saturación de servicios médicos (Chen et al., 2020).

¹ Esta información estaba disponible en <https://covid19.apple.com/mobility>.

² Dichos datos se encontraban registrados en el siguiente link: <https://www.google.com/covid19/mobility/?hl=es>

En este sentido, las restricciones impuestas por el la COVID-19 cambiaron los patrones de actividades diarias, entre ellas, algunas que impactaron temporalmente el medio ambiente. Las emisiones de gases de efecto invernadero disminuyeron y la calidad del aire en muchas ciudades mejoraron durante el confinamiento. Estos modelos han llevado un registro de las emisiones por día, donde se ha mostrado-mostró que, a comparación de otros años, la cantidad de emisiones se redujeron hasta en un 45% en estos compuestos en algunos países. Para México, por ejemplo, se redujeron las emisiones hasta un 25% de NO_2 respecto al 2019, en las grandes metrópolis: Ciudad de México, Zona Metropolitana de Guadalajara, Zona Metropolitana de Monterrey y Zona Fronteriza de Tijuana (Figura 3). El comportamiento de estos contaminantes en la atmosfera se encuentran en sincronía con el movimiento de personas y algunas actividades económicas ya que, al inicio de la pandemia en el país, las cantidades de contaminantes se redujeron hasta en un 33%, aunque ahora, después de meses de confinamiento, los valores de contaminantes son casifueron similares al 2019.

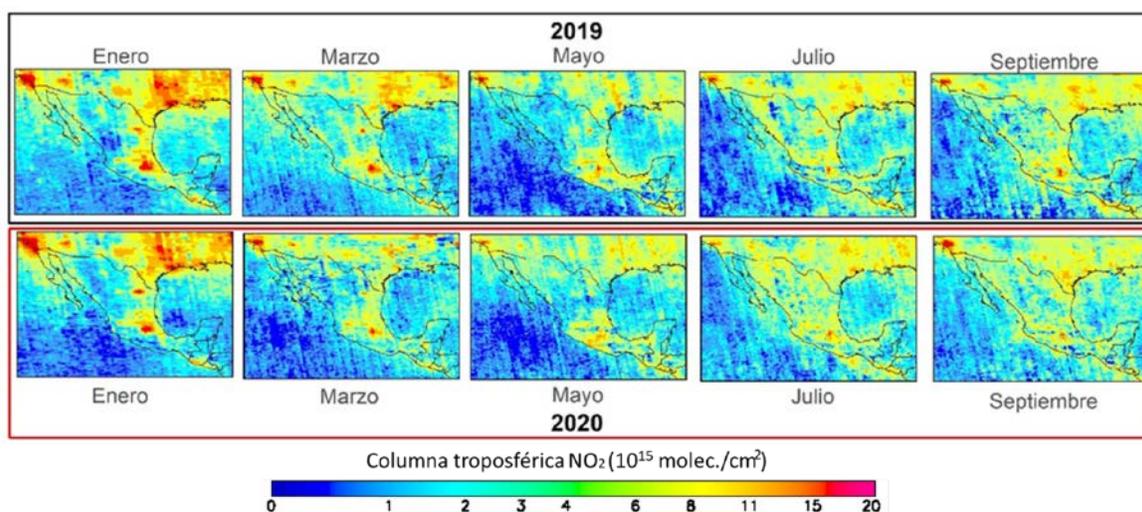


Figura 3. Monitoreo de Dióxido de nitrógeno en México
Fuente: TEMIS, 2020

En México, el distanciamiento social fue parecido al de muchos países, y comenzó de forma más intensa en la primera quincena del mes de marzo del 2020. La movilidad de personas en estas fechas disminuyó hasta en un 80% en el transporte público y 60% en la movilización por vehículo o caminatas (Figura 4). Sin embargo, esta movilidad fue aumentando gradualmente conforme progresaban los meses. En la primera semana de junio, la movilidad comenzó a mostrarse normal, sobre todo en carro o a pie, aumentando más de la referencia en los fines de se-



mana. Esta tendencia se ha mantenido desde esa fecha, a pesar de que entre julio y agosto en el país se registró la oleada más fuerte con más de 5 000 casos por día y que, de hecho, los millares de casos por día se mantienen hasta fechas actuales. Solo la movilización por transporte público se ha mantenido por debajo de la línea de referencia. hasta en un 40% menos.

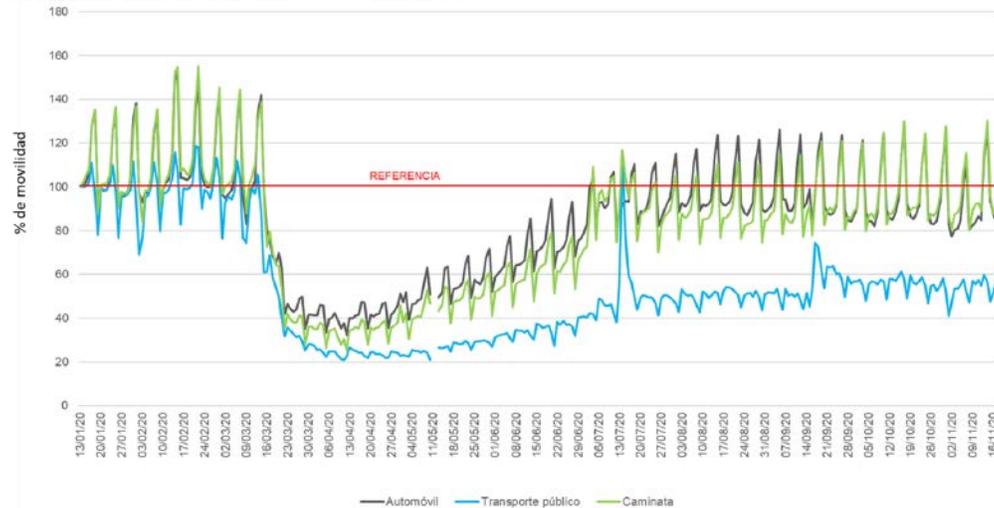


Figura 4. Tendencia de movilidad durante el primer año de pandemia COVID-19 en México
Fuente: Covid19-Apple, 2020

A través de información proporcionada por Google se puede analizar la movilidad local de las personas en el país. Por medio del historial de ubicaciones se monitoreó la cantidad de visitas a lugares como supermercados, parques, farmacias, entre otros (Figura 5). A pesar de la poca precisión en los datos (generada por las condiciones de privacidad), se puede dar una idea de los resultados generados por las acciones sanitarias, particularmente el distanciamiento social. Entre mitades del mes de marzo y hasta la primera quincena de abril, las tendencias de movilidad a tiendas y ocio (incluye movilidad a lugares como restaurantes, cafeterías, centros comerciales, parques temáticos, museos, bibliotecas y cines) disminuyeron hasta 60%. Este mismo porcentaje se alcanzó en la movilidad a parques (que incluye además playas públicas, puertos deportivos, plazas y jardines públicos) y estaciones de transporte (incluye centros de transporte público como estaciones de metro, autobús, tres, metrobús). Por otra parte, la movilidad a supermercados y farmacias tuvo una tendencia mayor a las otras actividades; esto se explica por razones obvias, en donde estos servicios proveen de los insumos necesarios para la alimentación y la salud. En general, la movilidad a diversos espacios ha tuvo diferentes comportamientos conforme avanzaba la pandemia, y esta fue diferente en cada estado y municipio del país. En promedio, la movilización a tiendas y ocio disminuyó un 26%, a super-

mercados y farmacias (que incluyen mercados, depósitos de alimentos, mercados de productores, tiendas de comida especializada) menos 5%, parques 40%, estaciones de trabajo 34%, lugares de trabajo 29% y, por último, la movilización dentro de los lugares de residencia se tiene tuvo un promedio de más de 12%, es decir, aumento aumentó con respecto a la movilización antes de la pandemia.

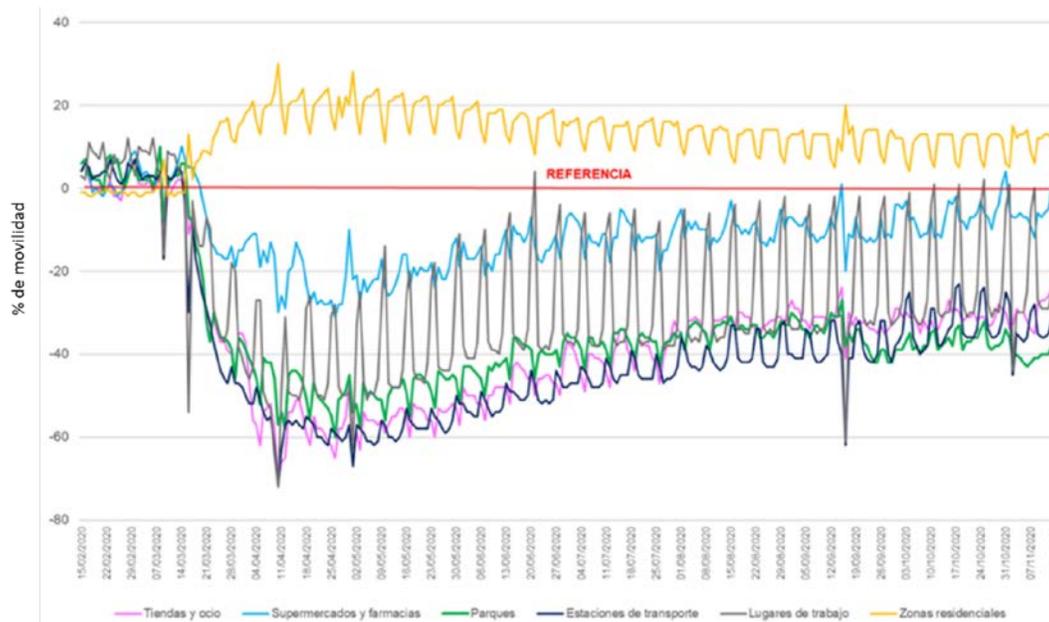


Figura 5. Movilidad local durante el primer año de la pandemia COVID-19 en México
Fuente: Google-COVID19, 2020

En México, el número de casos de la COVID-19 y el número de fallecidos por este mismo sucedieron en las grandes metrópolis: Ciudad de México, Puebla, Hermosillo, Monterrey, León, San Luis Potosí, Mérida, Guadalajara, Mexicali y Querétaro (SALUD, 2020). En estos grandes centros poblacionales, además de existir una gran interacción entre los residentes, hay interacciones con localidades (cercanas y no) a estos centros urbanos, ya que muchas son centros administrativos de cada estado o municipio, además de que es donde existe mayor atención médica y se encuentran los hospitales con infraestructura para tratar la enfermedad. A la última semana de noviembre de 2020, en México se reportaban casos en 2,269 municipios, 828 de estos municipios son rurales (con población menos a los 2,500 habitantes) y en ellos se reportaron 11,470 casos de la COVID-19 y 1,303 defunciones por la misma razón (SALUD, 2020). La movilización interna, sin considerar la migración, fue muy alta en el país, particularmente en la zona centro. Se calcula que cerca de 95 millones de personas se mueven al año en el interior de México (CONAPO, 2017). En la Figura 6 se observa el flujo de personas y los casos positivos a la COVID-19, las líneas más



gruesas corresponden al alto flujo de personas por esa vía y que pertenece a las formas de comunicación más importante entre lugares. Estas líneas gruesas comunican a los municipios que más contagios había a finales de 2020 y que correspondía a las ciudades grandes. Sin embargo, de estos sitios de alto contagio, existen líneas de flujo más reducidas, que van a sitios más cercanos y que tienen menos casos. También es evidente que donde se registraron menos casos las líneas son menos gruesas, indicando que en esas zonas existe poca movilización de personas y por consiguiente poco riesgo de contagio. Este fenómeno de transmisión territorial es y sigue siendo de muy alto riesgo para poblaciones rurales, que además muchas presentan alta marginación, ya que además de muchas otras cosas, no cuentan con servicios médicos adecuados.

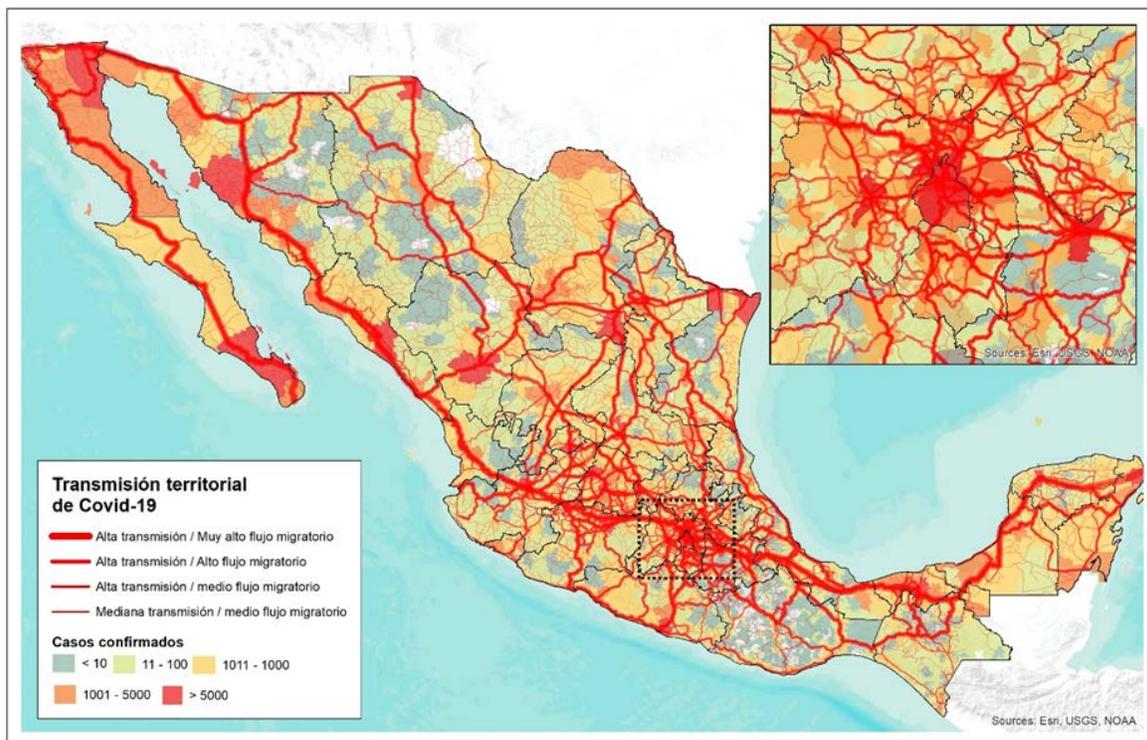


Figura 6. Transmisión territorial y su relación con casos positivos confirmados de Covid-19
Fuente: Salud, 2020

Esta es una de las razones por que la pandemia fue difícil de contener. En algunos países europeos y americanos hubo manifestación contra el distanciamiento social y el encierro implementado por sus gobiernos. Un estudio en Estados Unidos reportó que 4 de cada 10 personas en ese país no cumplía con las recomendaciones de distanciamiento social, por motivos referentes a la salud mental, a la exageración de medidas, a considerar el lavado de manos como medida exclusiva, entre otras cosas; además en este mismo estudio, del total de personas encuestadas, el 11%



seguía asistiendo a lugares públicos, el 16% no evitaba reuniones y el 22% seguía viajando en avión, autobús o metro (Moore et al., 2020).

Un análisis realizado por Chang et al. (2020) indica cuales son los mejores y peores países que enfrentaron la pandemia. A partir de un ranking de resiliencia, que consideraba variables como el crecimiento de casos, la mortalidad general, las capacidades de prueba, acuerdos de suministro de vacunas, presupuesto en salud, capacidad del sistema sanitario, impacto de las restricciones relacionadas con la enfermedad (distanciamiento social), entre otros. Entre los resultados, sobre sale que la mayoría de los países mejores rankeados fueron los asiáticos (incluyendo a los del Pacífico: Nueva Zelanda, Japón, Taiwán, Corea del Sur, China, Australia, Vietnam) y europeos (Finlandia, Noruega, Dinamarca), y en sentido opuesto, los peores países fueron latinoamericanos (Perú, Colombia, Argentina), ocupando el último lugar (53) México. Uno de los puntos clave en los países que tuvieron éxito en el control del virus, fue el cumplimiento social y el alto grado de confianza entre el gobierno y sus medidas sanitarias entre la población. En México, fue difícil hablar de alguna de estas dos variables, primero porque no se tiene una cultura de cumplimiento social, por ejemplo: con el uso del cubrebocas, en países asiáticos el uso fue forzoso debido a que se tenía evidencia de un alto grado de eficacia, si se usaba correctamente; sin embargo, para México era opcional y con una mala práctica de uso. Segundo, en México existió un gran descontento de la población por el manejo político que se le dio a la pandemia, y no un manejo desde el sistema de salud, evidenciado con la tasa de letalidad que registraron en el país y su inadecuada toma de decisiones basado en la ocupación hospitalaria.

Después de este análisis de factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad y analizar el impacto del medio ambiente en la salud humana, podemos destacar que este conocimiento sirve para prevenir o atender nuevas pandemias, sumado al estudio el comportamiento de evolución de la patología como lo es el SARS-CoV-2. Markov et al. (2023), en su artículo de revisión, destacan la importancia del conocimiento de las variables etiológicas y el conocimiento evolutivo del virus para comprender cómo se generan los linajes de mutación, cómo se generan los VOC (*variants of concern*) y con ello se puede predecir diferentes escenarios dependientes de la localización del movimiento de los individuos.

La relación naturaleza-sociedad juega un papel muy importante en el “surgimiento” de enfermedades transmitidas a humanos, entre ellas las de tipo infeccioso. El impacto ambiental (considerada como las modificaciones en el medio ambiente por la acción de actividades humanas) y el desequilibrio ecológico (alteración de las relaciones de interdependencia entre los elementos de la naturaleza) pueden generar afectaciones directas en la salud humana, principalmente por la intromisión a sistemas naturales que



dan como resultado cruces de patógenos entre diferentes especies por contacto. Este fenómeno se le conoce como “spillover”, y se define como la capacidad de un agente viral extraño, que es introducido en una población diferente, que puede llevar a cabo su ciclo infeccioso. Durante este proceso, un agente contenido en un reservorio entra en contacto con hospederos secundarios de diferente especie capaces de mantener el ciclo de replicación y generar un cuadro patológico, pasando por procesos alternados de infección y adaptación dentro de las poblaciones (Childs et al., 2007).

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 dejó una larga lista de acciones que tuvieron que realizarse para mejorar el sistema de salud, además de cambiar las interacciones sociales y ambientales que en gran medida son las que nos han llevado a problemas de salud pública global. Es así que el análisis del territorio es de suma importancia, ya que aquí es donde suceden todo tipo de interacciones entre naturaleza-sociedad. Las acciones de control, vigilancia, monitoreo y demás deben estar contextualizadas bajo un enfoque espacial. En este sentido, para el seguimiento de la pandemia de la COVID-19, las geotecnologías han sido un elemento transcendental para el entendimiento de la enfermedad. En el mundo surgieron plataformas geoweb que sirvieron para la comunicación del riesgo y para la toma de decisiones en todos los ámbitos. México no fue la excepción, se crearon desde antes de la llegada del virus, plataformas que monitorearan en tiempo real, el avance del virus y las acciones para evitarlas. También sirvió para que la población interactuara y estuviera enterada del avance territorial. Sin embargo, queda una brecha muy amplia en el entendimiento del territorio como causa y solución a problemas epidemiológicos. Actualmente existe una serie de vacunas que ayudan a controlar la COVID-19, y aunque siguen existiendo defunciones por esta razón, se ha aprendido a convivir con el virus. Sin embargo, están surgiendo en el mundo nuevos virus que están resguardados en los ecosistemas naturales. La interacción y destrucción continua de estos transformará nuevamente los espacios sociales, posiblemente a considerar el distanciamiento social como una obligación natural de sobrevivencia. Es así que los espacios sociales actuales deben moldearse a las condiciones propias de interacción y las políticas en salud deberán estar alineadas a estas condiciones, y en el mejor de los casos, mejoradas para poder estar preparados para otra y muchas otras pandemias que surgirán.

Glosario

Geomedicina. Es la ciencia que estudia la relación entre el medio ambiente y la salud de los seres vivos, sus parámetros se basan en la geología y la medicina.



Paisaje Epidemiológico. Conocido también como epidemiología satelital, estudia cómo los cambios ambientales afectan la salud de los seres vivos.

Variables etiológicas. Causas o factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad, como el origen de la enfermedad: genes, cambios cromosomales, exposición a radiaciones, influencia viral, exposiciones a sustancias químicas; factores ambientales, conductuales y sociales.

Patología. Es una rama fundamental de la Medicina que se ocupa del estudio de las enfermedades. Su objetivo principal es entender las causas (etiología), los mecanismos de desarrollo (patogenia), los cambios estructurales en los tejidos y órganos del cuerpo (alteraciones morfológicas) y los efectos de estas enfermedades (manifestaciones clínicas). Definición del diccionario-médico de la Clínica Universidad de Navarra.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Agradecimientos

Se agradece a los revisores de la revista.

Referencias

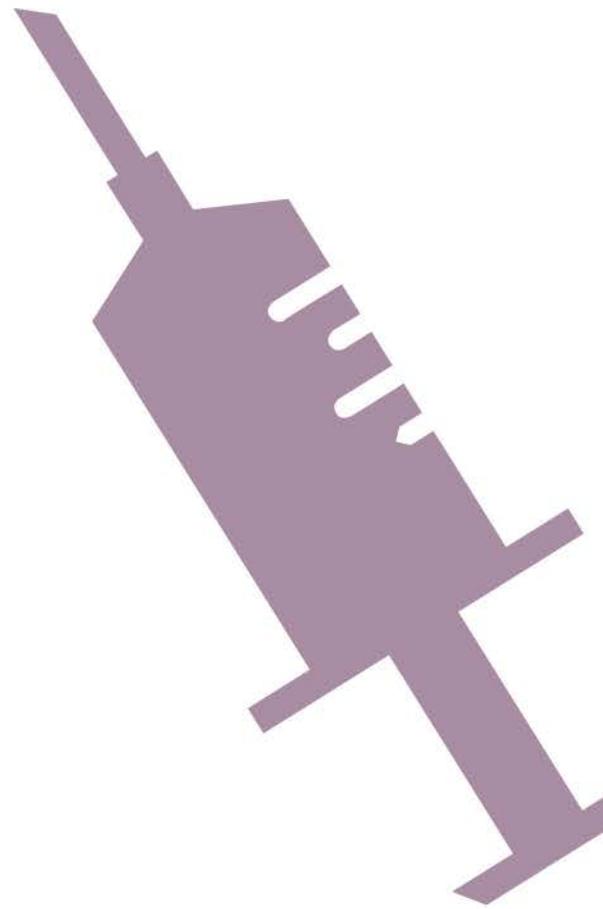
- Adarve Castro, A., Díaz Antonio, T., Cuartero Martínez, E., García Gallardo, M. M., Bermá Gascón M. L., Domínguez Pinos D. (2021). Usefulness of chest X-rays for evaluating prognosis in patients with COVID-19. *Radiología*, 63 (3), 476-483. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2021.05.001>
- Araujo, M. B., & Naimi, B. (2020). Spread of SARS-CoV-2 Coronavirus likely to be constrained by climate. *MmedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034728>
- Apple. (2020). *Covid19-Apple. Informe de tendencias de movilidad*. <https://www.apple.com/mx/newsroom/2020/04/apple-makes-mobility-data-available-to-aid-covid-19-efforts/>
- Chang, R., Hong, J., & Varley, K. (2020). *The Covid resilience Ranking. The best and worst place to be in the coronavirus era as world enter next covid phases. The Covid resilience Ranking. Bloomberg*. Recuperado de <https://www.bloomberg.com/graphics/covid-resilience-ranking/#ranking>
- Chen, S., Yang, J., Yang, W., Wang, C., & Bärnighausen, T. (2020). COVID-19 control in China during mass population movements at New Year. *The Lancet*, 395(10226), 764-766. Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30421-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30421-9/fulltext)



- Childs, J. E., Mackenzie, J. S., & Richt, J. A. (eds.). (2007). *Wildlife and emerging zoonotic diseases: the biology, circumstances and consequences of cross-species transmission* (Vol. 315). Springer Science & Business Media. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-46.4.1345>
- Consejo Nacional de Población. (2017). *Migración interna – categoría migratoria municipal 2005-2010*. Recuperado de <https://www.gob.mx/conapo>
- Consejo Nacional de Población. (2020). *Proyecciones de la población de Consejo Nacional de Población*. (2024). *Reconstrucción y proyecciones de la población de los municipios de México*. Gobierno de México. Recuperado de <https://www.gob.mx/conapo/articulos/reconstruccion-y-proyecciones-de-la-poblacion-de-los-municipios-de-mexico?idiom=es>
- Cromley, E., & McLafferty, S. (2012). *GIS and Public Health. 2a edition*. Guilford Press.
- Dong E, Du H, Gardner L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Fernandes, N. (2020). Economic Effects of Coronavirus Outbreak (COVID-19) on the World Economy. *IESE Business School Working Paper No. WP-1240-E*. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3557504>
- GitHub. (s. f.). *CSSEGISandData/COVID-19*. Consultado el 20 febrero de 2022. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
- Gobierno de México. (2023). *Covid-19 México*. En <https://datos.covid-19.conacyt.mx/#DOView>
- Gong, B., Zhang, S., Yuan, L., & Chen, K. Z. (2020). A balance act: minimizing economic loss while controlling novel coronavirus pneumonia. *Journal of Chinese Governance*, 5(2), 249–268. <https://doi.org/10.1080/23812346.2020.1741940>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Harbert, Robert S., Seth W. Cunningham, & Michael Tessler. (2020). Spatial modeling cannot currently differentiate SARS-CoV-2 coronavirus and human distributions on the basis of climate in the United States. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057281>
- Leszczynski, A., Wilson, M.W. (2013). Guest editorial: theorizing the geoweb. *GeoJournal*, 78, 915–919. <https://doi.org/10.1007/s10708-013-9489-7>
- Markov, P.V., Ghafari M., Beer, M., Lythgoe, K., Simmonds, P., Stilianakis N.I., Katzourakis A. (2023). The evolution of SARS-CoV-2. *Nature reviews microbiology*, 21, 361-370. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>



- Meade, M.S. (2014). Medical Geography. En W.C. Cockerham, R. Dingwall y S.R. Quah (eds.), *The Wiley Blackwell Encyclopedia of health, illness, behavior, and society* (pp. 1375-1381). John Wiley y Sons
- Meade, M., & Emch, M. (2010). *Medical Geography. 3rd ed.* Guilford Press.
- Meraj, G., Farooq, M., Singh, S.K., Romshoo, S.A., Sudhanshu, Nathawat, M. & Kanga, S. (2021) Coronavirus pandemic versus temperature in the context of Indian subcontinent: a preliminary statistical analysis. *Environment, Development and Sustainability*, 23, 6524–6534. <https://doi.org/10.1007/s10668-020-00854-3>
- Moore, Ryan C., Angela Lee, Jeffrey T. Hancock, Meghan Halley, and Eleni Linos. (2020). Experience with Social Distancing Early in the COVID-19 Pandemic in the United States: Implications for Public Health Messaging. *medRxiv* <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.0>
- Paez, A., Lopez, F. A., Menezes, T., Cavalcanti, R., & Pitta, M. (2020). Spatio-Temporal Analysis of the Environmental Correlates of COVID-19 Incidence in Spain. *Geographical Analysis*, 53, 397-421. <https://doi.org/10.1111/gean.12241>
- Pedersen, M. J., & Favero, N. (2020). Social Distancing During the COVID-19 Pandemic: Who Are the Present and Future Non-compliers? *Public Administration Review*, 80(5), 805-814. <https://doi.org/10.1111/puar.13240>
- Secretaría de Salud. (2020). *Coronavirus COVID19 Comunicados Técnicos Diarios Históricos 2020*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/coronavirus-covid-19-comunicados-tecnicos-diarios-historicos-2020>
- Singh, R., & Adhikari, R. (2020). Age-structured impact of social distancing on the COVID-19 epidemic in India. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/2003.12055>
- Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*, 92(6), 548-551. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
- Todo sobre COVID-19*. (s. f.). Gobierno de México. Consultado el 1 de marzo de 2023. <https://coronavirus.gob.mx/>
- Tropospheric Emission Monitoring Internet Service. (s. f.). *ESA – European Space Agency*. Consultado el 17 de marzo de 2025. <http://www.temis.nl/index.php>
- World Health Organization. (2020). *Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update*. Recuperado de <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
- Zapatero Gavira A., & Barba Martín R. (2023). ¿Qué sabemos del origen del COVID-19 tres años después? *Revista Clínica Española*, 223, 240-243. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2023.02.002>



La regulación sanitaria como factor determinante de la dependencia biotecnológica en México

Sanitary regulation as determining factor of biotechnology dependence in Mexico

Cecilia Padierna-Mota^{1,2}, Edgar Záyago-Lau³ y Cecilia Bañuelos^{1*}

¹ Departamento de Investigación y Estudios Multidisciplinarios del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

² Desarrollo de Negocios, Laboratorios de Especialidades Inmunológicas S.A. de C.V., Ciudad de México, México.

³ Unidad Académica en Estudios del Desarrollo, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

*Autor de correspondencia: Cecilia Bañuelos, cebanuelos@cinvestav.mx

Palabras clave:

medicamentos biotecnológicos,
regulación sanitaria, autosuficiencia

Keywords:

biopharmaceuticals,
sanitary regulation, self-sufficiency

Resumen

El objetivo de este trabajo fue analizar el impacto de la regulación sanitaria en la disponibilidad y autosuficiencia de medicamentos biotecnológicos en México de 1990 a 2022. La regulación sanitaria de medicamentos biotecnológicos en México puede dividirse en cuatro periodos: pre-paradigmático, de internacionalización, de regulación específica y derivado de la COVID-19 y del T-MEC. Mediante un análisis longitudinal por series de tiempo interrumpidas se asociaron los efectos de cada periodo regulatorio con el número de medicamentos aprobados, encontrando que la regulación sanitaria es un factor determinante del número de productos disponibles en México. La autosuficiencia se evaluó con el número de fármacos biosimilares aprobados por la autoridad sanitaria a empresas con actividades productivas locales en cada periodo de regulación sanitaria, evidenciándose que la política sanitaria no ha previsto la congruencia con otras políticas para favorecer actividades de desarrollo y producción local de medicamentos biotecnológicos.

Abstract

The objective of this work was to analyze the impact of sanitary regulation on the availability and self-sufficiency of biopharmaceuticals in Mexico from 1990 to 2022. The sanitary regulation of biotechnological medicines in Mexico can be divided into four periods: pre-paradigmatic, internationalization, specific regulation and derived from COVID-19 and the USMCA. The longitudinal analysis by interrupted time series allowed us to associate the effects of each regulatory period with the number of approved medications, finding that sanitary regulation is a determinant factor of the number of products available in Mexico. While self-sufficiency was evaluated with the number of biosimilars approved by the sanitary authority to companies with local productive activities in each period of health regulation, evidencing that sanitary policy has not considered congruence with other policies to enhance local development and production activities of biotechnological medicines.

Recibido: 03 de marzo 2025

Revisado: 23 de abril 2025

Aceptado: 02 de junio 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

La biotecnología aplicada a la salud tiene sus inicios en los años setenta en Estados Unidos de América (EUA), con intervenciones contundentes de su gobierno en la generación de conocimiento, garantizando la demanda de medicamentos y definiendo la regulación aplicable (Mazzucato et al., 2006; Smith Hugues, 2011). A partir de entonces, la biotecnología y algunas de las intervenciones relacionadas se han instalado en los países semi-periféricos como México. Ampudia-Mello (2012) y Uribe de la Mora (2005) han discutido las consecuencias de la adaptación acrítica del marco jurídico de propiedad industrial de EUA en el sector farmacéutico mexicano, cobrando relevancia durante la pandemia de la COVID-19, donde el acceso retrasado a las vacunas evidenció la dependencia tecnológica de México en este tipo de insumos (CEPAL, 2021).

Varios autores han profundizado el estudio de la dependencia tecnológica. Bayer (2011) encontró que, en las relaciones entre países, la autosuficiencia favorece la toma de decisiones autónomas y éstas generan necesidades de desarrollo científico y tecnológico. Herrera (1995) explicó la dificultad de fortalecer la autosuficiencia cuando no hay congruencia entre las políticas explícitas (científicas y tecnológicas) y las implícitas (aquellas que determinan el papel de la ciencia y la tecnología en la sociedad, como las políticas de propiedad industrial, demanda de productos, priorización de compras nacionales y en general, un plan de nación). También se ha encontrado una relación entre la dependencia tecnológica y la división internacional del trabajo, donde hay países que producen y venden insumos tecnológicos y otros enfocados en la comercialización de materias primas y productos agrícolas, lo que topa las actividades científicas y tecnológicas de los segundos (Del Carmen et al., 2010). Kreimer (2006) argumenta que, incluso al abordar trabajos científicos y tecnológicos, las naciones semi-periféricas ejecutan labores menos sofisticadas que los países centrales, configurando una división internacional del trabajo donde las naciones semi-periféricas se integran con las centrales sin posibilidades de generar riqueza con el conocimiento producido.

La literatura disponible ha discutido la política científica explícita de México en los trabajos de Cuevas-Mercado (2023) y Valderrama-Blanco (2021) y la implícita con respecto de la propiedad industrial y el mercado en los de Uribe de la Mora (2005) y Ampudia-Mello (2012), respectivamente. Sin embargo, no se ha abordado la influencia de la regulación sanitaria como política implícita, en el desarrollo del sector biofarmacéutico mexicano (SBM). En este trabajo se analiza el impacto que ha tenido la regulación sanitaria en la disponibilidad y autosuficiencia de medicamentos biotecnológicos en México, mediante un análisis longitudinal de los registros sanitarios otorgados en el periodo de 1990 a 2022, buscando contribuir al entendimiento de las políticas implícitas que definen al SBM.



Métodos

A fin de conocer la variación en el número de productos biotecnológicos registrados en México de 1990 a 2022, se realizó un análisis longitudinal por series de tiempo interrumpidas (STI) (Bernal et al., 2017; Fusi & Lecy, 2020). Los registros otorgados por la agencia de regulación sanitaria mexicana (la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, Cofepris), a medicamentos biotecnológicos y clasificados como innovadores, biosimilares y otros, se recuperaron de sus repositorios, según los datos disponibles¹. Se documentaron los cambios en la normatividad sanitaria local, identificando los puntos de intervención y valorando posibles retrasos (Um et al., 2022). La determinación de la significancia estadística del efecto inmediato y de las tendencias de cada intervención se realizó mediante un ajuste por mínimos cuadrados, ANOVA y la prueba de Durbin-Watson (DW) como criterio de validez. Para abordar la autosuficiencia biotecnológica, se calculó el porcentaje de producción local de los medicamentos biosimilares por producto y por año, asignando valores de 100, 67, 33 y 0% cuando la producción local inicia desde la expresión de un gen de interés; cuando implica la formulación y el envasado; cuando se refiere a procesos de acondicionamiento; y cuando no hay operaciones productivas, respectivamente. El porcentaje se promedió cuando en un mismo año se registró más de un producto biosimilar de la misma sustancia activa. Para discutir sobre la división internacional del trabajo, se consideró la complejidad en el desarrollo y producción de estos medicamentos con base en una encuesta respondida por 14 especialistas en biotecnología. Se promediaron los valores y se eliminaron los encontrados fuera de una desviación estándar. Finalmente, se realizaron las comparaciones entre periodos regulatorios con análisis estadísticos.

Resultados y discusión

Se recuperaron 229 registros sanitarios de medicamentos biotecnológicos correspondientes al periodo de estudio: 110 registros sanitarios de medicamentos biotecnológicos innovadores y 31 de medicamentos biosimilares; 88 productos no se pudieron clasificar con la información disponible.

Es posible que el resultado obtenido esté por debajo de los productos registrados de 1990 a 2000; sin embargo, fue la mejor aproximación alcanzada considerando que no hay un repositorio específico para ellos. Fueron recuperados algunos más a partir de los listados de registros sanitarios cancelados y revocados de 2001 a 2022; medicamentos de referencia y registros sanitarios vigentes de la Cofepris.

¹ Los medicamentos innovadores son utilizados como referencia en el desarrollo de los medicamentos biocomparables (o biosimilares), los cuales deben evidenciar el mismo perfil de calidad, seguridad y eficacia que los primeros (NOM 177-SSA1-2013). Los que no tienen suficiente información no fueron clasificados como alguno de los anteriores.



Los medicamentos biotecnológicos fueron considerados en México desde 1997, cuando su definición fue incluida en la Ley General de Salud (LGS). Sin embargo, de esto no se derivaron instrumentos regulatorios relevantes, por lo que a este periodo lo llamamos pre-paradigmático, por las barreras de entrada relativamente bajas (Tabla 1), como ha sido denominado por Gutman & Lavarello (2014) para Argentina.

Tabla 1. Hitos y periodos en la regulación sanitaria de medicamentos biotecnológicos en México

Publicación	Instrumento	Enfoque	Periodos de política
07-05-1997	LGS. Cap. XII bis ¹	Sentar los fundamentos de la regulación de medicamentos biotecnológicos	1990-2003. Pre-paradigmático: regulación sanitaria no particular, no hay instrumentos de los que se deriven procesos regulatorios específicos para medicamentos biotecnológicos
19-09-2003	RIS. Art. 167 bis ²	Dar cumplimiento a compromisos internacionales de propiedad industrial	2004-2011. Internacionalización: incorporación en la regulación sanitaria de elementos de propiedad industrial, cumplimiento de requisitos de calidad, seguridad y eficacia según el estado del arte
24-02-2004	LGS. Art. 376 ³	Lograr que los insumos para la salud disponibles cumplan requisitos del estado del arte, promoviendo la renovación de registros sanitarios cada cinco años	
05-08-2008	RIS. Art. 168 ⁴	Aumentar las herramientas terapéuticas disponibles en México	
11-06-2009	LGS. Art. 222 bis ⁵	Definir a los medicamentos biocomparables (biosimilares) y sus mecanismos de evaluación técnica	2012-2019. Específica: instrumentación técnica de regulación sanitaria para medicamentos biotecnológicos innovadores y biosimilares que promueve actividades de desarrollo preclínico y clínico locales
19-10-2011	RIS. Cap. VIII ⁶	Definir a los medicamentos de referencia, innovadores, biocomparables, pruebas y requisitos para su aprobación	
19-06-2012	Lineamientos para biocomparables ⁷	Definir los requisitos científicos para demostrar la seguridad y la eficacia de los productos	
10-09-2012	NOM-EM-001SSA1-2012 ⁸	Instrumentar emergentemente la evaluación y criterios para aprobación de medicamentos biotecnológicos, así como estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia	
20-09-2013	NOM-177-SSA1-2013 ⁹	Definir los requisitos de demostración de biocomparabilidad y los requisitos que deben cumplir las entidades que las realizan. Los estudios de desarrollo deben realizarse en México. La Cofepris habilita terceros autorizados del sector académico para llevar a cabo estas pruebas	
11-12-2014	NOM-257-SSA1-2014 ¹⁰	Contar con un marco legal integral para el control sanitario de los medicamentos biotecnológicos	



28-01-2020	Equivalencias de requisitos técnicos ¹¹	Incrementar el catálogo de insumos para la salud disponibles para su uso en México	2020-2022. Pandemia de la COVID-19 y T-MEC
19-03-2021	Autorización temporal ¹²	Contar con herramientas y tratamientos para gestionar la pandemia de la COVID-19	
03-05-2021	Modificación de emergencia NOM-177 ¹³	Contar con herramientas y tratamientos genéricos y biosimilares para gestionar la pandemia de la COVID-19	
31-05-2021	RIS. Art. 177 bis 2,4 y 5 ¹⁴	Dar cumplimiento al T-MEC, la cláusula Bolar y eliminar barreras técnicas al comercio	
22-06-2021	Modificación de equivalencias ¹⁵	Incrementar el catálogo de insumos para la salud disponibles para su uso en México	

1. https://acortar.link/WPKPP8	6. https://acortar.link/NY41mj	11. https://acortar.link/TUznJU
2. https://acortar.link/ZZBWko	7. https://acortar.link/pTWWlh	12. https://acortar.link/aMFjVf
3. https://acortar.link/07m7Fk	8. https://acortar.link/UroR8f	13. https://acortar.link/XqBTtp
4. https://acortar.link/qRIjlp	9. https://acortar.link/a39NAI	14. https://acortar.link/S7vl3i
5. https://acortar.link/nqVMHS	10. https://acortar.link/upX5Gt	15. https://acortar.link/L4tTir

Fuente: Elaboración propia

A finales de 2003 se instrumentó el Acuerdo internacional de vinculación de la propiedad industrial con la regulación sanitaria. A inicios de 2004 se decreta en la LGS que los insumos para la salud deberán ser revisados por la autoridad sanitaria respecto de su calidad, seguridad y eficacia para refrendar su registro sanitario cada cinco años. Esta regulación alcanza a todos los insumos para la salud, y ambos eventos propician el periodo de internacionalización efectiva de la regulación sanitaria (Tabla 1).

El 5 de agosto de 2008 se eliminó del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) el requisito de actividades productivas locales para permitir la comercialización de insumos para la salud. Este decreto buscaba incrementar el catálogo de productos disponibles en México y eliminaba la necesidad de que las empresas extranjeras tuvieran acuerdos técnicos y comerciales con empresas con plantas productivas en México (Tabla 1). Con ello se perdió la oportunidad de fortalecer la derrama de conocimientos, especialmente mediante mecanismos de transferencia de tecnología.

En la Figura 1 no se observa un cambio en la tendencia de registros que muestre que se contribuyó al objetivo de esta reglamentación, por lo que se presume de una instrumentación ineficiente en medicamentos biotecnológicos. La LGS y el RIS actualizaron las definiciones y entidades participantes en la evaluación de los medicamentos biotecnológicos en 2009 y 2011, respectivamente. En 2012 se instrumentan estos ajustes y es con la publicación de la Norma Oficial Mexicana de Emergencia (NOM-EM) para medicamentos biotecnológicos que inicia un periodo de regulación sanitaria específica. De esa norma derivaron las NOM-177 y NOM-257 (publicadas en 2013 y 2014, respectivamente), en la misma línea técnica y de propiedad industrial, para demostrar biocomparabilidad y abordar la regulación sanitaria de medicamentos biotecnológicos (Tabla 1). La regulación sanitaria y de propiedad industrial tuvo un



periodo de estabilidad hasta la pandemia de la COVID-19 y la firma del T-MEC, que se modificó para eliminar barreras comerciales y favorecer la disponibilidad de insumos (acuerdos de equivalencias, de autorización temporal y de modificación de emergencia de la NOM 177), y para realizar precisiones respecto de la propiedad industrial (formalización de cláusula Bolar que permite el desarrollo de medicamentos biotecnológicos ocho años antes de que su patente pierda vigencia). No obstante, no es posible diferenciar los efectos de la pandemia respecto de los de la regulación derivada del T-MEC, por lo que no fueron considerados en el análisis de STI (Tabla 1).

El proceso regulatorio involucra a las partes interesadas: las empresas toman sus previsiones y se preparan para la entrada en vigor de las actualizaciones normativas, por lo que no se asignaron retrasos en los efectos. Así, los periodos de política sanitaria fueron definidos como se muestra en la Tabla 1.

Para conocer el efecto de la regulación sanitaria sobre la cantidad de medicamentos biotecnológicos registrados en México se realizó el análisis de STI por mínimos cuadrados, obteniéndose la ecuación que describe al fenómeno (1):

$$\text{Medicamentos registrados} = b_0 + b_1T + b_2A + b_3TA + b_4B + b_5TB + e \quad (1)$$

donde:

T es el tiempo desde 1990

A es el periodo de internacionalización, 0 en el periodo pre-paradigmático y 1 a partir del periodo de internacionalización

TA es el tiempo desde el inicio de A

B es el periodo de regulación específica, 0 antes del periodo de regulación específica y 1 a partir del inicio de dicha regulación

TB es el tiempo desde el inicio de B

b₀ es el valor en el año cero

b₁ es la tendencia en el periodo pre-paradigmático

b₂ es el cambio inmediato por la regulación sanitaria con perspectiva de internacionalización

b₃ es el cambio en la tendencia por la regulación sanitaria con perspectiva de internacionalización

b₄ es el cambio inmediato por la regulación específica para medicamentos biotecnológicos

b₅ es el cambio en la tendencia por la regulación específica para medicamentos biotecnológicos

e es el error residual

En la Figura 1 y la Tabla 2 se muestra que en el periodo pre-paradigmático se presentó el aumento orgánico de un medicamento biotecnológico registrado cada dos años (b₁). En 2004 se presentó el aumento inmediato significativo (b₂) que puede asociarse con la internacionalización de los requisitos (de propiedad industrial y de

calidad, seguridad y eficacia) para obtener registros sanitarios, y podría explicarse por la certeza que asumieron las empresas trasnacionales de contar con condiciones donde sus derechos de propiedad industrial son prioritarios; sin embargo, en el periodo 2004-2011 la tendencia en el registro de medicamentos biotecnológicos (b3) desaceleró 2.4 productos por año con respecto a la tendencia anterior. Este efecto es causado naturalmente al instalar un requisito que antes no existía -tanto técnico como administrativo (patentes)- y para el que no todas las empresas están preparadas, especialmente las empresas mexicanas, cuya tradición les aleja de estrategias centradas en el desarrollo de medicamentos innovadores (Ampudia-Mello, 2012).

Por el contrario, en 2012 se observó un efecto positivo inmediato (b4) que puede atribuirse a la estandarización en la evaluación de los productos. La tendencia del periodo 2012-2019 fue de recuperación (b5) con respecto a la tendencia previa. Por lo tanto, se evidencia que contar con reglas específicas en biotecnología mejora la certeza de los participantes, ayuda a la disponibilidad de productos y esta condición es capaz de mitigar el efecto de los escenarios anteriores. En suma, se coincide con Mazzucato et al. (2006) sobre la relevancia de la regulación sanitaria en la definición del desempeño del sector de interés. Se comprobó la no autocorrelación de los datos dados los valores de $DW = 2.3686$ y $p = 0.974$.

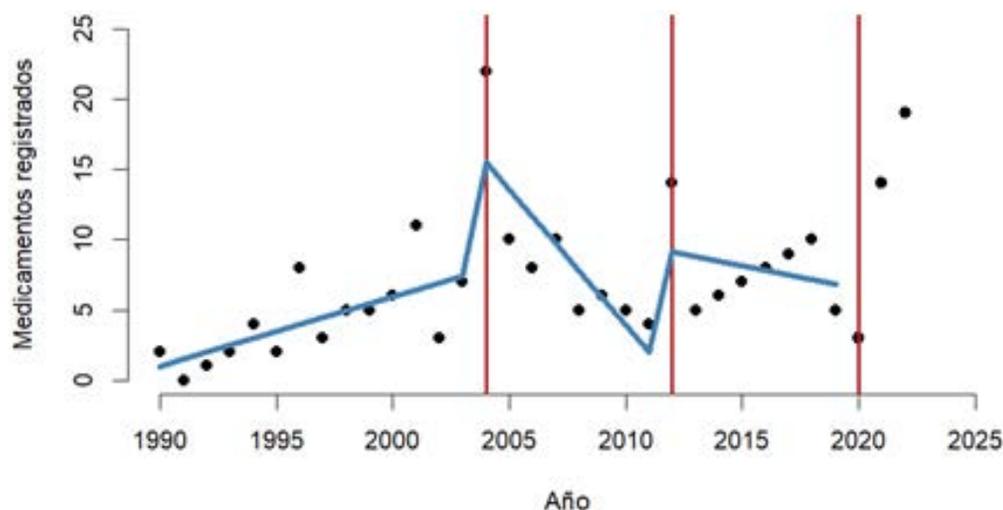


Figura 1. Número de medicamentos biotecnológicos con manufactura local y extranjera registrados por periodo

Fuente: Elaboración propia con datos de Cofepris

Para conocer los efectos de la regulación sanitaria en la autosuficiencia de bioproductos, se abordaron los medicamentos biosimilares. Estas moléculas pueden ser el punto de arranque de estrategias de producción local, como ocurrió con relativo éxito en Brasil y Argentina (Amoretti, 2023), lo que motivó su análisis en nuestro país.



Tabla 2. Resultados del análisis por mínimos cuadrados de las STI para el número de medicamentos biotecnológicos registrados

Variable	Coefficiente	Error estándar	t	p
b0	-983.0659	385.2919	-2.551	0.01752*
b1	0.4945	0.1930	2.562	0.01709*
b2	10.0000	2.7061	3.695	0.00113**
b3	-2.4231	0.4888	-4.957	4.64e-05***
b4	9.0952	2.9452	3.088	0.00503**
b5	1.5958	0.6352	2.511	0.01916*

Significancia: * <0.05 , ** <0.01 , *** <0.001 , $e = 2.911$, $r^2 = 0.6312$
DW=2.3686, $p=0.974$

Fuente: Elaboración propia

Durante el periodo pre-paradigmático se llevaron al mercado cuatro productos biosimilares de baja complejidad que fueron desarrollados desde la expresión de la proteína de interés (filgrastim, interferones alfa y beta y eritropoyetina), todos por la empresa Probiomed. Estas observaciones se comparan con la experiencia de Argentina, donde se aprovechó el estado pre-paradigmático de la biotecnología y se asimilaron umbrales altos de conocimiento, cuando había relativamente bajos estándares regulatorios y de propiedad industrial (Gutman & Lavarello, 2014). Dado que estos registros se mantienen vigentes, se infiere la optimización tecnológica y regulatoria necesaria para cumplir los estándares actuales, lo que indica capacidades de mejora y cumplimiento regulatorio conforme al estado del arte.

Durante el periodo de internacionalización de la regulación sanitaria no fue registrado ningún producto con actividades de manufactura local que conserve el registro sanitario; por el contrario, en dicho periodo hubo una disminución general de registros sanitarios otorgados, como se observa en la Figura 1. En el periodo de regulación sanitaria específica para medicamentos biotecnológicos se registraron tres medicamentos biosimilares con actividades productivas locales (interferón beta, insulina glargina y rituximab), todos con formulación, envasado y acondicionamiento locales del laboratorio PISA. Dicho periodo registra la entrada de una sola empresa a las actividades productivas locales (aunque con desarrollos de menor sofisticación), pese a que la política regulatoria promovía explícitamente las actividades locales de desarrollo. El laboratorio Probiomed, que ya contaba con capacidades sólidas de producción local (desde la expresión proteica hasta el acondicionamiento), no logró registros sanitarios de productos biosimilares que sigan vigentes. Retomando las ideas de Herrera (1995), se presumiría de incongruencia entre la regulación sanitaria (que en ese periodo promovía las actividades locales de desarrollo de biosimilares)



con otras regulaciones e instrumentos implícitos (como las judiciales, de propiedad industrial, de falta de demanda y de subsidios) que evidenciarían contradicciones entre sectores y la falta de un proyecto nacional que considere la autosuficiencia en medicamentos como un propósito común.

En el periodo correspondiente a la pandemia de la COVID-19 y el T-MEC se registró un pegfilgrastim con acondicionamiento local y un filgrastim con formulación, envasado y acondicionamiento locales, ambos del laboratorio Farmabiot, sociedad establecida en México con capital extranjero. Este laboratorio es el único que concretó registros sanitarios en dicho periodo.

Con los datos anteriores se realizó la prueba ANOVA, encontrándose una disminución significativa en la autosuficiencia de medicamentos biosimilares y promedios de producción local de 100, 0, 17 y 7% para los periodos pre-paradigmático, de internacionalización, de regulación específica para medicamentos biotecnológicos y de pandemia de la COVID-19/T-MEC, respectivamente (Figura 2, lado derecho). Por lo tanto, solo en el periodo pre-paradigmático se contaba con condiciones favorables para la producción local de medicamentos biotecnológicos, alcanzándose la autosuficiencia en medicamentos biosimilares. Sin embargo, al incrementar las barreras de entrada -técnicas y de propiedad industrial- este impulso de producción local se detuvo, según los datos recuperados. Por su parte, la regulación sanitaria específica produjo el aumento en la autosuficiencia de medicamentos biotecnológicos entre periodos, acorde con la promoción de las actividades de desarrollo local, aunque lejos del nivel alcanzado en el periodo pre-paradigmático. Para el periodo de la pandemia de la COVID-19/T-MEC, con la eliminación de las barreras de entrada al mercado mexicano, la autosuficiencia tiene su segundo valor más bajo. Es en este contexto que México solicita a la CEPAL compartir recomendaciones para contrarrestar la dependencia tecnológica en insumos para la salud (CEPAL, 2021).

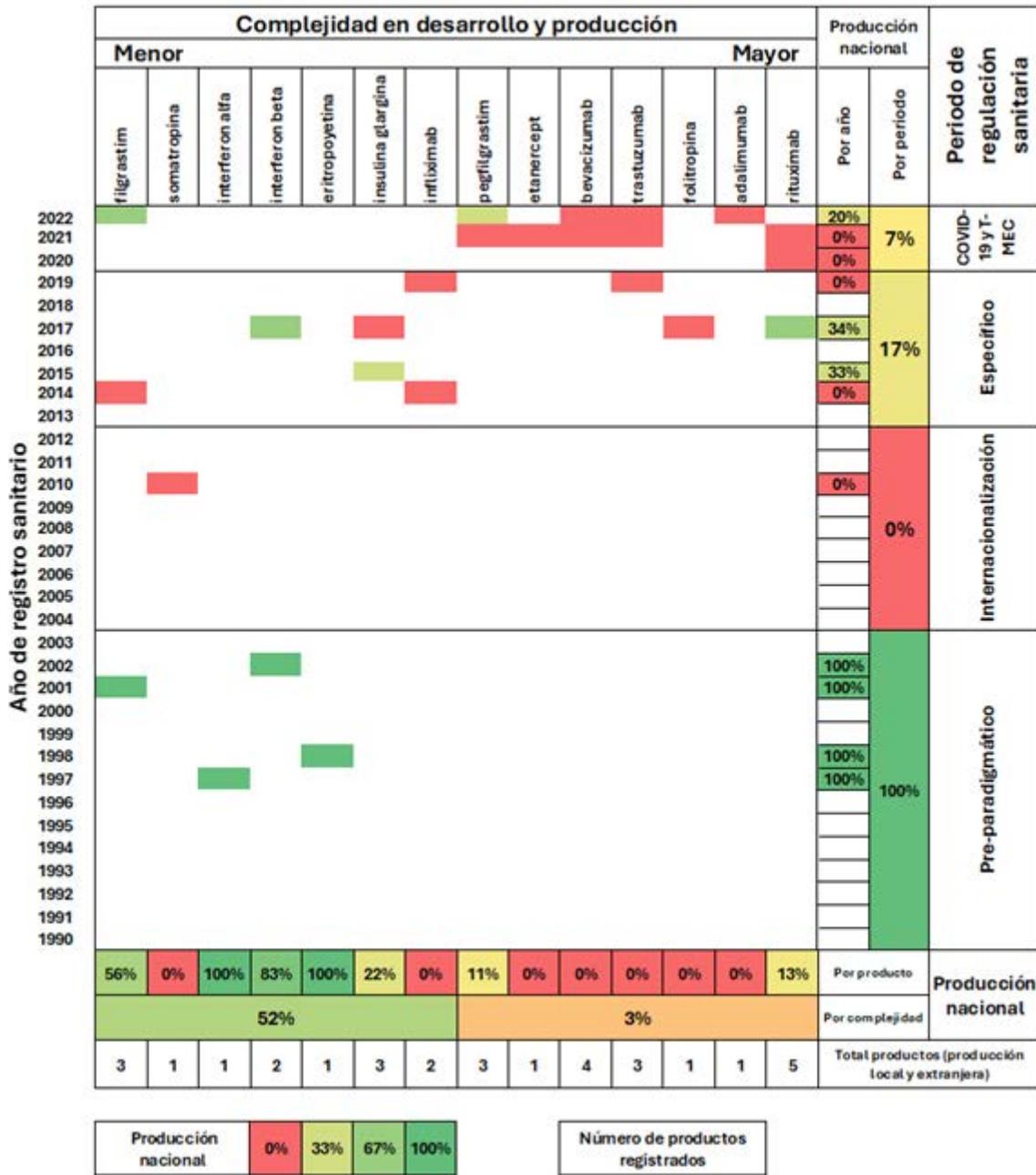


Figura 2. Comportamiento de la autosuficiencia de producción de medicamentos biosimilares (1990-2022)
Fuente: Elaboración propia

Complementariamente, en este trabajo se valoró la complejidad en el desarrollo y producción de estos medicamentos para dilucidar tendencias en la división interna del trabajo. Con base en la encuesta realizada a especialistas en biotecnología farmacéutica, se logró clasificar a las moléculas en función de su desarrollo y producción, en grupos de menor y de mayor complejidad. Se observó que las capacidades



tecnológicas nacionales están concentradas en moléculas de baja complejidad, cuya producción nacional alcanza el 52%, mientras que la contribución para las moléculas de alta complejidad es de 3%, con diferencia significativa en la prueba de T ($p=0.007$, $\alpha=0.05$). Con nuestro análisis se confirma una subdivisión dentro de la división internacional del trabajo. México configura sus actividades tecnológicas conforme a un país semi-periférico, donde el entorno (los requerimientos regulatorios y de propiedad industrial) no ha sido dirigido estratégica ni consistentemente para desplegar el desarrollo y producción de insumos biosimilares complejos, topando el valor que produce el SBM.

En Argentina ha habido una situación similar, ya que, en 2014, conforme a datos de intercambio comercial, se fabricaba el 24% de los productos biosimilares, también con enfoque en los de baja complejidad (Gutman et al., 2014). Dentro de las diferencias importantes en el despliegue biotecnológico entre Argentina y México, destaca que -mediante políticas industriales- las empresas argentinas firmaron convenios con empresas trasnacionales que permitieron el aprendizaje en la producción de las moléculas más simples (Amoretti, 2023), mientras que la información disponible no indica lo mismo para México. Únicamente se tiene documentado el caso de Probiomed, donde pudo haberse generado un núcleo tecnológico sólido e independiente, fortalecido en la colaboración con cuerpos académicos (Becerra-Rodríguez, 2008), que coadyuvó a la autonomía tecnológica en el periodo pre-paradigmático.

Según la Secretaría de Economía (2018), en México se produce el 75% de los medicamentos que se consumen internamente, lo que contrasta con el 28% de producción de los medicamentos biosimilares, indicando que la dependencia en medicamentos fabricados por métodos biotecnológicos es un caso agudo de dependencia tecnológica. Las capacidades alrededor de los productos biosimilares están concentradas en moléculas de baja complejidad a pesar de que las patentes de moléculas biosimilares más complejas han vencido y que desde 1997 se producen medicamentos biotecnológicos en México. Lo anterior revela una escasa o nula demanda de productos fabricados localmente y de subsidios e intervenciones para su desarrollo (Herrera, 1995), indicando incongruencia entre las políticas explícitas e implícitas que influyen en el desarrollo del SBM. En este sentido, la CEPAL (2021) recomienda, entre otras: aumentar el poder de negociación de países regionales periféricos mediante las adquisiciones en conjunto, lo que permitiría mejorar el acceso a productos y la transferencia tecnológica; flexibilizar las normativas en los Acuerdos de Propiedad Industrial Relativos al Comercio, sugiriendo la actualización legislativa que instrumente su aprovechamiento para mejorar el acceso a insumos para la salud; y formar consorcios de desarrollo regional que permitan equilibrar



las asimetrías entre los laboratorios trasnacionales y los locales. En suma, procurar la concordancia entre las regulaciones científica, tecnológica, sanitaria y comercial tanto explícitas como implícitas.

Dentro de las limitaciones de este trabajo está el alcance de los estudios longitudinales que, si bien permiten abordar varias decenas de años y, en el caso de las STI, asociar intervenciones del Estado con sus efectos, no facilita incorporar a la discusión información fuera de las unidades de análisis (no se puede determinar si las empresas perdieron registros sanitarios por falta de cumplimiento de las actualizaciones regulatorias, por falta de interés comercial, o por las condiciones que afectan directamente el desarrollo tecnológico y clínico de los medicamentos). Tampoco es posible saber el origen de los bienes de producción involucrados en los procesos de manufactura local, lo que limita el análisis de la autosuficiencia. Ante esto, es necesario complementar esta investigación con otras aproximaciones metodológicas y con estudios de caso representativos de cada periodo de regulación sanitaria, que puedan dar cuenta de otras variables que inciden en la dependencia tecnológica y la definen como multifactorial.

Conclusiones

En el caso estudiado, la regulación sanitaria juega un papel determinante en la dependencia biotecnológica de medicamentos mediante la promoción o inhibición de actividades locales de producción. México se desempeña como un país semi-periférico, donde las actividades productivas están limitadas a medicamentos biotecnológicos de baja complejidad, alineadas a la división internacional del trabajo. En el mismo sentido, la ausencia de un proyecto de país que considere la autosuficiencia en biomedicamentos se refleja en el enfoque y limitaciones de la regulación sanitaria y en la incongruencia en las políticas explícitas e implícitas que definen al SBM hasta 2022.

Conflicto de intereses

Cecilia Padierna Mota tiene participación en los Laboratorios de Especialidades Inmunológicas S.A. de C.V.

Financiamiento

Beca de estudios de doctorado CVU 304609 de CONAHCyT y beca Universidad LEI de los Laboratorios de Especialidades Inmunológicas S.A. de C.V.

Agradecimientos

A los 14 expertos biotecnólogos que respondieron la encuesta y a la Dra. Lydia Mota de la Garza por la revisión del manuscrito y sus valiosas sugerencias.



Referencias

- Ampudia-Mello, S. (2012). Innovación, industria farmacéutica y mercado: el caso de México. En A. Oropeza García & V. M. Guízar López (eds.), *Los retos de la industria farmacéutica en el siglo XXI. Una visión comparada sobre su régimen de propiedad industrial* (1a ed., pp. 455–485). UNAM, Instituto de Investigaciones Jurídicas.
- Bayer, G. F. (2011). Autonomía nacional y política científica y tecnológica. En J. A. Sábato (ed.), *El pensamiento latinoamericano en la problemática ciencia-tecnología-desarrollo-dependencia* (1a ed., pp. 133–150). Ediciones Biblioteca Nacional.
- Becerra-Rodríguez, N. (2008). *Nuevas Formas de Vinculación Academia-Empresa: la Visión de las Empresas*. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.
- Bernal, J. L., Cummins, S., & Gasparrini, A. (2017). Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *International Journal of Epidemiology*, 46(1), 348–355. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw098>
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe. (2021). *Lineamientos y propuestas para un plan de autosuficiencia sanitaria para América Latina y el Caribe*. <https://www.cepal.org/es/publicaciones/47252-lineamientos-propuestas-un-plan-autosuficiencia-sanitaria-america-latina-caribe>
- Cuevas-Mercado, N. (2023). Trayectoria de la investigación y producción de vacunas biotecnológicas en México: de la autosuficiencia a la dependencia científico-tecnológica. En M. Amaro Rosales (ed.), *Aspectos sociales de la biotecnología en México* (1a ed., pp. 257–290). UNAM.
- Del Carmen, M., Rivera, V., & Torres Hernández, A. (2010). Theotonio Dos Santos Dependencia tecnológica y subdesarrollo. En *El pensamiento latinoamericano sobre el cambio tecnológico para el desarrollo*. IIEC-UNAM.
- Fusi, F., & Lecy, J. (2020). *Interrupted time series*. Recuperado de <https://ds4ps.org/pe4ps-textbook/docs/p-020-time-series.html#model-overview>
- Gutman, G., & Lavarello, P. (2014). *Política industrial en el sector biofarmacéutico en la Argentina durante los años 2000*. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. https://www.cepal.org/sites/default/files/courses/files/bio_y_politicas_industriales.pdf
- Guzmán, A. (2012). Los desafíos productivos y comerciales de la industria farmacéutica global. Innovación y acceso a los medicamentos en los países del norte y del sur. En A. Oropeza García & V. M. Guízar López (eds.), *Los retos de la industria farmacéutica en el siglo XXI* (1a ed., pp. 31–61). UNAM.
- Herrera, A. (1995). Los determinantes sociales de la política científica en América Latina. Política científica explícita y política científica implícita. *Redes. Revista*



- de estudios sociales de la ciencia y la tecnología*, 5, 117–131. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=90711276005>
- Kreimer, P. (2006). ¿Dependientes o integrados? La ciencia latinoamericana y la nueva división internacional del trabajo. *Nómadas*, 24, 199–212. <https://www.redalyc.org/pdf/1051/105116598017.pdf>
- Mazzucato, M., Dosi, G., & Orsenigo, L. (2006). The dynamics of knowledge accumulation, regulation, and appropriability in the pharma-biotech sector: policy issues. En M. Mazzucato & G. Dosi (eds.), *Knowledge accumulation and industry evolution. The case of the pharma-biotech* (1a ed., pp. 402–431). Cambridge University Press.
- Secretaría de Salud. (2013). *NORMA Oficial Mexicana 177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de bio comparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de bio comparabilidad*. Diario Oficial de la Federación. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0
- Secretaría de Economía. (2018). *Declaran sector estratégico a la industria farmacéutica y de dispositivos médicos*. Comunicado. <https://www.gob.mx/se/prensa/declaran-sector-estrategico-a-la-industria-farmacautica-y-de-dispositivos-medicos-161528?idiom=es>
- Smith Hugues, S. (2011). *Genentech. The beginnings of biotech* (1a ed.). The University of Chicago Press.
- Um, S. I., Sohn, U. D., Jung, S. Y., You, S. H., Kim, C., Lee, S., & Lee, H. (2022). Longitudinal study of the impact of three major regulations on the Korean pharmaceutical industry in the last 30 years. *Health Research Policy and Systems*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12961-021-00797-9>
- Uribe de la Mora, J. (2005). Las reformas de las leyes de patentes en la industria farmacéutica de México. En A. Guzmán & G. Viniestra (Eds.), *Industria farmacéutica y propiedad intelectual: los países en desarrollo* (1a ed., pp. 323–349). UAM, MA Porrúa.
- Valderrama-Blanco, B. (2021). *360 grados. Una visión panorámica de la política científica en México 1985-2019* (1a ed.). Miguel Ángel Porrúa.

Opinión del enfoque de las redes neuronales artificiales en el cáncer, tendencias tecnológicas y panorama general en México y el mundo

Opinion on the Artificial Neural Network Approach to Cancer, Technological Trends and Overview in Mexico and the World

Andrés Rivera-Chávez¹ y Alba Adriana Vallejo-Cardona^{1*}

¹ *Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco.*

*Autor de correspondencia: Alba Adriana Vallejo-Cardona, avallejo@ciatej.mx

Palabras clave:

Redes Neuronales Artificiales, biomoléculas, cáncer, tratamiento, diagnóstico

Keywords:

Artificial Neural Networks, biomolecules, cancer, treatment, diagnostic

Resumen

Las Redes Neuronales Artificiales (RNA) son una herramienta de gran utilidad para la identificación de biomoléculas específicas que pueden ser útiles en el diseño y desarrollo de terapias y métodos de diagnóstico aplicables en la lucha contra el cáncer. Este documento de opinión resalta datos interesantes sobre el cáncer y su estudio para posibles desarrollos de tratamiento y diagnóstico de precisión, así como muestra algunos de los repositorios de datos ómicos, datos bibliográficos y de desarrollo, donde se concentra el avance científico y de desarrollo. Este conocimiento abre la posibilidad de encontrar el área de oportunidad a nivel científico y comercial para aprovechar la cantidad abrumadora de información existente del conocimiento científico generado y reportado en distintas bases de datos con el objetivo de avanzar en el área de prevención, diagnóstico y terapia contra el cáncer.

Abstract

Artificial Neural Networks (ANNs) are powerful tools for identifying specific biomolecules, which can contribute to the design and development of novel diagnostic methods to combat cancer. This document presents recent and relevant data about cancer, highlighting the focus of current research aimed at finding a precision treatment and diagnosis. It also introduces several omics repositories, bibliographic resources, and developmental data. The integration of this knowledge opens new opportunities at both scientific and industrial levels, enabling the extraction of valuable insights from the vast amounts of available data, with the main objective of advancing prevention, diagnosis, and treatment strategies against cancer.

Recibido: 14 de febrero 2025

Revisado: 26 de mayo 2025

Aceptado: 02 de junio 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



El cáncer

El cáncer es un término que se le da a un grupo de enfermedades o patologías generadas en casi cualquier órgano o tejido en donde las células tienen un crecimiento incontrolable (Schiliro & Firestein, 2021). Estas células son capaces de migrar desde su origen hacia otros sistemas dentro del organismo: a este proceso de migración lo conocemos como metástasis World Health Organization (WHO). El crecimiento celular anormal genera, por lo regular, tumores sólidos, con excepción de los cánceres originados en la sangre, como las leucemias que, por lo general, no lo hacen (Bohnenberger et al., 2015; Marofi et al., 2021). Todas estas definiciones se pueden leer en los distintos portales especializados en salud como: World Health Organization, National Cancer Institute (NCI) como parte del National Institute of Health (NIH), The European Cancer Information System (ECIS) como parte de European Commission, entre otros.

En el portal del Atlas del Cáncer es posible encontrar de manera detallada la línea del tiempo sobre los hallazgos y estudios del cáncer. Ahí se describe que en el año 400 a.C., en Grecia, Hipócrates clasifica por primera vez los tumores como benignos y malignos (Rolfo C. et al., 2020), dicha terminología aún es utilizada en la clasificación de la agresividad del cáncer o neoplasia. Sin embargo, la evidencia de la presencia de células cancerígenas data de hace 4.2 millones de años encontradas en *Homo erectus*, incluso en momias egipcias datadas hasta 3000 años a.C. (The Cancer Atlas, s.f.).

Estos hallazgos resaltan que, a lo largo de la vida en este planeta, el cáncer ha estado presente y que llevamos más de 5000 años enfrentándolo como humanidad. Desde entonces, esta enfermedad ha sido tratada con remedios herbolarios, compuestos químicos con arsénico, terapias alternativas, farmacología, alimentación, acupuntura, radiación, cirugía de remoción, entre muchos otros tratamientos.

Conocimientos asociados al cáncer

Entre los siglos XVII al XVIII se estudió la relación que tenía la inflamación y la aparición del cáncer, también se propuso que la propagación de este podría ser a través de los ganglios linfáticos, lo cual conllevaba a un mal pronóstico de la supervivencia. Para 1733 se comenzaban a relacionar factores hormonales con la aparición del cáncer y, posteriormente, para 1761 y 1775 otros factores como los carcinógenos ocupacionales y el tabaco se sumaron como efectos de la aparición del cáncer. Por estas mismas fechas se pensó que el cáncer era contagioso; sin embargo, para 1830 Johannes Müller describe que los tumores se forman de células (Buja, 2021). Llegando a los 1900, con avances en el área de la genética, se comienzan a generar evidencias del origen del



cáncer como un producto de mutaciones genéticas que pueden ser transmitidas o bien adquiridas. Así mismo, para 1964 se comienza a identificar que existen también algunos agentes patógenos como virus y bacterias que pueden propiciar la aparición de tumores, tal como lo descrito por Burkitt en linfomas de niños africanos, donde el virus que lo causa es el de Epstein-Barr, el papilomavirus causante del cáncer de cérvix, la hepatitis C relacionada al cáncer de hígado, el herpes virus 8 y su relación con el sarcoma de Kaposi, la infección crónica producto de la bacteria *Helicobacter pylori* identificada como un factor importante para el cáncer de estómago, entre otros. Así mismo, se reafirmó que algunos compuestos que favorecen la aparición de anomalías en las células, provocando la aparición del cáncer, como lo son el arsénico, benceno, cadmio, mercurio, plomo, hidrocarburos clorados, naftilmina, radiaciones constantes, entre otros. Por ello, el cáncer es una patología que se considera multifactorial (The Cancer Atlas, s.f.; Hamilton & Waters, 2019).

Repositorio para consulta de avances sobre el cáncer

El cáncer se identifica de acuerdo con el órgano o tejido de origen, por lo que se ha encontrado una gran variedad de tipos de cáncer, que llegan a ser más de 100 tipos. Todos ellos pueden encontrarse descritos en el portal público Genomic Data Commons (GDC) del National Cancer Center del NIH. El repositorio de datos genéticos del GDC se derivó del programa The Cancer Genome Atlas (TCGA) - National Institute of Health. En este repositorio clínico se puede encontrar la clasificación de los tipos de cáncer de acuerdo con el órgano de origen, la etapa de desarrollo humano (infantes, adolescentes, adultos jóvenes y adultos), por género, región, entre otras clasificaciones genéticas. Otros repositorios de datos ómicos que se pueden consultar son: The Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE), MMRF CoMMpass Study, The Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments (TARGET), The Human Cancer Models Initiative (HCMI), Proteomic Data Commons (PDC), Cancer Imaging Program (CIP-TCIA), Catalogue of somatic Mutations In cancer (COSMIC), European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), entre otros (Alessandro, 2022). Así mismo, existe también un repositorio que concentra datos importantes de la epidemiología cancerígena que puede ser consultado en el Observatorio Mundial del Cáncer (GCO) (<https://gco.iarc.fr/en>).

Con la información que se describe en cada portal y en cada artículo generado sobre el estudio del cáncer se puede visualizar el panorama de la extensión compleja al estudiar y caracterizar el origen de esta patología, así como determinar el nivel de daño a nivel celular, el cual abarca desde un nivel genético hasta uno epigenético, ambos considerados mecanismos independientes para la generación del cáncer. El



daño genético puede ser o no hereditario debido a que pueden contribuir efectores externos ambientales para que existan mutaciones a nivel genético. El daño epigenético no daña propiamente la secuencia de los nucleótidos de ADN, si no que tiene efecto en la función de los genes, es decir que los cambios pueden ser causados por la edad o por factores ambientales como la alimentación, emocionales, ejercicio, medicamentos o las sustancias químicas, considerando hasta cierto punto cambios reversibles. El daño a nivel epigenético se considera producto de la metilación del ADN y la modificación de las histonas (Yu et al., 2024). Derivado de los cambios de metilación del ADN puede modificar la traducción hacia las proteínas, las cuales se ven envueltas de forma directa o indirecta en los diferentes procesos funcionales de las células y tejidos a través de la participación de los cambios bioquímicos en las reacciones a nivel de ADN, ARN, proteínas, péptidos entre otros biocompuestos que participan en las diferentes rutas metabólicas.

Además de las bases de datos mencionadas previamente, las cuales representan la materia prima a analizar dentro de la simbiosis entre la investigación en IA y el aterrizarla en apartados de relevancia fisiológica y biomédica, es posible observar la tendencia del conocimiento generado en los últimos años a partir de estudios individuales reportados en artículos y patentes.

Repositorios de publicaciones y patentes

Uno de los repositorios más relevantes en investigación de carácter biotecnológico es PubMed, perteneciente al NIH. En este repositorio se pueden encontrar más de 37 millones de citas en investigación biomédica a febrero del 2025, revistas científicas y libros en línea que posibilitan observar dicha tendencia. Al ser un repositorio basado en etiquetas de búsqueda, es fácil observar la tendencia de simbiosis que se está presentando en estos campos de la ciencia. Por ejemplo, al utilizar operadores lógicos en la búsqueda del repositorio “artificial intelligence” and “cancer” obtenemos casi 48 000 publicaciones de las cuáles en los últimos 5 años han sido publicadas cerca de 32 000, es decir, casi el 70% (Figura 1). De las publicaciones han sido las más recientes, lo cual va en concordancia con el auge visto en IA como los Large Language Models (LLM) generadores de respuestas inmediatas como ChatGPT, Claude, DeepSeek, entre muchos otros.

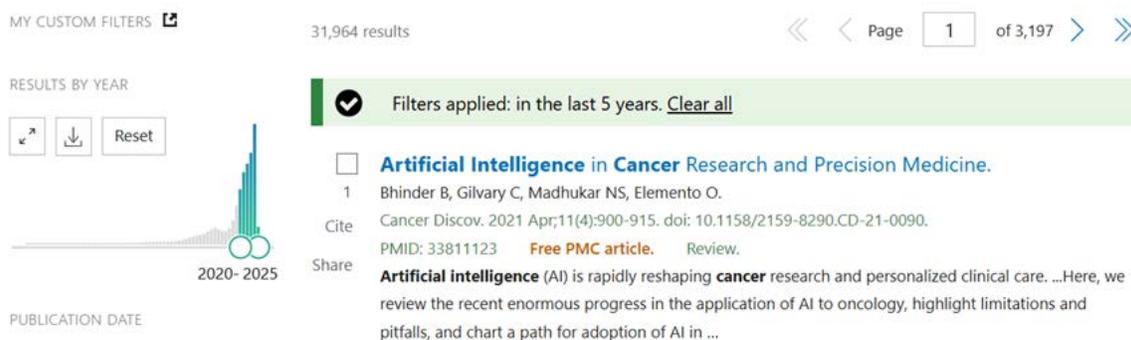


Figura 1. Búsqueda de términos relacionados a el campo de la IA y el cáncer con operadores lógicos de términos como “Artificial Intelligence” AND “cancer”. Pudiendo encontrar cerca de 32 000 artículos referentes a dichos términos a febrero del 2025, con una tendencia al alza como se puede ver de lado izquierdo en la línea de tiempo

Otro de los repositorios más utilizados en investigación es el National Center for Biotechnology Information (NCBI), en él podemos encontrar información de varias índoles, bases de datos, repositorios de publicaciones que nos provee de información en ciencia y salud con acceso a información biomédica y genómica. Al usar los mismos operadores lógicos “artificial intelligence” and “cancer” fue posible llegar a los cientos de miles de resultados en 13 bases de datos diferentes (Figura 2).

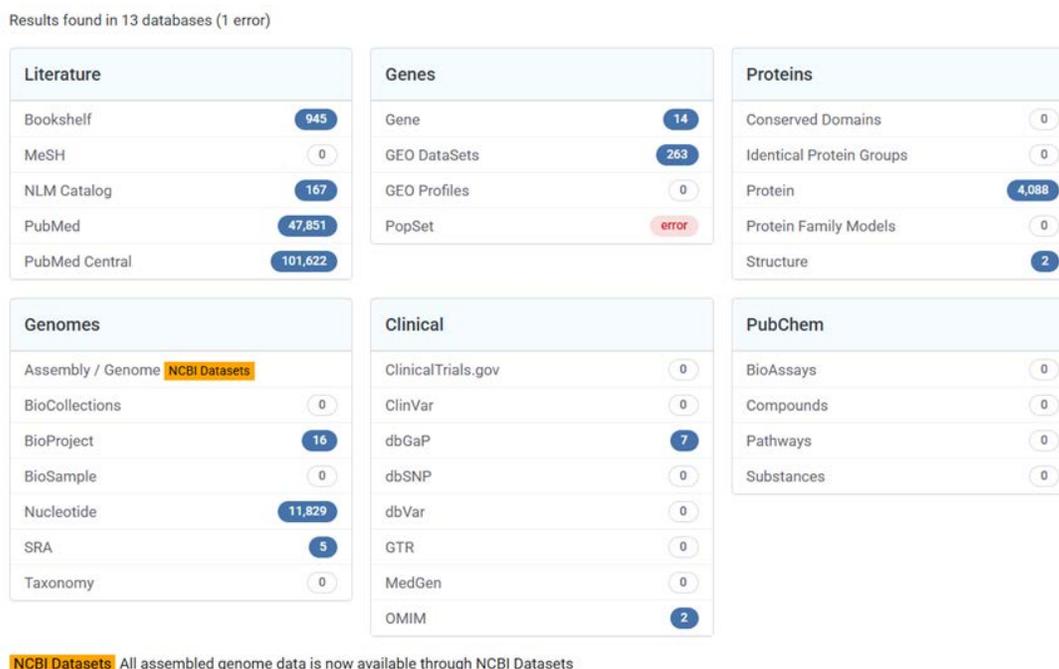


Figura 2. Resultados de bases de datos de NCBI con los términos de IA y cáncer. NCBI tiene dentro de sus repositorios más bases de datos especializadas, un ejemplo es de la literatura donde pueden encontrarse libros, revistas y artículos. En genoma se pueden encontrar los “BioProject” que son cohortes de información ómica de ciertas poblaciones con enfermedades o expuestas a distintos tratamientos. Mismo caso para Genes y Proteínas dentro de los apartados observables que dan resultados de búsqueda pudiendo descartar los ceros



Además de los repositorios basados en literatura e investigación de carácter estrictamente científico para uno o múltiples revistas, es relevante la búsqueda de información basada en patentes, las cuales han visto un despegue similar respecto a sus publicaciones. Por ejemplo, en uno de los repositorios más grandes de patentes de carácter privado como lens.org, de la misma forma con operadores lógicos, llegamos a encontrar 23, 610 patentes en las cuales podemos hacer filtros aún más específicos como aplicantes (que pueden ser universidades o empresas), años de publicación, estatus legal, jurisdicción (país o comunidad) entre otros. Lo relevante de este portal de revisión de patentes es que la gran mayoría de las patentes registradas están repartidas entre Estados Unidos (16, 352) y China (305), donde curiosamente México figura con una sola patente (Figura 3); sin embargo, es respectiva a la jurisdicción de esta, lo que se traduce en que no es realmente de origen mexicana, sino una patente originada en Estados Unidos y protegida para su explotación en México que va muy de la mano con el tema tratado.



Figura 3. Única patente registrada en México referente a la búsqueda de términos

El haber mantenido ambos términos fue para mantener una cohesión entre los distintos portales, pero con la misma lógica es posible refinar aún más nuestra búsqueda aterrizándola aún más. Por ejemplo, puede usarse “artificial neural networks” and “cancer” and “biomarkers”, en donde se puede observar la misma tendencia exponencial de publicaciones. En PubMed se han registrado 195 publicaciones en los últimos cinco años, siendo una disminución significativa para dilucidar la tendencia al auge de las mismas. En lens.org fue posible identificar hasta 14,685 patentes registradas. Gracias a estos indicadores es de gran importancia el abordar las tendencias de la simbiosis entre el campo de la inteligencia artificial por medio de las redes neuronales y la investigación biomédica en cáncer. Este mismo es el carácter a nivel mundial y cuando aumentamos el enfoque, por ejemplo, con el repositorio Scielo, que es más de un carácter latinoamericano y con publicaciones en español, la cantidad de publicaciones es mucho menor. Al buscar, por ejemplo, “inteligencia artificial” y “cáncer”, obtenemos únicamente tres salidas: una en Argentina, una en



Chile y una referente a la Revista Panamericana de Salud Pública, el cuál es un gran nicho de oportunidad respectiva a la investigación de IA y cáncer.

Manejo de metadatos relacionados al cáncer

Un análisis exhaustivo de toda la información que se ha recopilado hasta ahora en los diferentes portales dedicados a concentrar los datos genéticos, metabólicos y proteicos del cáncer pueden ayudarnos a encontrar moléculas capaces de reparar el daño a nivel celular, membranal o del sistema a través de tratamientos regenerativos. Una manera de analizar los metadatos generados a nivel genético, proteico o metabólico para cada tipo de cáncer es la herramienta de análisis por Redes Neuronales Artificiales, la cual depende de una programación contenida dentro del amplio campo de la Inteligencia Artificial (IA), donde el algoritmo es capaz de ser entrenado y retroalimentarse a partir de fuentes de información que están siendo modificadas continuamente y garantizar que este algoritmo sea capaz de analizar la información para encontrar lo que le fue encomendado. Es por esto por lo que se busca un análisis basado en redes neuronales artificiales, para tener la finalidad de encontrar diferencias y similitudes en función o en mutación genética que sean útiles para evidenciar la participación de moléculas proteicas, ARN no codificable, péptidos, vesículas extracelulares, entre otras, para cada tipo de cáncer (Huanbutta et al., 2024).

Un acercamiento a la cantidad de información que maneja una red neuronal artificial se puede describir con el siguiente texto: El genoma humano completo cuenta con 46 cromosomas arreglados en 23 pares, identificados y descritos en 2001 a través de dos proyectos grupales liderados por Collins F.S y Craig Venter J., cada uno de estos estudios fueron reportados en las revistas más representativas del área, *Nature* y *Science*, respectivamente. La identificación completa del genoma humano no fue suficiente para entender la patología del cáncer; sin embargo, ese conocimiento desencadenó nuevas preguntas y retos, ya que gracias a estos estudios se entendió que el conocimiento de los genes no era suficiente.

Para 2021, la revista *Nature*, en su volumen 590 número 7845, representó, a través de una imagen de portada, los estudios generados después de haberse identificado el genoma humano, a través del análisis de los avances científicos, estudiados y reportados para cada cromosoma y cada gen. Esta explosión de conocimiento de la misma revista es representada en un video de expansión tridimensional titulado *A network of science: 150 years of Nature papers* (Baker N. 2019), donde describen cómo cada estudio reportado en esa revista se conecta a través de un análisis no solo por un área de estudio, sino entrelazando todas las áreas multidisciplinarias involucradas en el quehacer científico, como física, química, biología y demás estudios. Es impre-



sionante el poder observar de manera gráfica la cantidad de información generada y el fenómeno de expansión del conocimiento que se replica no solo con los reportes publicados en esa revista, sino también en las demás revistas científicas que reportan avances en áreas como la bioquímica y fisiopatología de las enfermedades como el cáncer, en donde claramente se están perdiendo las divisiones por área temática para el estudio, tratamiento y detección de esta enfermedad.

El análisis de los efectores principales del cáncer para encontrar terapias y diagnósticos adecuados para la identificación y tratamiento del cáncer se hace cada vez más complejo. Es por ello que las herramientas de análisis algorítmico de redes neuronales artificiales puede ser una alternativa para encontrar de una manera más eficiente las moléculas consideradas como blancos terapéuticos, las cuales ofrecen alternativas al dar dirección específica a los tratamientos o bien el encontrar biomoléculas que se consideren biomarcadores que apoyen en la identificación de manera expedita la patología que puede provocar el cáncer. La Figura 4 muestra la importancia que tiene cada una de las moléculas que se pueden considerar para el tratamiento o el diagnóstico y la cantidad de moléculas asociadas a esa clasificación, las cuales pueden ser analizadas a través del manejo de metadatos por las redes neuronales (IA). La imagen de la Figura 4 expone la cantidad aproximada de moléculas que tendrían que ser analizadas para cada patología, y dejando abierto el análisis de las moléculas que aún no se conocen. Por ejemplo, el total exacto de moléculas que intervienen en los procesos como lo son los glúcidos, por la capacidad de recombinaciones que se pueden generar para sus diferentes funciones, hasta la fecha aún no son identificados en su totalidad.

Los prótidos son moléculas asociadas a la estructura de las proteínas que se están identificando no solo con procesos convencionales de proteómica tradicional, sino a través de estudios denominados de “adelante hacia atrás”, con lo que cobró gran importancia el estudio de la epigenética. Los lípidos, a pesar de existir repositorios como Lipids Maps (LIPID MAPS, s. f.), aún no se identifican todos ellos, ni tampoco se define por completo la función y el impacto que tienen sobre patologías oncológicas (Figura 3). Hoy en día continúan identificando moléculas a través de las ciencias Ómicas, bajo tratamientos experimentales para identificar su naturaleza física, química y bioquímica para definir posteriormente su función. Es en esta parte donde se llega a resultados en menos tiempo con ayuda del análisis de metadatos. El encontrar moléculas catalogadas como blancos terapéuticos o biomarcadores de manera eficiente y específica abre la posibilidad de detectar a tiempo o prevenir el cáncer (Abdel-Jaber et al., 2022).

En resumen, los modelos basados en IA de redes neuronales artificiales pueden interconectar los procesos del comportamiento a nivel genómico, epigenómico, proteómico y metabolómico durante cada uno de los tipos de cáncer, detectando el daño en alguno de los pasos del proceso de diferenciación y función, y con ello dilucidar el nivel al que se encuentra el daño en los procesos biológicos o bioquímicos que favorecen la aparición del cáncer y así poder diseñar y generar tratamientos de regeneración o activación de funciones, con el fin de encaminar el entendimiento y tratamiento del cáncer hacia una medicina de precisión (Yu et. al., 2024).

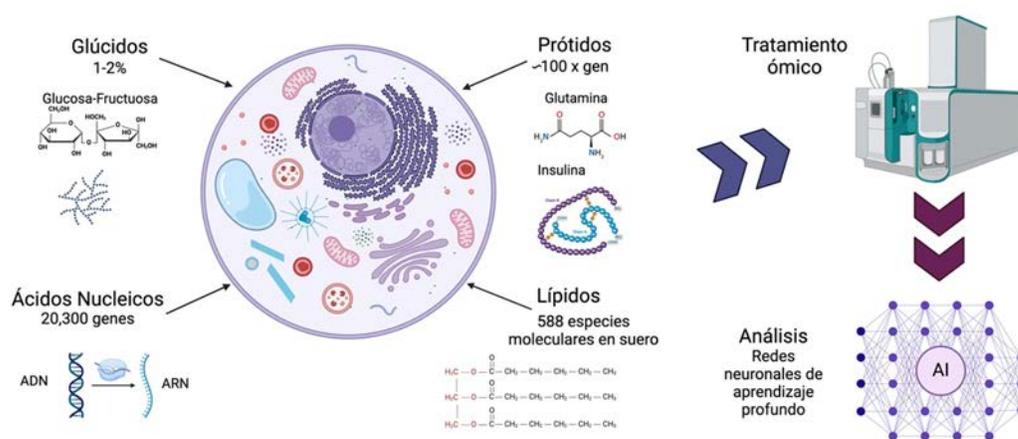


Figura 4. Clasificación de moléculas que intervienen en la función celular y que interactúan entre cada una de las células, tejidos u órganos durante el funcionamiento del organismo, sea este con un funcionamiento normal o anormal (para el caso del cáncer). Las flechas indican el proceso de la identificación a través de un tratamiento ómico y el análisis funcional con redes neuronales. Algunas de las moléculas fueron reportadas por Aebersold et. al., 2018; Quehenberger et al., 2010 y Holesh et al., 2023

Fuente: Diseño de imagen propia

Las herramientas generadas a través de la programación, utilizando Redes Neuronales, es una estrategia que se utiliza actualmente para analizar diferentes áreas del entendimiento científico. En lo que respecta al cáncer, puede ayudar para encontrar datos sobresalientes de esta enfermedad en una revisión exhaustiva de la literatura. Para ello se tienen que hablar un lenguaje de entendimiento común entre los programadores y los investigadores de las diferentes áreas que estudian el cáncer lo cual hace que se mantenga un entendimiento entre los alcances y las limitaciones que tiene la programación, por ejemplo, el origen de la base de datos con la que se alimentará el algoritmo de la red neuronal y las capas funcionales que se establezcan del algoritmo para llegar a un resultado idóneo. Esto es muy importante porque existen bases de datos de acceso libre, otras restringidas y otras que aún no se cuenta con la información, como lo que sucede con los artículos de divulgación, así que los



datos resultantes dependerán de la base de datos que se utilicen como entradas al programa. Así mismo, se deberá tener en cuenta las restricciones o consideraciones que se indiquen dentro del algoritmo para delimitar la información a analizarse, por lo que al final los resultados obtenidos por el algoritmo se deberán de analizar de manera consciente, exhaustiva y considerando las restricciones de origen para interpretar los datos desde el análisis funcional del fenómeno biológico, donde se deberá considerar el sesgo que puede generar la información del proceso informático (Lee, 2023; Alowais et. al., 2023). Este tipo de estudios puede arrojar datos interesantes como la identificación de 10 genes con mayor representación de cambio en cáncer de páncreas, al analizar 54 005 genes provenientes del portal GDC a través de un algoritmo de redes neuronales (Salgado et. al., 2024), lo que abrió la posibilidad de encontrar blancos terapéuticos a nivel genético, epigenético y proteico.

Los avances dirigidos hacia el área Terapias y Diagnóstico, utilizando los algoritmos predictivos de Redes Neuronales orientados hacia la medicina de precisión, conectan al área de investigación con la industria farmacéutica, acelerando la búsqueda de las biomoléculas con mayor relevancia en un corto tiempo, aprovechando todos los estudios científicos reportados en los portales de información que hasta ahora existen. Por lo que las principales áreas de oportunidad para la IA en la industria farmacéutica están en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, en la optimización de fabricación de medicamentos y el avance en la medicina de precisión.

De acuerdo con el informe realizado por VLink: “What is the Role of Artificial Intelligence in Healthcare? Real-World Examples & Future Trends” en el 2023, reporta un crecimiento sostenido del 2021 al 2030 del uso de la IA en la industria de la salud con aproximadamente 40 billones de dólares anuales. En dicho reporte también destacan las áreas de salud donde se refleja la importancia de la IA y casos reales donde se ha utilizado la IA, por ejemplo, en el tratamiento oncológico realizado por IBM Watson para ayudar a los oncólogos a desarrollar planes personalizados de acuerdo con los datos de las investigaciones actuales y los datos del paciente. Netscribes.com comunica, a través de una nota, las aplicaciones principales de la IA en la industria farmacéutica, destacando algunas empresas que actualmente ya utilizan la tecnología basada en IA para sus desarrollos, abarcando Start ups y Tech Companies (VLink, 2023; Netscribes.com, 2023).

Conclusiones

El ambiente multifactorial que prevalece alrededor de la aparición y el desarrollo del cáncer ha generado una cantidad considerable de información tanto para consulta como para el análisis de la fuente y el entendimiento de su interconexión biofuncional y patológica.



La compartimentalización de la información en los distintos repositorios hace que la búsqueda y la integración se vuelva una tarea ardua y tardada, lo que genera sesgos para el desarrollo de terapias y dispositivos de diagnóstico y prevención. Sin embargo, la intervención de un manejo acertado de metadatos podría ser una herramienta poderosa para el avance de los desarrollos para la prevención y el tratamiento del cáncer, a través de interconectar funciones y modificaciones estructurales y con ello encontrar moléculas bioactivas óptimas para los desarrollos contra el cáncer.

Y como se puede apreciar, la complejidad que se tiene tanto para el diseño de la estrategia de análisis bioinformático de los metadatos y los desarrollos de aplicación que se pueden generar, es indispensable que los investigadores, empresarios y gobierno generen redes de colaboración mundial para los desarrollos de algoritmos de Redes Neuronales con análisis en IA útiles para el estudio, diagnóstico y tratamiento del cáncer, ya que esta patología también depende de la región y la etnia.

Referencias

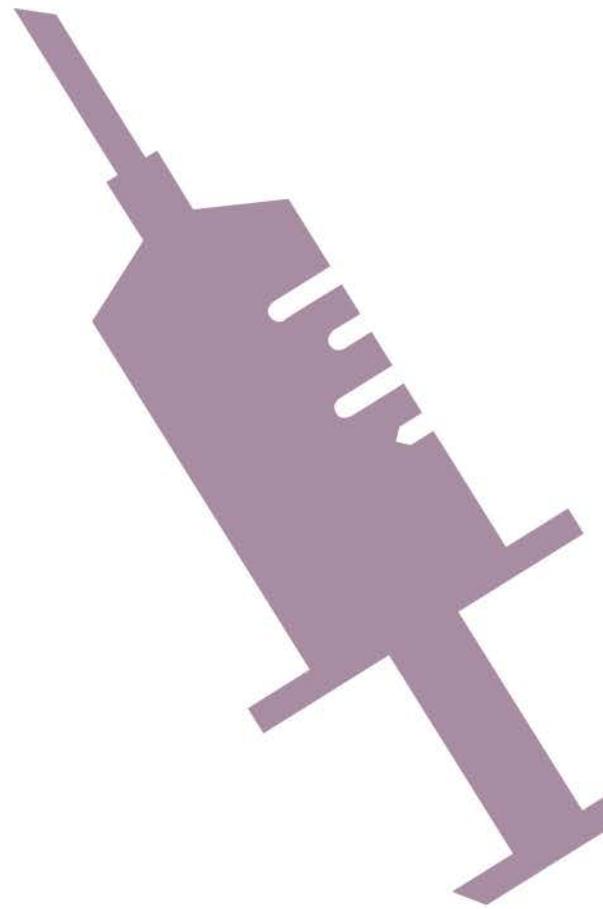
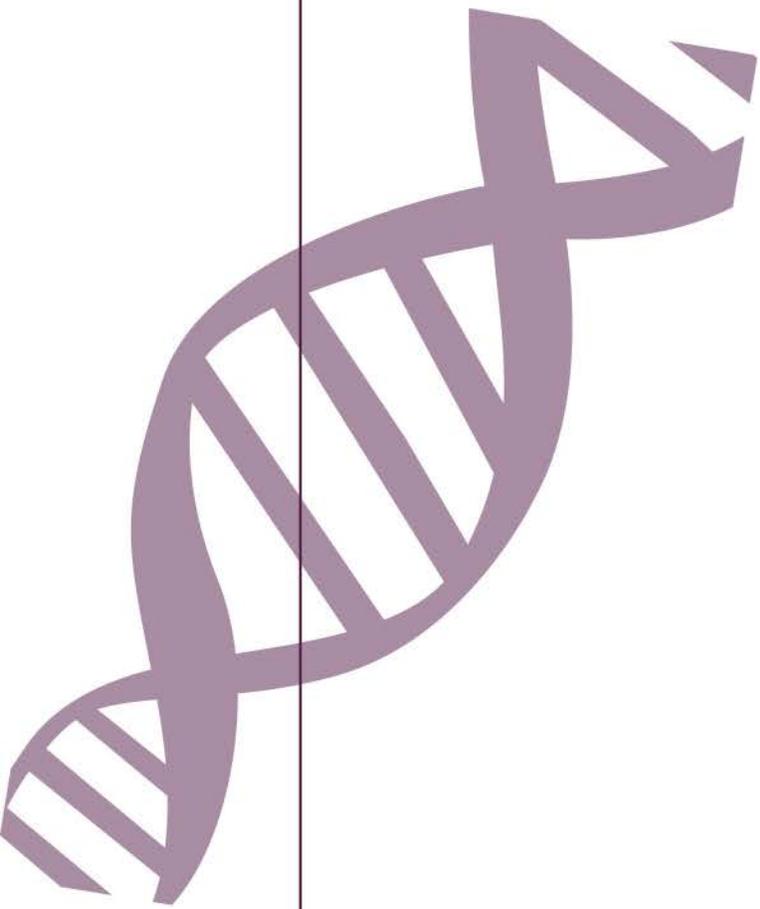
- Aebersold, R., Agar, J.N., Amster, I.J., Baker, M.S., Bertozzi, C.R., Boja, E.S., Costello, C.E., Cravatt, B.F., Fenselau, C., Garcia, B.A., Ge, Y., Gunawardena, J., Hendrickson, R.C., Hergenrother, P.J., Huber, C.G., Ivanov, A.R., Jensen, O.N., Jewett, M.C., Kelleher, N.L., Kiessling, L.L., Krogan, N.J., Larsen, M.R., Loo, J.A., Ogorzalek Loo, R.R., Lundberg, E., MacCoss, M.J., Mallick, P., Mootha, V.K., Mrksich, M., Muir, T.W., Patrie, S.M., Pesavento, J.J., Pitteri, S.J., Rodriguez, H., Saghatelian, A., Sandoval, W., Schlüter, H., Sechi, S., Slavoff, S.A., Smith, L.M., Snyder, M.P., Thomas, P.M., Uhlén, M., Van Eyk, J.E., Vidal, M., Walt, D.R., White, F.M., Williams, E.R., Wohlschläger, T., Wysocki, V.H., Yates, N.A., Young, N.L., & Zhang, B. (2018). How many human proteoforms are there? *Nature Chemical Biology*, *14*(3), 206-214. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2576>.
- Abdel-Jaber, H., Devassy, D., Al Salam, A., Hidaytallah, L. & EL-Amir, M. (2022). A Review of Deep Learning Algorithms and Their Applications in Healthcare. *Algorithms*, *15*(2), 71. <https://doi.org/10.3390/a15020071>
- Alowais, S. A., Alghamdi, S. S., Alsuhebany, N., Alqahtani, T., Alshaya, A. I., Almohareb, S. N., Aldairem, A., Alrashed, M., Saleh, K. B., Badreldin, H. A., Al Yami, M. S., Harbi, S. A. & Albekairy, A. M. (2023). Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Medical Education*, *23*, 689. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>
- Baker, N. (2019). A network of science:150 years of Nature papers. Exclusive analysis explores Nature's multidisciplinary history. *Nature Video*. doi.org/10.1038/d41586-019-03325-6.



- Bohnenberger, H., Ströbel, P., Mohr, S., Corso, J., Berg, T., Urlaub, H., Lenz, C., Serve, H., & Oellerich, T. (2015). Quantitative mass spectrometric profiling of cancer-cell proteomes derived from liquid and solid tumors. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (96), e52435. <https://doi.org/10.3791/52435>
- Buja, L.M. (2021). The cell theory and cellular pathology: Discovery, refinements and applications fundamental to advances in biology and medicine. *Experimental and Molecular Pathology*, 121, 104660. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2021.104660>
- Hamilton J. G., Waters E. A. (2017). How are Multifactorial Beliefs about the Role of Genetics and Behavior in Cancer Causation associated with Cancer Risk Cognitions and Emotions in the U.S. Population? *Psychooncology*, 27(2), 640-647. <https://doi.org/10.1002/pon.4563>.
- Holesh, J.E., Aslam, S., & Martin, A. (2023). Physiology, Carbohydrates. *StatPearls* [internet]. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459280/>
- Huanbutta, K., Burapapadh, K., Kraisit, P., Sriamornsak, P., Ganokratanaa, T., Suwanpitak, K., & Sangnim, T. (2024). Artificial intelligence-driven pharmaceutical industry: A paradigm shift in drug discovery, formulation development, manufacturing, quality control, and post-market surveillance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 203, 106938. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106938>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2021). *¿Qué es el cáncer?* Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- Laganá, A. (2022). *Computational Methods for Precision Oncology*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-91836-1>
- Lee, M. (2023). Deep Learning Techniques with Genomic Data in Cancer Prognosis: A Comprehensive Review of the 2021–2023 Literature. *Biology*, 12(7), 893. <https://doi.org/10.3390/biology12070893>
- LIPID MAPS. (s. f.). *LIPID MAPS® Lipidomics Gateway*. Consultado el 10 de febrero del 2025 de <https://www.lipidmaps.org/>
- Marofi, F., Tahmasebi, S., Rahman, H.S., Kaigorodov D., Markov A., Yumashev A.V., Shomali N., Chartrand M.S., Pathak Y., Mohammed R. N., Jarahian M., Motavalli R., Khiavi F.M. (2021). Any closer to successful therapy of multiple myeloma? CAR-T cell is a good reason for optimism. *Stem Cell Research & Therapy*, 12, 217. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02283-z>
- National Library of Medicine. (s. f.). *artificial intelligence and cancer*. Consultado el 07 de febrero del 2025 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=artificial+intelligence+and+cancer>



- Netscribes.com. (2023). *Applications of Artificial Intelligence in the Pharmaceutical Industry*. Recuperado de <https://www.netscribes.com/pharma-industry-trends-and-outlook-for-2023/>
- PubMed. (s. f.). artificial neural networks and cancer and biomarkers. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=artificial+neural+cual%20es%20works+and+cancer+and+biomarkers>.
- Quehenberger, O., Armando, A. M., Brown, A. H., Milne, S. B., Myers, D. S., Merrill, A. H., Bandyopadhyay, S., Jones, K. N., Kelly, S., Shaner, R. L., Sullards, C. M., Wang, E., Murphy, R. C., Barkley, R. M., Leiker, T. J., Raetz, C. R., Guan, Z., Laird, G. M., Six, D. A., Russell, D. W., ... Dennis, E. A. (2010). Lipidomics reveals a remarkable diversity of lipids in human plasma. *Journal of lipid research*, 51(11), 3299–3305. <https://doi.org/10.1194/jlr.M00944>
- Rolfo Xh., Cardona A. F., Ruíz A. (2020) Precursores de la investigación en cáncer y de la oncología. *Medicina*, 42(4). <https://doi.org/10.56050/01205498.1560>
- Salgado, I., Prado Montes de Oca, E., Chairez, I., Figueroa-Yáñez, L., Pereira-Santana, A., Rivera Chávez, A., Velázquez-Fernandez, J. B., Alvarado Parra, T., & Vallejo, A. (2024). Deep Learning Techniques to Characterize the RPS28P7 Pseudogene and the Metazoa-SRP Gene as Drug Potential Targets in Pancreatic Cancer Patients. *Biomedicines*, 12(2), 395. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020395>
- Schiliro, C., & Firestein, B. L. (2021). Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation. *Cells*, 10(5), 1056. <https://doi.org/10.3390/cells10051056>
- Schiliro, C., & Firestein, B. L. (2022). Correction: Schiliro, C.; Firestein, B.L. Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation. *Cells* 2021, 10, 1056. *Cells*, 11(22), 3593. <https://doi.org/10.3390/cells11223593>
- The Cancer Atlas. (s. f.). *History of Cancer*. Recuperado de <https://canceratlas.cancer.org/history-cancer/>
- VLink. (2023). *What is the Role of Artificial Intelligence in Healthcare? Real-World Examples & Future Trends*. Recuperado de <https://vlinkinfo.com/blog/artificial-intelligence-in-clinical-practice/>.
- Yu, X., Zhao, H., Wang, R., Chen, Y., Ouyang, X., Li, W., Sun, Y & Peng, A. (2024). Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine. *Cell Death Discovery*, 10, 28. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01803-z>



El potencial diagnóstico de PRRSV usando proteína N recombinante de virus nativos de México

The diagnostic potential of PRRS using recombinant N protein from viruses native to Mexico

Mariana Bereth Minor-Pérez¹, Sara Elisa Herrera-Rodríguez^{1*}, Abel Gutiérrez-Ortega² y Zahaed Evangelista-Martínez¹

¹ *Subsede Sureste, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Mérida, Yucatán, México.*

² *Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Guadalajara, México.*

* *Autor de correspondencia: Sara Elisa Herrera-Rodríguez, sherrera@ciatej.edu.mx*

Resumen

Palabras clave:

Síndrome del virus respiratorio reproductivo porcino, ELISA, nucleocápside, inmunodiagnóstico, antígeno recombinante

El PRRSV es un virus que causa graves afectaciones para la industria porcícola. Dada su alta variabilidad a nivel genómico, su diagnóstico puede verse obstaculizado usando técnicas de inmunodiagnóstico o moleculares comunes. En el presente trabajo se buscó determinar la presencia de anticuerpos contra el PRRSV en sueros de cerdos. Se utilizaron los resultados de ELISA en un análisis por curva ROC, construida a partir de 20 sueros control de cerdos de engorda, 10 sueros control positivo y 10 sueros control negativos, y 6 sueros sin clasificar. El ensayo de ELISA se basó en el uso como antígeno de una proteína recombinante de nucleocápside de PRRSV. Los resultados del análisis ROC mostraron que el antígeno S20N recombinante logró clasificar de manera sensible y específica los sueros de animales con infección natural de los de animales inmunizados, así como diagnosticar la enfermedad en sueros sin clasificar.

Abstract

Keywords:

Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, ELISA, nucleocapsid, immunodiagnosis, recombinant antigen

PRRSV is a virus that causes serious damage to the swine industry, and given its high genomic variability, its diagnosis can be hindered using common immunodiagnostic or molecular techniques. In the present study, we sought to determine the presence of antibodies against PRRSV in pig sera. The results of ELISA were used in a ROC curve analysis, built from 20 control sera from fattening pigs, 10 naturally infected and 10 uninfected, and 6 unclassified sera. The ELISA assay was based on the use of a recombinant PRRSV nucleocapsid protein as the antigen. The results of the ROC analysis showed that the recombinant S20N antigen was able to sensitively and specifically classify sera from naturally infected animals from those from immunized animals, as well as diagnose the disease in unclassified sera.

Recibido: 24 de marzo 2025

Revisado: 21 de abril 2025

Aceptado: 02 de junio 2025

Publicado: 21 de enero 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

El Virus del Síndrome Respiratorio Reproductivo Porcino (PRRSV, por sus siglas en inglés) es la enfermedad con mayor impacto económico en la industria porcícola en Estados Unidos, donde se estima que las pérdidas anuales ascendieron a 1.2 billones de dólares en el transcurso de la última década (Growing Losses from PRRS Cost Pork Producers \$1.2 Billion per Year, New Study Shows - News Service, 2024). Mientras que en México, un cálculo del 2016 estableció una pérdida anual de 3,057.12 pesos por hembra (Cruz, 2016). En México, el 50% de la producción porcícola corresponde a granjas tecnificadas que, para su clasificación como tal, requieren un mínimo de 500 vientres (SENASICA, 2021). El virus fue aislado inicialmente en Países bajos en 1991, aunque se había descrito con anterioridad como la “enfermedad misteriosa del cerdo”. En el periodo 2019-2020 México fue el país con más reportes de la enfermedad, aunque no hubo muertes a causa de ella (Panorama Internacional del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino, 2022).

Parte de la problemática al momento de contener el virus es su alto nivel de diversidad genética, que ha causado una distinción entre dos prototipos de PRRSV distintos, cuya identidad genómica es de tan solo 60%: El PRRSV-1, representado por la cepa europea Lelystad, y el prototipo PRRSV-2, representado por la cepa americana VR-2332. El genoma del virus consta de un RNA de cadena sencilla de polaridad positiva 15 kb divididas en 11 marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés), que codifican 16 proteínas no estructurales y 8 estructurales; entre estas últimas se cataloga la proteína de nucleocápside (N), producto del ORF7. Esta proteína es altamente inmunogénica y la más expresada durante la infección viral (Yajie Zheng et al., 2024), además de que es posible detectarla a partir de 7 días post infección y tras varios meses. Sus propiedades inmunogénicas y su alto nivel de conservación en la secuencia del virus han hecho que el diagnóstico del PRRSV esté comúnmente basado en la proteína N, ya sea por inmunoensayo (ELISA, IFA) o por biología molecular (RT-qPCR) (Pan et al., 2023; Yajie Zheng et al., 2024).

El primer uso de una proteína N recombinante de PRRSV en inmunoensayo fue en 1997 (Denac et al., 1997), y actualmente es utilizada en la gran mayoría de kits comerciales para diagnóstico por ELISA, una técnica basada en la interacción antígeno-anticuerpo que se da durante la infección viral, y que se basa en el uso de muestras biológicas como suero o tejidos para diagnosticar una posible infección en los animales, según su carga de anticuerpos (ELISA indirecto). Las técnicas de ELISA en especial han destacado por ser más amigables en un sentido técnico, ya que no requieren de instalaciones o equipo especializado para realizarse, a diferencia de las técnicas de PCR que además se ven limitadas por la estabilidad y manejo de las muestras. Las técnicas de inmunohistoquímica,



por su parte, requieren condiciones estrictas de esterilidad, mayores conocimientos técnicos y también un procesamiento rápido de las muestras, por lo que no es común que se utilicen para la detección del PRRSV en granjas. Muchos de los kits basados en inmunodiagnóstico, aunque logran diagnosticar PRRSV-1 y PRRSV-2, tienen ciertas dificultades para distinguir entre anticuerpos generados por la vacunación del animal o por una infección real, por lo que suelen ser más usados principalmente para monitorear la respuesta inmune del cerdo tras ser vacunado (Pan et al., 2023).

En México, el análisis de cepas circulantes de PRRSV arrojó algo de luz sobre las diferencias que hay entre las cepas locales y una cepa prototipo como VR-2332. Se estableció que en el país el tipo predominante es el PRRSV-2, y en general, los antígenos expresados a partir de la proteína N de las cepas nativas son distintos a aquellos que se generan tras una exposición a las vacunas contra PRRSV, lo que en consecuencia causa resultados variados al momento de diagnosticar la enfermedad con los kits de ELISA disponibles comercialmente. Además, el uso de vacunas de virus vivos modificados (MLV, por sus siglas en inglés) causa interferencias con el diagnóstico (Martínez-Bautista et al., 2018). Con este panorama se hace énfasis en la necesidad existente de actualizar y refinar el diagnóstico de la enfermedad, con un enfoque localizado a una región que sea capaz de distinguir con mayor precisión las infecciones por virus nativos de la respuesta inmune tras la vacunación. Aunque el objetivo del presente trabajo no fue dilucidar los mecanismos que llevan a esta distinción entre cepas nativas y cepas vacunales, el contexto teórico sugiere que las diferencias en la conformación de los epítomos antigénicos de una infección natural, podrían ser la causa de que la unión antígeno-anticuerpo, esencial para la prueba de ELISA, no se establezca si el animal cuyo suero será utilizado como anticuerpo primario únicamente ha estado expuesto a cepas vacunales.

A lo largo del presente proyecto se utilizó una proteína de nucleocápside recombinante expresada a partir de la secuencia ORF7 de una cepa nativa de PRRSV obtenida de una granja en México como antígeno para la técnica de ELISA indirecto, el cual permitió detectar anticuerpos contra el PRRSV en sueros de cerdos seropositivos, logrando también diferenciar entre una infección verdadera y la respuesta inmune típica de la vacunación.

Materiales y Métodos

Obtención del antígeno

El antígeno denominado S20N se obtuvo por medio de la clonación y posterior expresión del fragmento ORF7 de RNA de una cepa nativa de PRRSV-2. Fue expresado en un sistema *E. coli* BL21 utilizando un plásmido pET-28a(+), al que se



le insertó un fragmento de 292 pares de bases, correspondiente a ORF7, según el protocolo descrito por Zapata y colaboradores en 2021 (Zapata-Cuellar et al., 2021) con una temperatura de inducción de 20 °C. La proteína se expresó en la fracción soluble y fue purificada por medio de cromatografía de afinidad con imidazol.

Sueros control e incógnita

Se utilizaron 26 sueros distintos provenientes de animales de engorda de distintas granjas porcícolas en México, agrupados y codificados como se describe en la Tabla 1:

Tabla 1. Relación de sueros utilizados como anticuerpo primario en el ELISA

Sueros positivos control	Sueros negativos control	Sueros incógnita
10 sueros, numerados 1-10	10 sueros: A6, A7, A8, A9, A10, A12, A13, A14, A15, A16.	C2, C3, C4, S2, NAV, CAD

Fuente: propia

Los sueros denominados positivos y negativos se utilizaron como controles para el análisis estadístico de la prueba de ELISA. Su carga viral se verificó por medio de PCR en un laboratorio externo, mientras que los sueros con resultado desconocido fueron usados para su diagnóstico en el presente protocolo.

ELISA indirecto

El antígeno S20N se diluyó a una concentración de 1.97 ng/ μ L con buffer de carbonatos 0.05 M pH 9.6 (Sigma, C3041-50CAP) y se fijó a la placa colocando un volumen de 100 μ L por cada pozo, y dejando en incubación a 4 °C durante toda la noche. Previo al paso de bloqueo, la placa se lavó 3 veces con 200 μ L de PBS-T (Tampón fosfato salino-Tween 0.5%), con agitación suave y manteniendo la solución de lavado 1 minuto por cada lavado. El bloqueo se realizó con 100 μ L de leche descremada al 5%, incubando por 1 hora a temperatura ambiente preparada el mismo día; tras el bloqueo, la placa se volvió a lavar usando las condiciones ya descritas. Los sueros (anticuerpo primario) se añadieron en una dilución 1:2000 con PBS-T, colocando 100 μ L de suero diluido por cada pozo, en triplicados, y se incubaron nuevamente por 1 hora a temperatura ambiente. Adicionalmente, se colocaron 2 controles negativos con el fin de descartar cualquier reacción cruzada que pudiese dar un resultado falso positivo. Tras la reacción con el anticuerpo primario, la placa se lavó 4 veces para incubarse con 100 μ L de anticuerpo secundario (Sigma, Anti-Pig IgG (Whole Molecule)-Peroxidase Antibody Produced in Rabbit Cat. A5670) diluido (1:20,000). Nuevamente, la placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora,



tiempo tras el cual se lavó 5 veces con la solución de lavado. Se aplicaron 100 μ L de sustrato (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) Liquid Substrate System for ELISA, Merck cat. T0440) atemperado a cada pozo. La placa se mantuvo protegida de la luz por 5 minutos para permitir el desarrollo del color por la reacción del sustrato con el anticuerpo secundario. Sin lavar la placa ni retirar el sustrato, se detuvo la reacción con el mismo volumen (100 μ L) de solución de paro (H_2SO_4 1N) y se procedió a la lectura por espectrofotometría a 450 nm.

Análisis estadístico

Se obtuvieron los datos de medias y desviación estándar de las absorbancias obtenidas para todas las muestras (excluyendo controles de arginina y PBS) utilizando el software SPSS versión 28, condensando los triplicados a un solo valor, lo que sirvió para representar gráficamente los resultados obtenidos.

Los valores de obtenidos de los sueros positivos control (numerados 1-10) y los sueros negativos control (A6, A7, A8, A9, A10, A12, A13, A14, A15, A16) se utilizaron para la construcción de una curva de eficacia diagnóstica (ROC, por sus siglas en inglés). Ya que este análisis requiere de valores binarios, a los sueros positivos control se les asignó el valor 0; y a los sueros negativos control, el valor 1. Este análisis también permitió obtener el punto de corte y el área bajo la curva. El punto de corte es el valor mínimo en el que se considerará que una respuesta se puede clasificar dentro de la variable de estado, es decir, la categoría considerada positiva. Al establecer un punto de corte, basándose en los sueros de diagnóstico conocido, fue posible determinar qué sueros incógnita se podrían clasificar como positivos o negativos. Mientras que el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) es un indicador de la calidad del clasificador. Un valor más cercano a 1 se interpreta como una alta sensibilidad y especificidad del clasificador, lo que significa que tiene la capacidad de diferenciar correctamente los individuos sanos y los enfermos. La sensibilidad y especificidad también ayudan a determinar el punto de corte, ya que se debe elegir aquel que permita tener una sensibilidad y especificidad lo más cercanas a 1 que sea posible. La selección del punto de corte dependerá del objetivo propuesto para el clasificador.

Al haber obtenido el punto de corte, las medias de las absorbancias de los sueros control y los sueros incógnita, con sus respectivas desviaciones estándar, se graficaron en el software GraphPad Prism Versión 8.0.1, con el fin de determinar si las desviaciones entre sueros positivos y negativos se traslapaban, y si alguno de los sueros positivos tenía valores por debajo del punto de corte y viceversa.



Resultados y Discusión

La curva y el análisis ROC se construyeron con los valores de las lecturas a OD₄₅₀ de los sueros con resultado previo de positivos y negativos a PCR. Se obtuvo un AUC = 1. Según los conceptos de sensibilidad y especificidad, el clasificador puede diagnosticar la enfermedad en los animales sin riesgo de errar por falsos positivo. El punto de corte, calculado en 0.567, corresponde al punto en el que la sensibilidad (eje y) tiene un valor de 1; y la 1-especificidad (eje x), un valor de 0. En resumen, se encuentra en el punto de la curva más cercano al ángulo superior izquierdo del gráfico, como se observa en el Gráfico 1.

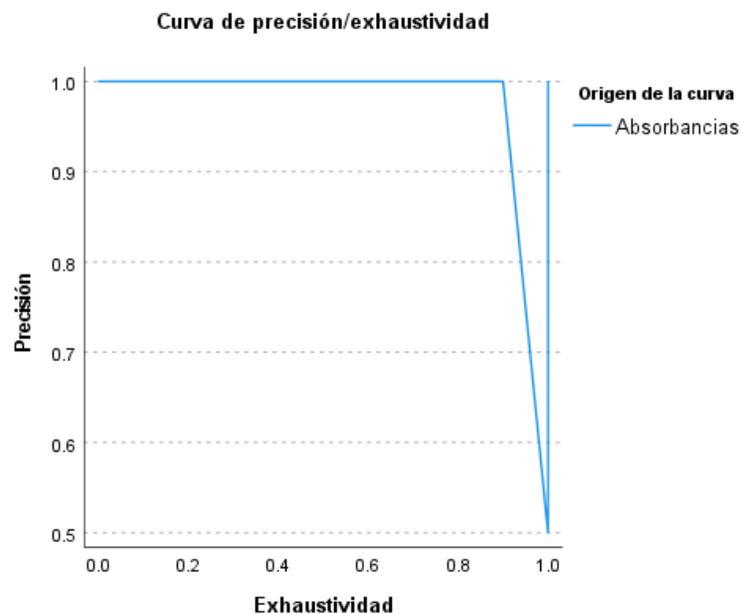


Gráfico 1. Curva ROC de absorbancias de los controles positivo y negativo. En el eje y se representa la sensibilidad; en el eje x, su complementario, 1-especificidad. La línea de referencia representa un clasificador completamente al azar, con AUC = 0.5

Fuente: propia. Generado en SPSS, versión 28

En la Tabla 2 se presentan los resultados de absorbancia de las muestras incógnita. A partir del punto de corte obtenido de los valores de los sueros denominados control, se determinó que 4 de las 6 muestras son seropositivas: C2, C3, C4, NAV, mientras que S2 y CAD tuvieron absorbancias promedio inferiores al punto de corte 0.567 (como se observa en la Tabla 3), por lo que se consideraron negativos a anticuerpos contra PRRSV.

**Tabla 2.** Análisis ROC de los sueros control positivos y sueros control negativos

Área bajo la curva ROC				
Variables de resultados de prueba: V1				
95% de intervalo de confianza asintótico				
Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	Límite inferior	Límite superior
1.000	.000	.000	1.000	1.000

a. Bajo el supuesto de distribución exponencial binegativo
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Fuente: propia. Obtenido en SPSS versión 28

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de los seis sueros incógnita. Analizado con el software SPSS versión 28

Muestra	Media	Desviación estándar
C2	0.823	0.018
C3	3.704	0.045
C4	3.38	0.053
S2	0.319	0.005
NAV	1.667	0.093
CAD	0.444	0.023

Fuente: propia

El punto de corte, las medias y las desviaciones estándar se utilizaron para construir un el Gráfico 2, en el que se pudo confirmar que las desviaciones estándar de los controles positivos y negativos no se traslapan, lo que sustenta la precisión del clasificador al momento de diagnosticar los sueros. Los resultados obtenidos concuerdan con la propuesta presentada por Martínez-Bautista en 2017, en el que se sugiere que los anticuerpos producidos como respuesta a una infección por virus nativos de México tienen diferencias relevantes en relación a las cepas vacunales, lo que puede entorpecer el diagnóstico (Martínez-Bautista et al., 2018). Adicionalmente, se ha confirmado que un cambio en la secuencia de aminoácidos de un antígeno puede tener como consecuencia que el reconocimiento del anticuerpo por el antígeno se vea bloqueado por completo (Colman, 1994) y las secuencias de cepas de PRRSV presentes en México, entre las que se encuentra la utilizada para la producción del antígeno S20N, presentan cambios como sustituciones o eliminaciones dentro de su secuencia de aminoácidos, sin excepción (Martínez-Bautista et al., 2018).

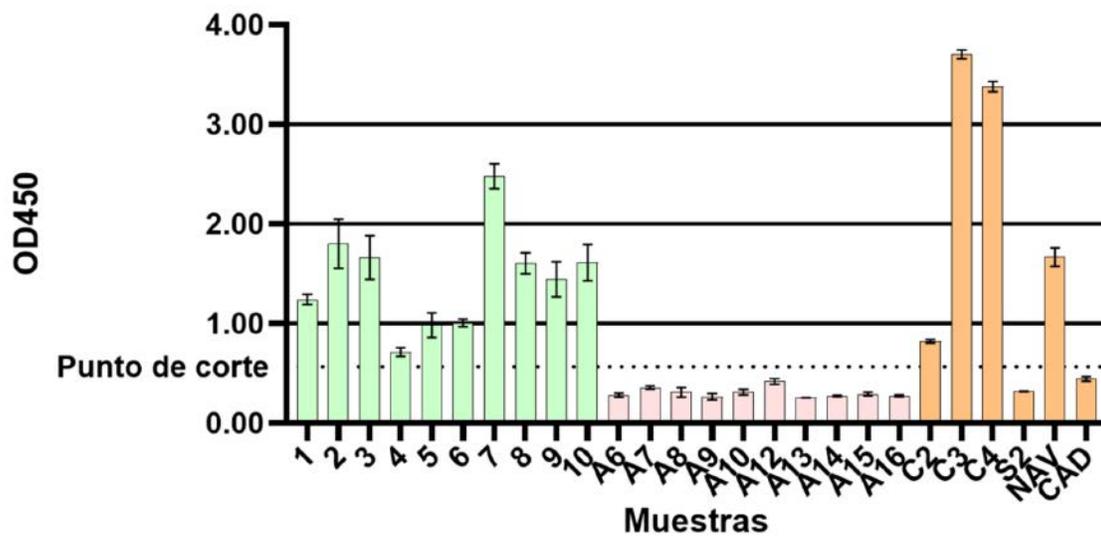


Gráfico 2. Gráfico de barras de las absorbancias con desviación estándar. Con una línea punteada se señala el punto de corte. Las muestras codificadas 1-10 corresponden a sueros control positivos; las muestras codificadas A6-A16 corresponden a sueros control negativos. C2, C3, C4, S2, NAV y CAD son los códigos de los sueros incógnita que se diagnosticaron
Fuente: propia. Elaborado en GraphPad Prism, versión 8.0.1

En la actualidad, el diagnóstico de PRRSV en México generalmente se realiza por técnicas de RT-PCR en tiempo real, o por kits comerciales de ELISA; sin embargo, son pocos los esfuerzos para actualizar las opciones de diagnóstico disponibles en el país, a pesar de que, a nivel mundial, somos el país que más infecciones presenta anualmente.

A nivel internacional ha habido actualizaciones hacia las técnicas de ELISA, principalmente para lograr detectar el PRRSV-1 y PRRSV-2, utilizando anticuerpos monoclonales obtenidos tanto de la proteína N, como de proteínas no estructurales como Nsp2 y Nsp4. El uso de estas proteínas alternativas son una propuesta interesante para el diagnóstico, ya que no causan una respuesta de anticuerpos tras la vacunación con virus inactivos, debido a que solo se expresan durante los ciclos de replicación, pero sí durante la infección natural, lo que permite la detección por una técnica ELISA que no emitirá una señal por los anticuerpos post vacunación (Cong et al., 2013; Fu et al., 2024). Otro ejemplo de una proteína no estructural utilizada para el diagnóstico por ELISA es Nsp9 que, al igual que Nsp2 y Nsp4, no genera anticuerpos en el huésped, y se ha utilizado como antígeno para detectar la infección y los anticuerpos generados por otras vacunas tipo MLV, y diferenciarla de la respuesta de anticuerpos generada por la cepa vacunal MLV TJM-F92, a partir de cuya secuencia se expresó Nsp2 (Wang et al., 2018). Un protocolo similar al presente se desarrolló en 2020, en el que se expresó una proteína N recombinante de un virus obtenido de tejido de un animal infectado, con el objetivo de utilizarlo



como antígeno para ELISA indirecto e implementar una encuesta serológica en la India. En este ensayo, que incluyó una optimización de las concentraciones de antígeno y anticuerpos primario y secundario, se utilizaron 62.5 ng/pozo de antígeno, sueros en dilución 1:8 y dilución 1:10,000 de anticuerpo secundario conjugado (Kashyap et al., 2020). En Asia, los esfuerzos por encontrar una técnica que detecte ambos prototipos de PRRSV cobra relevancia al saber que ambos prototipos están presentes en la región, y es común que más de un tipo de PRRSV coexista en una misma granja (Li et al., 2024).

En México, a pesar de que las cepas circulantes en las granjas son variadas, hasta ahora no se han detectado cepas de PRRSV-1, y pertenecen específicamente a los linajes 1, 5, y predominantemente, 8, del PRRSV-2 (Martínez-Bautista et al., 2018). Es por esto que en México las técnicas de diagnóstico se beneficiarían de una actualización con enfoque local, y en el caso del ELISA, de generar nuevos métodos que no se vean entorpecidos por la presencia de anticuerpos obtenidos por la inmunización, que está muy presente en las granjas del país.

Conclusiones

Los resultados obtenidos permitieron determinar que la proteína recombinante de nucleocápside S20N es un antígeno útil para la inmunodetección de PRRSV en sueros de cerdos de granja. El análisis estadístico de los resultados obtenidos estableció que el protocolo propuesto da lugar a un clasificador perfecto, en el que la presencia de anticuerpos por infección por PRRSV puede ser detectada sin resultados falsos positivos, ni falsos negativos. A pesar de los resultados alentadores, se requiere una mayor cantidad de muestras para complementar y validar los resultados obtenidos, al igual que compararlos con algún kit de ELISA disponible comercialmente o con una técnica de diagnóstico por biología molecular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Financiamiento

El presente trabajo fue realizado con apoyo del proyecto “Desarrollo de un prototipo con inmunoglobulinas (IgYs) de tipo aviar (forma líquida) contra el virus del Síndrome Reproductor y Respiratorio Porcino” 9255-2021, y financiado por el fondo INCIDE-COECYTJAL.

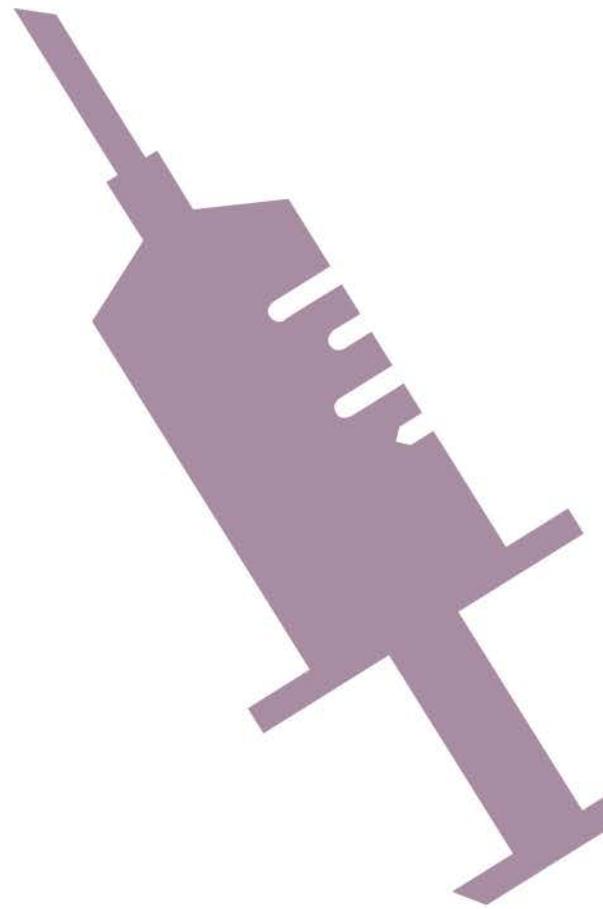


Referencias

- Colman, P. M. (1994). Effects of amino acid sequence changes on antibody-antigen interactions. *Research in Immunology*, 145(1), 33-36. [https://doi.org/10.1016/S0923-2494\(94\)80039-1](https://doi.org/10.1016/S0923-2494(94)80039-1)
- Cong, Y., Huang, Z., Sun, Y., Ran, W., Zhu, L., Yang, G., Ding, X., Yang, Z., Huang, X., Wang, C., & Ding, Z. (2013). Development and application of a blocking enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to differentiate antibodies against live and inactivated porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Virology*, 444(1), 310-316. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.027>
- Cruz, J. A. (2016). *Evaluación del impacto económico del virus de PRRS en granjas porcinas en México*. <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000739467/3/0739467.pdf>
- Denac, H., Moser, C., Tratschin, J. D., & Hofmann, M. A. (1997). An indirect ELISA for the detection of antibodies against porcine reproductive and respiratory syndrome virus using recombinant nucleocapsid protein as antigen. *Journal of Virological Methods*, 65(2), 169-181. [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(97\)02186-1](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(97)02186-1)
- Fu, C., Shao, Q., Zhang, L., Cui, X., Chen, T., Tian, C., Qian, F., Chu, X., Li, Y., Yang, P., Hou, Y., & Xiao, Y. (2024). Development of an enzyme-linked immunosorbent assay using a monoclonal antibody to a dominant epitope in non-structural protein 4 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Journal of Immunological Methods*, 530, 113697. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2024.113697>
- Gobierno de México-Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural-Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. (2022). *Panorama Internacional del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino*. Recuperado de https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2022/agosto/00011PAIPRRS04012022_e1c3bf38-f35f-4d5e-8b6d-3bd8c6c64063_e1c3bf38-f35f-4d5e-8b6d-3bd8c6c64063.pdf
- Gobierno de México-Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural-Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. (2021). *Análisis de posibles impactos económicos por Fiebre Porcina Africana en las zonas porcinas de México*. Recuperado de https://dj.senasica.gob.mx/Contenido/files/2022/mayo/An%C3%A1lisisdeposiblesimpactosecon%C3%B3micosporFiebrePorcinaAfricanaenlaszonasporc%C3%ADcolasdeM%C3%A9xico_227c42cc-d52f-4895-adff-ebf55b487b5b.pdf
- Iowa State University. (2024). *Growing losses from PRRS cost pork producers \$1.2 billion per year, new study shows—News Service*. <https://www.news.iastate.edu/news/growing-losses-prrs-cost-pork-producers-12-billion-year-new-study-shows>



- Kashyap, S. P., Hiremath, J., Vinutha, S., Patil, S. S., Suresh, K. P., Roy, P., & Hemadri, D. (2020). Development of recombinant nucleocapsid protein-based indirect enzyme-linked immunosorbent assay for sero-survey of porcine reproductive and respiratory syndrome. *Veterinary World*, *13*(12), 2587. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2587-2595>
- Li, C., Zhao, J., Li, W., Xu, H., Gong, B., Sun, Q., Guo, Z., Li, J., Xiang, L., Tang, Y., Leng, C., Wang, Q., Peng, J., Zhou, G., Liu, H., An, T., Cai, X., Tian, Z.-J., & Zhang, H. (2024). Prevalence and genetic evolution of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in commercial fattening pig farms in China. *Porcine Health Management*, *10*(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40813-024-00356-y>
- Martínez-Bautista, N. R., Sciutto-Conde, E., Cervantes-Torres, J., Segura-Velázquez, R., Mercado García, M. C., Ramírez-Mendoza, H., Trujillo Ortega, M. E., Delgadillo Alvarez, J., Castillo-Juárez, H., & Sanchez-Betancourt, J. I. (2018). Phylogenetic analysis of ORF5 and ORF7 of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus and the frequency of wild-type PRRS virus in México. *Transboundary and Emerging Diseases*, *65*(4), 993-1008. <https://doi.org/10.1111/tbed.12831>
- Pan, J., Zeng, M., Zhao, M., & Huang, L. (2023). Research Progress on the detection methods of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Frontiers in Microbiology*, *14*, 1097905. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1097905>
- Wang, X. X., Wang, F. X., Li, Z. G., Wen, Y. J., Wang, X., Song, N., & Wu, H. (2018). Development of an indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to differentiate antibodies against wild-type porcine reproductive and respiratory syndrome from the vaccine strain TJM-F92 based on a recombinant Nsp2 protein. *Journal of Virological Methods*, *251*, 151-154. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.09.001>
- Zheng, Y., Li, G., Luo, Q., Sha, H., Zhang, H., Wang, R., Kong, W., Liao, J. & Zhao, M. (2024). Research progress on the N protein of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Frontiers in Microbiology*, *15*, 1391697, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1391697>
- Zapata-Cuellar, L., Gaona-Bernal, J., Manuel-Cabrera, C. A., Martínez-Velázquez, M., Sánchez-Hernández, C., Elizondo-Quiroga, D., Camacho-Villegas, T. A., & Gutiérrez-Ortega, A. (2021). Development of a Platform for Noncovalent Coupling of Full Antigens to Tobacco Etch Virus-Like Particles by Means of Coiled-Coil Oligomerization Motifs. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(15), 4436. <https://doi.org/10.3390/molecules26154436>



Desafíos y avances en la detección de la tuberculosis latente en México: poblaciones de riesgo, métodos diagnósticos y nuevas estrategias biotecnológicas

Challenges and advances in the detection of latent tuberculosis in Mexico: risk populations, diagnostic methods and new biotechnological strategies

Blanca Estela Tovar-Vázquez¹, Vasti Lozano-Ordaz², y Cristian Alfredo Segura-Cerda^{3*}

¹ Sección de Patología Experimental. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tlalpan, Ciudad de México.

² Facultad de Enfermería y Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de México. Tlalpan, Ciudad de México.

³ Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación SECIHTI-CIATEJ. Guadalajara, México.

Autor de correspondencia: Segura-Cerda Cristian Alfredo, csegura@ciatej.mx

Palabras clave:

LTBI, pruebas diagnósticas, lipidómica, transcriptómica, inteligencia artificial

Keywords:

LTBI, diagnostic test, lipidomics, transcriptomics, artificial intelligence

Resumen

La tuberculosis latente es un desafío para la salud pública de México. Aunque existen métodos diagnósticos sugerentes de la presencia de esta enfermedad, estos presentan limitaciones que dificultan su detección. Esta pobre detección deriva en la imposibilidad de implementar tratamientos oportunos para la enfermedad, principalmente en grupos de alto riesgo de transitar de LTBI a tuberculosis activa, como personas que viven con VIH, contactos cercanos de pacientes con tuberculosis activa e individuos inmunocomprometidos. Ante este panorama, surgen estrategias biotecnológicas que permiten identificar biomarcadores de la enfermedad en el huésped, incluyendo varias técnicas moleculares y el uso de la Inteligencia Artificial. En este artículo se exponen estas tecnologías y los retos que enfrentan para implementarse en la población mexicana.

Abstract

Latent tuberculosis is a public health challenge in Mexico. Although there are diagnostic methods that suggest the presence of this disease, there are still limitations that make it difficult to be detected. This deficient detection results in the impossibility of applying the appropriate treatments in a timely manner, especially in groups at high risk of transitioning from LTBI to active tuberculosis, such as people living with HIV, close contacts of patients with active tuberculosis, and immunocompromised individuals. Since then, biotechnological strategies are emerging which allow the identification of disease biomarkers in the host, including various molecular techniques and the use of Artificial Intelligence. This article presents these technologies and the challenges they face in implementing them in the Mexican population.

Recibido: 18 de marzo 2025

Revisado: 06 de mayo 2025

Aceptado: 06 de junio 2025

Publicado: 21 de enero 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

La tuberculosis latente (LTBI, por las siglas en inglés de Latent Tuberculosis Infection) es una forma asintomática de la tuberculosis que puede activarse en cualquier momento. La tuberculosis es una enfermedad producida por la infección de *Mycobacterium tuberculosis* por vía respiratoria. Después de la infección, las personas con un sistema inmunológico competente contendrán la bacteria en los pulmones en estructuras llamadas granulomas, sin que esto cause síntomas ni enfermedad (Haileyesus Getahun, 2015; Organización Panamericana de la Salud, 2022b). Sin embargo, este estado latente de la bacteria es frágil y puede romperse bajo varias condiciones que reducen la respuesta del estado inmunológico, como la malnutrición, la presencia de Diabetes tipo 2 (DMT2), la infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), entre otros (Price C, 2025; Rahlwes et al., 2023).

La presencia de LTBI representa un riesgo epidemiológico, se estima que entre el 5 y el 10% de las personas con LTBI desarrollarán la tuberculosis activa en algún momento de su vida, muy probablemente durante los primeros 5 años después de la infección (Organización Panamericana de la Salud, 2022b). Se estima que hasta una cuarta parte de la población mundial tiene LTBI (Cohen et al., 2019) y en México la prevalencia de esta enfermedad se ha estimado en un rango variable entre el 7 y el 35.4% en diferentes estudios (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de LTBI en diferentes estudios realizados en población mexicana. IGRA: *Interferon Gamma Release Assay* (Ensayo de liberación de interferón gamma); TST: *Tuberculin Skin Test* (Prueba cutánea de Tuberculina)

Población de estudio	Test realizado para determinar LTBI	Prevalencia de LTBI (Número de pacientes estudiados)	Referencia
Pacientes con neoplasias hematológicas, Ciudad de México	TST	31.2% (N=446)	(Osorio-López et al., 2021)
Pacientes con artritis reumatoide, Veracruz	IGRA (Quantiferon)	14% (N=105)	(Zavala Del Angel et al., 2023)
Estudiantes de medicina sin contacto con pacientes con tuberculosis o casos cercanos, Nuevo León	IGRA (Quantiferon)	7.36% (N=92)	(Lozano-Díaz et al., 2021)
Estudiantes de medicina en contacto con pacientes con tuberculosis y casos cercanos por más de 3 años, Nuevo León	IGRA (Quantiferon)	35.4% (N=82)	(Lozano-Díaz et al., 2021)
Migrantes de América Central en curso en la frontera norte de México, México	IGRA (Quantiferon)	18.4% (N=455)	(Medina-Macías et al., 2020)
Infantes con enfermedades reumáticas, Jalisco	TST e IGRA (Quantiferon)	24.1% y 35.4% (N=29)	(Plascencia et al., 2016)



Diagnosticar la LTBI puede resultar beneficiosa para el control de la tuberculosis. La LTBI es tratable para prevenir la progresión hacia la tuberculosis activa, de acuerdo con las guías nacionales (Salud, 2013) y se estima que si se lograra tratar el 14% de los pacientes con LTBI cada año, se reduciría la TB activa a 20 casos por cada millón de habitantes para el 2050 (Dye et al., 2013).

La identificación de la LTBI resulta de gran importancia en las poblaciones más vulnerables con riesgo a transitar de LBTI a enfermedad activa (Dominguez et al., 2018; Peña M, 2022). Estas poblaciones son numerosas en México y contribuyen en buena medida a la prevalencia de tuberculosis nacional. La primera población de riesgo donde debe diagnosticarse la LTBI son las personas que viven con VIH, que representa una población de 385 000 personas para el 2024 (Salud, 2023; Soledad-Mendoza, 2024) y que contribuyó con 4 200 casos de tuberculosis y 1 800 decesos por coinfección TB-VIH (WHO, 2024). Una segunda población de interés para detectar la LTBI son los contactos del hogar con pacientes con tuberculosis activa, debido a las altas tasas de hacinamiento presentes en más de 8.5 millones de viviendas, que además tienen falta de servicios sanitarios o carencias en los materiales de construcción y que produce un incremento de los contactos y del riesgo de transmisión de la enfermedad (Organización Panamericana de la Salud, 2022a). El tercer grupo vulnerable donde debe diagnosticarse oportunamente la LTBI son las personas con inmunocompromiso, incluyendo aquellas que están comenzando tratamiento anti-TNF, que están en diálisis o que se están preparando para recibir un trasplante o que tienen silicosis (Banerjee U, 2021). Otras poblaciones de riesgo y en las que debe diagnosticarse LTBI de manera temprana incluyen personas privadas de la libertad, personal de salud y estudiantes del área de la salud con contacto directo con pacientes con TB, inmigrantes de países con carga alta de TB, personas sin hogar y las que consumen drogas. La oportuna detección de LTBI en estos grupos puede facilitar el acceso a tratamiento preventivo y la reducción de la tuberculosis en el país.

Los métodos diagnósticos actuales presentan una limitación sustancial para detectar pacientes con LTBI con certeza. Las pruebas disponibles en el mercado están susceptibles a interferencias e inespecificidades que evitan el diagnóstico y la aplicación de tratamientos oportunos, principalmente en los grupos de riesgo.

Fallas actuales en la detección de la LTBI en México

La LTBI es difícil de detectar. El estado metabólicamente inactivo de la bacteria impide que se cuente con métodos de detección basados en la medición de anticuerpos o de un antígeno durante esta fase. Debido a que la LTBI no produce



síntomas, tampoco existe un modo clínico de detectarla con certeza. Para detectar la LTBI en México se utilizan las mismas pruebas que se utilizan para diagnosticar la tuberculosis activa. Estas pruebas incluyen el ensayo cutáneo de tuberculina TST, cuyas siglas derivan del inglés “Tuberculin Skin test”, y el ensayo de liberación de interferón gamma, IGRA cuyas siglas derivan del inglés “Interferon Gamma Release Assay” (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018). Estas dos pruebas orientan pero no determinan si un paciente vive con LTBI, y la Organización Mundial de la Salud las considera aceptables, pero no perfectas (Fortun & Navas, 2022).

Desafortunadamente, la prueba TST no tiene utilidad para discriminar la LTBI de otros contactos con micobacterias. Consiste en aplicar intradérmicamente proteínas derivadas de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* y otras micobacterias que no causan la enfermedad. A las 72 horas se mide el tamaño de la induración que esta aplicación produce en la piel para dictaminar el resultado. La prueba se interpreta de la siguiente forma: los pacientes cuya induración mide más de 10 milímetros de diámetro tienen respuesta inmune a *Mycobacterium* y por tanto han estado expuestos a la bacteria (Salud, 2013). En México, un estudio de pacientes que tuvieron contacto con personas con tuberculosis activa y que no desarrollaron lesiones pulmonares ni presentaron síntomas de tuberculosis mostró que la prueba TST puede diferenciar estos pacientes de aquellos que tienen tuberculosis pulmonar con una sensibilidad del 85.32% y una especificidad del 87.64% cuando la prueba tiene como punto de corte 10 milímetros de induración (Báez-Saldaña et al., 2020). Sin embargo, esta prueba no es capaz de distinguir aquellos pacientes cuya exposición ha sido por infección y por tanto viven con LTBI, de aquellos pacientes cuya exposición se debe a la vacunación con el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o a otras micobacterias ambientales que no causan tuberculosis (Munoz et al., 2015). Una limitación adicional de esta prueba es que si se aplica en repetidas ocasiones, los pacientes pueden resultar positivos falsamente, lo que se conoce como efecto de “refuerzo” de la prueba de TST. Un estudio en Korea mostró que hasta 32% de pacientes que dan respuesta negativa después de una primera aplicación de TST convierten a positivos tras una segunda aplicación de la prueba aun sin tener exposición a la bacteria (Jeon et al., 2008)

Una alternativa viable para detectar la LTBI evitando los falsos negativos por vacunación con BCG es la prueba IGRA. En esta prueba una muestra de sangre del paciente se pone en contacto con dos antígenos que expresa *Mycobacterium tuberculosis* durante la infección activa, las proteínas ESAT-6 y CFP-10. Tras 24 horas de contacto, se mide la respuesta inmune del individuo que se cuantifica por la liberación que realizan las células sanguíneas de la citocina Interferón-Gama (IFN- γ)



(García-Gasalla et al., 2010). A pesar de que el IGRA sorte el efecto de la influencia de la vacunación con BCG, presenta potenciales desventajas en poblaciones seleccionadas. La presencia de enfermedades como la cuenta anormal de células blancas en sangre y la cuenta diferencial de linfocitos en sangre aumenta la tasa de indeterminación de la prueba IGRA de 6 a 15 veces respecto a pacientes que viven sin enfermedades hematológicas (Huang et al., 2021). Otro estudio sugiere que el IGRA tiene una reducida capacidad para diferenciar pacientes con LTBI de activa en pacientes que viven con inmunodeficiencias, donde logra una sensibilidad de apenas 60% (Chen et al., 2022). En similitud al efecto de “refuerzo” de la prueba TST, un estudio de modelado para determinar el efecto de aplicar consecutivamente el IGRA entre trabajadores de la salud mostró que el punto de corte del IGRA aumenta de manera proporcional al tiempo de exposición de los trabajadores. El estudio sugiere que la prueba debe cambiar sus límites de corte tras cada aplicación para no sobreestimar los casos de LTBI en el tiempo (Moses et al., 2016). Estas evidencias muestran potenciales desventajas del uso del IGRA como prueba diagnóstica en grupos poblacionales con riesgos distintos al promedio de la población.

Un enfoque integrado para sugerir la presencia de LTBI combina el test TST y el IGRA con el estudio radiográfico pulmonar y la prueba bacilosκόpica del esputo (Burgos JL, 2009; Pai et al., 2014). Sin embargo, este enfoque requiere que los resultados de las pruebas converjan para un diagnóstico preciso. Mientras que el estudio radiográfico pulmonar donde no se muestran cambios en la morfología pulmonar y la bacilosκόpia negativa, es altamente informativo respecto al status latente de la tuberculosis, los test de TST y el IGRA divergen en los resultados que proporcionan en la LTBI.

Diversos estudios han reportado una variabilidad en la concordancia entre los test TST e IGRA, lo que dificulta la identificación certera de los pacientes con LTBI. La coincidencia entre ambas pruebas depende de múltiples factores, como la edad, el estado de salud y la población estudiada. Por ejemplo, en un estudio realizado con migrantes latinos, la concordancia fue del 71% (Oren et al., 2016) mientras que otro estudio en pacientes que viven con VIH la estimó en 68% (Jose Raul et al., 2023). En pacientes pediátricos con VIH, la concordancia alcanzó el 89.6% (Plascencia Hernandez et al., 2022). En contraste, un estudio en pacientes de Nuevo León y Tamaulipas encontró que solo el 36% de los individuos diagnosticados con LTBI por IGRA presentaron un resultado positivo en el TST. Los autores calificaron esta discrepancia como una baja asociación entre ambas pruebas (Gonzalez-Salazar et al., 2011). Esta variedad de resultados sugiere efectos de la población y sus condiciones de inmunocompetencia sobre la interpretación integrada de TST e IGRA para diagnosticar la LTBI.



Otro factor que parece influir en la discordancia entre el IGRA y el TST es la edad. Un estudio en pacientes geriátricos del sureste de Texas y el noreste de México mostró que la concordancia entre el diagnóstico de LTBI y la positividad del IGRA disminuye con el aumento de la edad, generando resultados poco concluyentes. Los autores sugieren la integración de diferentes modalidades del ensayo IGRA para mejorar la precisión diagnóstica en este grupo etario (Scordo et al., 2021). Esta evidencia resalta la necesidad de contar con pruebas que logren reducir el efecto de la edad sobre su capacidad diagnóstica.

Ante esta situación, la Organización Mundial de la Salud ha señalado la necesidad de desarrollar nuevos métodos de diagnóstico para todas las variantes de la tuberculosis, incluida la forma latente. Asimismo, destaca la importancia de mejorar la precisión y el valor predictivo de las pruebas, con el fin de identificar mejor los casos con riesgo de reactivación. Además, enfatiza la urgencia de evaluar la eficacia de estos diagnósticos en distintos grupos de riesgo y de optimizar el uso de las herramientas disponibles según las características de cada población (Organization, 2018; Organization, 2022).

Nuevas herramientas de diagnóstico basadas en biotecnología

En respuesta a este desafío y a las limitaciones de los métodos diagnósticos actuales, se están desarrollando nuevas tecnologías con potencial de identificar claramente la LTBI. El principal reto del desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas para la LTBI, basadas en componentes biotecnológicos, es la dificultad de reconocer biomarcadores específicos de la bacteria latente o del huésped. Debido a que las bacterias residen dentro de los granulomas sin mostrar actividad metabólica o desencadenamiento de respuesta inmunológica, ha sido difícil diseñar pruebas basadas en el reconocimiento de antígenos expresados. Sin embargo, se ha avanzado considerablemente en el desarrollo de biomarcadores del huésped que sí son detectables en presencia de la LTBI (Guo et al., 2022; Strimbu & Tavel, 2010), incluyendo marcadores proteicos, lipídicos y transcriptómicos (Figura 1).

Tecnologías de identificación de biomarcadores en LTBI

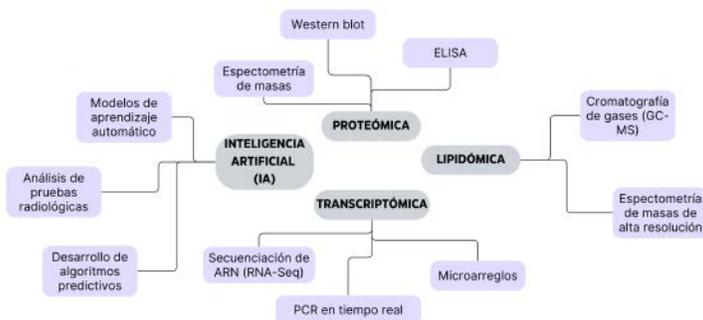


Figura 1. Tecnologías de identificación de biomarcadores de LTBI. Resumen de las principales pruebas y herramientas descritas en la sección “Nuevas herramientas de diagnóstico basadas en biotecnología”, que son parte de los avances en el campo del desarrollo de pruebas eficaces para detectar la LTBI y representan un avance significativo en el diseño de pruebas más sensibles y específicas

Fuente: elaboración propia

El análisis de perfiles proteicos ha revelado firmas específicas en pacientes con LTBI, destacando proteínas clave que participan en la regulación de procesos biológicos como la activación y migración celular, la inflamación e incluso la actividad antimicrobiana frente a diversas infecciones. Entre estas proteínas se encuentran I-TAC, I-309, MIG, granulinsina, FAP, MEP1B, furina y LYVE-1, IFN- γ , LIF, uPA, CSF-1, SCF, SIRT2, 4E-BP1, GDNF, ferritina y la transferrina (Dai et al., 2019; Mateos et al., 2020). Las variaciones en los niveles séricos de estas proteínas podrían proporcionar información precisa sobre el estado clínico de los pacientes, facilitando la diferenciación entre TB y LTBI, lo que las posiciona como biomarcadores prometedores para el diagnóstico.

El estado latente de *Mycobacterium* se caracteriza por favorecer un ambiente con alta actividad de β -oxidación y un elevado consumo de ácidos grasos (Lin & Flynn, 2018; Peyron et al., 2008). En este contexto, el estudio de los lípidos presentes durante la LTBI ha emergido como una de las áreas clave para la búsqueda de biomarcadores para la detección de la LTBI. Los hallazgos más recientes han logrado identificar vesículas extracelulares (EVs) presentes en orina de pacientes con LTBI que contienen lípidos pertenecientes a familias como los diacilglicéridos (DAG), monoacilglicéridos (MAG), ácidos grasos libres (FFA) y ésteres de colesterol (CE), siendo útiles para distinguir LTBI de otras formas de tuberculosis con una especificidad superior al 85% (Lyu L, 2024).

Ante la infección latente, el huésped genera cambios a nivel de transcripción de diferentes factores que han sido identificados como biomarcadores potenciales de la LTBI. En particular, se han identificado cambios relevantes en la transcripción de



factores en células del linaje mielóide, como los macrófagos, las células dendríticas y neutrófilos. Estos cambios incluyen hasta 409 genes involucrados en la activación de vías de señalización claves como TREM1, Akt, MyD88 y NFκB, en la producción de óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígeno (ROS), y en la respuesta inmune mediada por receptores tipo Toll y la producción de interleucinas (Joosten et al., 2013; Mistry et al., 2007). Algunos genes que permiten distinguir la LTBI incluyen genes inducibles por interferones de tipo I, como *batf2*, *c1qc*, *ccl2*, *ccl7*, *cd40*, *cx3cr1*, *cxcl10*, *il1a*, *pim1* que están implicados en la regulación de la inflamación, la activación del complemento, la diferenciación de células T, y en la migración y adhesión celular (Berry et al., 2010; Maertzdorf et al., 2011; Singhania et al., 2018). A pesar de los avances, la sensibilidad de estos marcadores para diferenciar LTBI en pacientes no ha sido determinada aún.

La implementación de nuevas técnicas basadas en biotecnología para el diagnóstico de la LTBI requiere pasos adicionales para lograr implementarse en países de bajos y medianos ingresos, como México. Si bien el reconocimiento de los biomarcadores significa un gran avance en el campo, el montaje de métodos diagnósticos de bajo costo, accesibles para la población general y en particular para poblaciones vulnerables, es una tarea que debe cumplirse en próximas investigaciones. Las nuevas herramientas basadas en proteómica, lipidómica y transcriptómica deben encontrar vías de implementación que permitan llegar a los más afectados por la LBTTI. Una alternativa que está siendo integrada al diagnóstico de la LTBI es la inteligencia artificial (IA). Esta ha surgido como una herramienta crucial en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, a través del uso de modelos de aprendizaje automático (ML) que, junto con otras herramientas biotecnológicas, mejora significativamente la interpretación de información clínica, por ejemplo, imágenes radiológicas, identificando patrones y optimizando lectura de exámenes clínicos, mejorando la precisión y el diagnóstico oportuno de TB (Chassagnon et al., 2020). La IA permite la creación de grandes almacenes de datos que incluyan los datos obtenidos por estas tecnologías, así como información de antecedentes médicos, datos clínicos y resultados diagnósticos tradicionales que permitan integrar el conocimiento previo. La combinación de estos datos podría apoyar en el desarrollo de algoritmos predictivos que no solo identifiquen correlaciones patológicas de la infección, sino que mejoren la precisión y rapidez en el diagnóstico de la LTBI (Li et al., 2023). Además, estos avances abrirían la posibilidad al desarrollo de biosensores de diagnóstico, que podrían ofrecer diagnósticos más rápidos, específicos y accesibles, llevando el manejo de la tuberculosis a un nivel completamente nuevo, especialmente en las áreas más afectadas.



Conclusiones

En México existe una alta prevalencia de LTBI, la cual tiene potencial de reactivar a la forma activa de la enfermedad de tuberculosis, principalmente en poblaciones susceptibles como personas que viven con VIH, malnutrición, DMT2, entre otras enfermedades que reducen la respuesta del estado inmunológico. Identificar la LTBI en México, para tratar y prevenir la reactivación en las personas con mayor riesgo, tiene el potencial de reducir el impacto de la tuberculosis en el país. Sin embargo, los métodos diagnósticos actuales enfrentan limitaciones importantes para distinguir pacientes con LTBI de personas sanas, lo cual reduce la posibilidad de identificar a quienes requieren el tratamiento profiláctico de los que no. Es de suma importancia continuar trabajando en el desarrollo de pruebas diagnósticas eficientes y accesibles que permitan su aplicación masiva para reducir el impacto de la tuberculosis en el país. En este sentido, los avances en la identificación de biomarcadores proteómicos, lipidómicos y transcriptómicos, así como la integración de la Inteligencia Artificial constituyen avances importantes en el diagnóstico de la LTBI.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Financiamiento

B.E.T.V. recibe financiamiento para estudios de nivel doctorado SECIHTI (No. CVU: 847372). C.A.S.C. recibe financiamiento del programa Investigadoras e Investigadores por México (Plan de trabajo 4443 SECIHTI).

Referencias

- Báez-Saldaña, R., García-García, L., Ferreyra-Reryes, L., Cruz-Hervert, P., Mongua-Rodríguez, N., Delgado-Sánchez, G., Ferreira-Guerrero, E., & Rendón, A. (2020). Accuracy of the tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis in population with high coverage of Bacillus Calmette-Guérin vaccination. *Revista Médica del Hospital General de México*, 83(3), 120-126. <https://doi.org/10.24875/hgmx.20000086>
- Banerjee, U., Baloni, P., Singh, A., & Chandra, N. (2021). Immune Subtyping in Latent Tuberculosis. *Frontiers in immunology*, 12, 595746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.595746>
- Berry, M. P., Graham, C. M., McNab, F. W., Xu, Z., Bloch, S. A., Oni, T., Wilkinson, K. A., Banchereau, R., Skinner, J., Wilkinson, R. J., Quinn, C., Blankenship,



- D., Dhawan, R., Cush, J. J., Mejias, A., Ramilo, O., Kon, O. M., Pascual, V., Banchereau, J., Chaussabel, D., & O'Garra, A. (2010). An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature*, *466*(7309), 973-977. <https://doi.org/10.1038/nature09247>
- Burgos, J. L., Kahn, J. G., Strathdee, S. A., Valencia-Mendoza, A., Bautista-Arredondo, S., Laniado-Laborin, R., Castañeda, R., Deiss, R., & Garfein, R. S. (2009). Targeted screening and treatment for latent tuberculosis infection using QuantiFERON-TB Gold is cost-effective in Mexico. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *13*(8), 962-968. Recuperado de <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2763545/>
- Chassagnon, G., Vakalopoulou, M., Paragios, N., & Revel, M. P. (2020). Artificial intelligence applications for thoracic imaging. *European Journal of Radiology*, *123*, 108774. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108774>
- Chen, H., Nakagawa, A., Takamori, M., Abe, S., Ueno, D., Horita, N., Kato, S., & Seki, N. (2022). Diagnostic accuracy of the interferon-gamma release assay in acquired immunodeficiency syndrome patients with suspected tuberculosis infection: a meta-analysis. *Infection*, *50*(3), 597-606. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01789-9>
- Cohen, A., Mathiasen, V. D., Schon, T., & Wejse, C. (2019). The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, *54*(3), 1900655. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>
- Cruz Garrido, B., Díaz Ramos, R., Hernández Rivera, J., Ramos Ruiz, M., Echegaray Guerrero, E., Garza Garza, E., Huerta García, G., Vega de la Cruz, F. (2012). *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar*. Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Dai, Y., Shan, W., Yang, Q., Guo, J., Zhai, R., Tang, X., Tang, L., Tan, Y., Cai, Y., & Chen, X. (2019). Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in Mycobacterium tuberculosis infection. *Thorax*, *74*(12), 1161-1167. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212557>
- Dominguez, J., Latorre, I., & Santin, M. (2018). Diagnóstico y abordaje terapéutico de la infección tuberculosa latente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *36*(5), 302-311. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.014>
- Dye, C., Glaziou, P., Floyd, K., & Ravigliione, M. (2013). Prospects for tuberculosis elimination. *Annual Review of Public Health*, *34*, 271-286. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114431>



- Fortun, J., & Navas, E. (2022). Latent tuberculosis infection: approach and therapeutic schemes. *Revista Española de Quimioterapia*, 35(Suppl 3), 94-96. <https://doi.org/10.37201/req/s03.20.2022>
- García-Gasalla, M., Fernández-Baca, V., Mir-Viladrich, I., Cifuentes-Luna, C., Campins-Rosello, A., Payeras-Cifre, A., Serrano-Bujalance, A., Ortiz-Monjo, A., Pons-Vives, S., & Gallegos-Álvarez, C. (2010, Dec). [Quantiferon-TB Gold In-Tube test in the diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(10), 685-689. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.01.008> (Valor de QuantiFERON-TB Gold Test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.)
- Gonzalez-Salazar, F., Vargas-Villarreal, J., Garcialuna-Martinez, F. J., Rivera, G., Moreno-Trevino, M. G., Montfort-Gardeazabal, J. M., & Garcialuna-Martinez, E. (2011, Dec). Snapshot of Quantiferon TB gold testing in Northern Mexico. *Tuberculosis (Edinb)*, 91(Suppl 1), S34-37. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2011.10.007>
- Guo, Q., Bi, J., Lin, Q., Ye, T., Wang, Z., Wang, Z., Liu, L., & Zhang, G. (2022). Whole Genome Sequencing Identifies Novel Mutations Associated With Bedaquiline Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 807095. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.807095>
- Huang, C. C., Jerry Teng, C. L., Wu, M. F., Lee, C. H., Chen, H. C., & Huang, W. C. (2021). Features of indeterminate results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in patients with haematological malignancies. *Therapeutic Advances in Hematology*, 12, 20406207211028437. <https://doi.org/10.1177/20406207211028437>
- Jeon, K., Ji, S. H., Oh, S. Y., Lee, J. B., Kim, H. J., & Choi, C. M. (2008, Jun). Boosted reaction on two-step tuberculin skin test among military personnel in South Korea, a setting with an intermediate burden of tuberculosis and routine bacille Calmette-Guerin vaccination. *Journal of Korean Medical Science*, 23(3), 402-405. <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.3.402>
- Joosten, S. A., Fletcher, H. A., & Ottenhoff, T. H. (2013). A helicopter perspective on TB biomarkers: pathway and process based analysis of gene expression data provides new insight into TB pathogenesis. *PLoS One*, 8(9), e73230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073230>
- Jose Raul, N. S., Joshua, S. V., Adriana, V. G., Eva, G. D., la Torre-Gutierrez Hector, D., Liz Jovanna, M. N., Alejandro Ernesto, M. H., & Juan Luis, M. G. (2023, Feb). Tuberculin skin test versus QuantiFERON-TB gold in-tube for latent tuberculosis screening in people living with HIV in a resource-limited setting. *International Journal of STD AIDS*, 34(2), 108-113. <https://doi.org/10.1177/09564624221137969>



- Li, L. S., Yang, L., Zhuang, L., Ye, Z. Y., Zhao, W. G., & Gong, W. P. (2023, Nov 28). From immunology to artificial intelligence: revolutionizing latent tuberculosis infection diagnosis with machine learning. *Military Medical Research*, *10*(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00490-8>
- Lin, P. L., & Flynn, J. L. (2018, Nov 1). The End of the Binary Era: Revisiting the Spectrum of Tuberculosis. *The Journal of Immunol*, *201*(9), 2541-2548. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800993>
- Lozano-Diaz, S. T., Santaella-Sosa, E. R., Garza-Gonzalez, J. N., Stoessle, P., Vargas-Villarreal, J., & Gonzalez-Salazar, F. (2021, Aug). Latent tuberculosis infection in medical students in the Northeast of Mexico. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, *24*, 100260. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100260>
- Lyu, L., Jia, H., Liu, Q., Ma, W., Li, Z., Pan, L. & Zhang, X. (2024). Individualized lipid profile in urine-derived extracellular vesicles from clinical patients with Mycobacterium tuberculosis infections. *Frontiers of Microbiology*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1409552>
- Maertzdorf, J., Ota, M., Repsilber, D., Mollenkopf, H. J., Weiner, J., Hill, P. C., & Kaufmann, S. H. (2011). Functional correlations of pathogenesis-driven gene expression signatures in tuberculosis. *PLoS One*, *6*(10), e26938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026938>
- Mateos, J., Estevez, O., González-Fernández, A., Anibarro, L., Pallares, A., Reljic, R., Mussa, T., Gomes-Maueia, C., Ngulichane, A., Gallardo, J. M., Medina, I., & Carrera, M. (2020). Serum proteomics of active tuberculosis patients and contacts reveals unique processes activated during Mycobacterium tuberculosis infection. *Scientific Reports*, *10*(1), 3844. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60753-5>
- Medina-Macías, O., Stoesslé, P., Perales-Rendón, L. E., Moreno-Cuevas, J. E., & González-Salazar, F. (2020). Latent tuberculosis in migrants travelling through the northeast regions of Mexico. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, *21*. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2020.100194>
- Mistry, R., Cliff, J. M., Clayton, C. L., Beyers, N., Mohamed, Y. S., Wilson, P. A., Dockrell, H. M., Wallace, D. M., van Helden, P. D., Duncan, K., & Lukey, P. T. (2007, Feb 1). Gene-expression patterns in whole blood identify subjects at risk for recurrent tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, *195*(3), 357-365. <https://doi.org/10.1086/510397>
- Moses, M. W., Zwerling, A., Cattamanchi, A., Denking, C. M., Banaei, N., Kik, S. V., Metcalfe, J., Pai, M., & Dowdy, D. (2016). Serial testing for latent tuber-



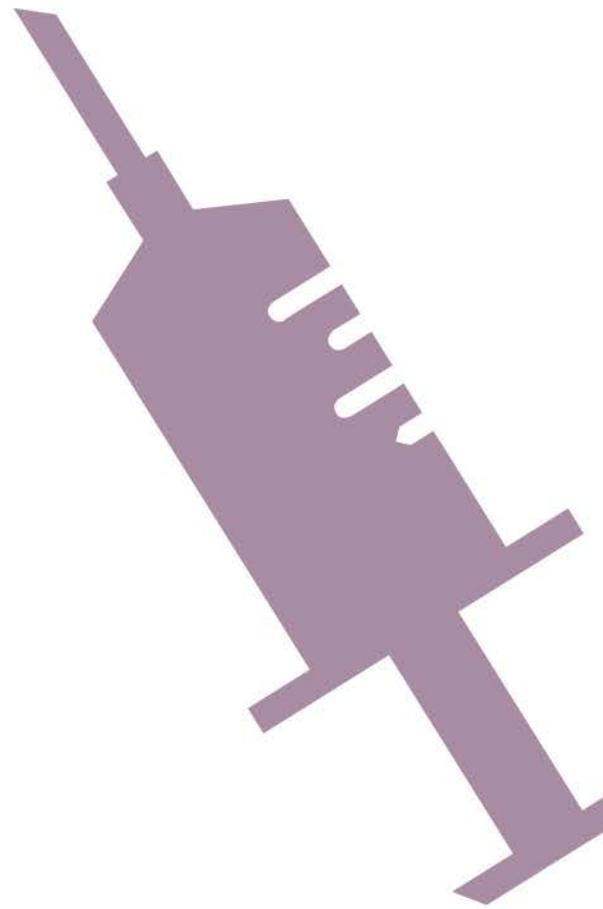
- culosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep30781>
- Munoz, L., Stagg, H. R., & Abubakar, I. (2015, Jun 8). Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis Infection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(11). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017830>
- Oren, E., Fiero, M. H., Barrett, E., Anderson, B., Núñez, M., & Gonzalez-Salazar, F. (2016). Detection of latent tuberculosis infection among migrant farmworkers along the US-Mexico border. *BMC Infectious Diseases*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1959-3>
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente*. Recuperado de https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/137336/9789243548906_spa.pdf?sequence=1
- Organización Panamericana de la Salud. (2022). *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis*. Recuperado de <https://tbksp.who.int/es/node/752>
- Osorio-López, E. A., Vilar-Compte, D., García-Tirado, J., & Martin-Onraet, A. (2021). Prevalence of latent tuberculosis in patients with hematological neoplasms in a cancer referral hospital in Mexico City. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 510. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06236-y>
- Pai, M., Denkinger, C. M., Kik, S. V., Rangaka, M. X., Zwerling, A., Oxlade, O., Metcalfe, J. Z., Cattamanchi, A., Dowdy, D. W., Dheda, K., & Banaei, N. (2014). Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(1), 3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>
- Peña M, C. (2022). LTBI: diagnóstico y tratamiento actual. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 38(2), 123-130. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482022000300123>
- Peyron, P., Vaubourgeix, J., Poquet, Y., Levillain, F., Botanch, C., Bardou, F., Daffe, M., Emile, J. F., Marchou, B., Cardona, P. J., de Chastellier, C., & Altare, F. (2008). Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for M. tuberculosis persistence. *PLoS Pathogens*, 4(11), e1000204. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000204>
- Plascencia, A., Hernández, I., Gutiérrez, S., Luévanos, A., Juárez, C. E., Sandoval, M., Pérez, H. R., Plascencia, M., González-Ochoa, E., & de Armas, Y. (2016). Latent Tuberculosis Infection in Mexican Children with Rheumatic Diseases. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1(2). <https://doi.org/10.15761/cmids.1000111>



- Plascencia Hernandez, A., Gonzalez Sanchez, R. M., Hernandez, C., II, Luevanos Velazquez, A., Martinez Arce, P. A., Gonzalez Diaz, A., Sandoval Diaz, M., de Armas Rodriguez, Y., Gonzalez Ochoa, E., & Perez Gomez, H. R. (2022). A prevalence study in Guadalajara, Mexico, comparing tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube. *PLoS One*, *17*(3), e0264982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264982>
- Price, C., & Nguyen A. D. (2025). Latent Tuberculosis. *StatPearls*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599527/>
- Rahlwes, K. C., Dias, B. R. S., Campos, P. C., Alvarez-Arguedas, S., & Shiloh, M. U. (2023). Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Virulence*, *14*(1), 2150449. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2150449>
- Secretaria de Salud. (2013). *Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis*. Diario Oficial de la Federación. Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/documentos/nom-006-ssa2-2013-para-la-prevencion-y-control-de-la-tuberculosis>
- Secretaria de Salud. (2023). *Comunicado 428. En México, 94% de quienes viven con VIH y reciben tratamiento son indetectables e intransmisibles*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/prensa/428-en-mexico-94-de-quienes-viven-con-vih-y-reciben-tratamiento-son-indetectables-e-intransmisibles>
- Scordo, J. M., Aguillon-Duran, G. P., Ayala, D., Quirino-Cerrillo, A. P., Rodriguez-Reyna, E., Joya-Ayala, M., Mora-Guzman, F., Ledezma-Campos, E., Villafanez, A., Schlesinger, L. S., Torrelles, J. B., Turner, J., & Restrepo, B. I. (2021). Interferon gamma release assays for detection of latent Mycobacterium tuberculosis in older Hispanic people. *International Journal of Infectious Diseases*, *111*, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.014>
- Singhania, A., Verma, R., Graham, C. M., Lee, J., Tran, T., Richardson, M., Lecine, P., Leissner, P., Berry, M. P. R., Wilkinson, R. J., Kaiser, K., Rodrigue, M., Woltmann, G., Haldar, P., & O'Garra, A. (2018). A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis infection. *Nature Communications*, *9*(1), 2308. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04579-w>
- Soledad-Mendoza, M. R. & Arrellanos-Jacinto, Y. (2024). *Informe Histórico DÍA MUNDIAL VIH 2024*. Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/documentos/informe-historico-dia-mundial-vih-2024>
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010, Nov). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV an AIDS*, *5*(6), 463-466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
- World Health Organization. (2024). *Global tuberculosis report 2024*. Recuperado de <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>



- World Health Organization. (2018). *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Recuperado de <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. (2022). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 3: Diagnosis – Tests for tuberculosis infection. (Vol. 2, Use of the TST and IGRAs for the diagnosis of TB infection.)*. Recuperado de <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056084>
- Zavala Del Angel, A. E., Morales-Romero, J., Zenteno-Cuevas, R., Enciso Moreno, J. A., Mata Miranda, M. D. P., Martínez Zapata, J. L., Sampieri Ramírez, C. L., Nachon García, M. G., Blazquez Morales, M. S. L., Álvarez-Banuelos, M. T., Cruz López, J. A., Demeneghi-Marini, V. P., González-López, L., & Gámez-Nava, J. I. (2023). Prevalence of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in Mexican Patients With Rheumatoid Arthritis (RA). *Cureus*, 15(5), e39743. <https://doi.org/10.7759/cureus.39743>



Diseño de inmunoensayos de flujo lateral: alternativas eficientes y económicas para el diagnóstico

Lateral flow immunoassay design: efficient and cost-effective alternatives for diagnosis

Roberto Olivares Hernández¹, Tanya A. Camacho Villegas², Pavel H. Lugo Fabres³, Rodolfo Hernández Gutiérrez², Alejandro Alagón⁴, e Hilda Vázquez López^{4*}

¹ Departamento de Procesos y Tecnología, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa, Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México, 05348, México.

² Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. (CIATEJ).

³ Investigador por México, CONACyT-Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. (CIATEJ), México.

⁴ Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología-Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida Universidad 2001, Colonia Chamilpa, Cuernavaca, Morelos 62210, México.

Autor de correspondencia: Hilda Vázquez López, hilda.vazquez@ibt.unam.mx

Resumen

Palabras clave:

inmunoensayo, flujo lateral, diagnóstico

En años recientes se ha desarrollado ampliamente la tecnología de sensores basados en biomoléculas impactando positivamente en el diagnóstico temprano y efectivo de enfermedades. La composición de estos sensores ha dado lugar a los sistemas de diagnóstico que permiten obtener información clínica relevante en el punto de atención (Point of Care, POC). También han impactado en la economía, dado que estos sistemas son relativamente económicos. Dentro de los distintos diseños de los sistemas de diagnóstico están los inmunoensayos de flujo lateral (LFA). A diferencia de los equipos de análisis clínico, los sistemas de diagnóstico basado en POC son pequeños y el resultado se obtiene rápidamente. En este artículo se lleva a cabo la revisión de los principios del diseño de estos sistemas de diagnóstico, sus diversas aplicaciones y la necesidad de mejorar los procesos de sus diseños en el sector salud.

Abstract

Keywords:

immunoassay, lateral flow, diagnosis

In recent years, biomolecule-based sensor technology has been widely developed, positively impacting the early and effective diagnosis of diseases. The composition of these sensors has led to diagnostic systems that provide relevant clinical information at the point of care (POC). They have also had an economic impact, as these systems are relatively affordable. Among the various diagnostic system designs are lateral flow immunoassays (LFA). Unlike clinical analysis equipment, POC-based diagnostic systems are small, and results are obtained quickly. This article reviews the design principles of these diagnostic systems, their various applications, and the need to improve design processes in the healthcare sector.

Recibido: 12 de marzo 2025

Revisado: 13 de mayo 2025

Aceptado: 02 de junio 2025

Publicado: 21 de enero 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

Los inmunoensayos de flujo lateral (LFA, por sus siglas en inglés) son técnicas que se utilizan en la detección de una molécula específica, como lo pueden ser antígenos, anticuerpos o biomarcadores, y que se presentan en una muestra biológica. La detección se lleva a cabo mediante una reacción inmunológica, y se han utilizado en el diagnóstico clínico (Mirica et al., 2022).

El primer diseño basado en un inmunoensayo de flujo lateral fue una tira reactiva para detectar glucosa en orina. Este desarrollo se le atribuye a la química Helen Murray Free (1923-2021) y a su marido Alfred Free (Busch-Vishniac et al., 2024). Las primeras pruebas LFA consistían en tiras reactivas de inmersión que se comercializaron en 1956 con el nombre comercial de Clinistix.

A través de los años, las tiras reactivas basadas en principios inmunocromatográficos para la detección se han empleado ampliamente para la detección de gran variedad de analitos. El ejemplo más conocido es la detección de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) que se realiza con anticuerpos monoclonales o policlonales anti-hCG. La hCG es una hormona que normalmente se produce durante el embarazo, y es posible detectarla a las partir de los 12 a 14 días después de la ovulación, lo cual corresponde a la cuarta semana de embarazo empleando orina como muestra biológica. Esta tira de flujo lateral revolucionó el mercado de las pruebas diagnósticas porque puede realizarse desde la comodidad del hogar con una sensibilidad que entre $\geq 99\%$ y una especificidad de $\geq 99\%$ (Farmalatina, 2025). Las pruebas de flujo lateral se utilizan de manera importante en el diagnóstico clínico, en la industria alimentaria, en la medicina veterinaria, en análisis del medio ambiente, entre otras tantas aplicaciones. Dependiendo de su confianza, se pueden emplear para el monitoreo o detección de enfermedades humanas y de animales, en muestras biológicas complejas como sangre, suero, plasma, orina, heces, muestras de agua, suelos, entre otros.

El tamaño del mercado mundial de inmunoensayos de flujo lateral está segmentado de acuerdo con el producto, aplicación, usuario y geografía (The Insight Partners, 2025). El producto pueden ser tiras reactivas para sangre u orina y abarca aplicaciones en la detección de embarazo, diabetes, COVID, entre otras. En cuanto a los usuarios, estos pueden ser hospitales, individuos o laboratorios. La estimación en el crecimiento del mercado es de 11 mil millones de dólares en 2022 a 12.5 mil millones de dólares en 2030 (The Insight Partners, 2025). Este crecimiento implica que, además de las aplicaciones actuales, el desarrollo para nuevos usos puede encontrar un nicho de mercado.



Principios de los ensayos de flujo lateral

Las tiras de diagnóstico rápido se basan en un inmunoensayo donde el principio es la detección del antígeno utilizando anticuerpos inmovilizados en papel. El diseño de un inmunoensayo de flujo lateral estándar se basa en cuatro componentes principales, los cuales son fabricados de diferentes materiales superpuestos entre sí sobre un cartucho donde cada componente contribuye en el sistema de detección generando el dispositivo o prueba completa (Figura 1). Los componentes son:

- a. Almohadilla de muestra.** En general está compuesta de fibra de vidrio, dado que es un material que no absorbe la muestra y es donde se aplica la muestra de sangre, orina, saliva u otro fluido biológico que contenga el analito. Dependiendo de la muestra biológica puede ser requerido un pretratamiento, por ejemplo, ajuste de pH, eliminación de interferencias separando componentes de la muestra, entre otras.
- b. Almohadilla de conjugado.** El material utilizado es preferentemente de fibra de vidrio y en este se coloca una disolución de conjugado, es decir, un anticuerpo previamente conjugado a oro coloidal. Otras partículas que también se utilizan son: partículas de látex monodispersas, partículas fluorescentes, nanopérlas de celulosa, entre otros. La función de la almohadilla de conjugado es inmovilizar y liberar el anticuerpo conjugado en el momento que entre en contacto con la muestra biológica que es depositada en la almohadilla de muestra para posteriormente ser transportado por capilaridad hacia la membrana de nitrocelulosa, es decir,
- c. Membrana de nitrocelulosa.** Es una membrana porosa e hidrofílica que permite el flujo y transporte de los líquidos de la muestra desde la almohadilla de conjugado hasta las líneas de control y muestra. La línea de muestra está compuesta por anticuerpos policlonales o monoclonales que reconocen al analito y la línea de control se compone por anticuerpos policlonales o monoclonales que reconocen al anticuerpo conjugado. En esta sección se realiza la detección del analito que el usuario reconocerá como positivo (+) asociado a la presencia de precipitado del anticuerpo conjugado en la línea de muestra, o como negativo cuando no se visualice depósito en línea de muestra.
- d. Almohadilla absorbente.** Es una almohadilla de celulosa que se encuentra al final de la tira y sirve para absorber los restos de los líquidos del ensayo, por ejemplo, el exceso de buffer de corrida o de muestra biológica. Ayuda a mantener el flujo de la muestra, así como a evitar el flujo de retorno de la muestra.



Los componentes biológicos del ensayo de flujo lateral son los anticuerpos que en combinación hacen eficiente la detección del analito.

- a. **Línea de prueba.** Contiene un anticuerpo (policlonal o monoclonal) inmovilizado que permite detectar en analito.
- b. **Línea control.** Contiene un anticuerpo inmovilizado que permite detectar el anticuerpo conjugado cuando se libera de la almohadilla del conjugado.
- c. **Anticuerpo conjugado.** Son los anticuerpos que detectan al analito presente en la muestra y son conjugados con alguna molécula detectora como oro coloidal, partículas de látex monodispersas y fluorescente, etc.

El diseño de los inmunoensayos de flujo lateral requiere de la articulación óptima de todos los componentes descritos. Cada uno puede incluir variables de diseño como la concentración, cinéticas de formación de los distintos conjugados y volúmenes de muestra. En los últimos años, el diseño auxiliado por computadora permite explorar el impacto de las distintas variables involucradas. De esta manera se ha propuesto el modelado matemático para dirigir los experimentos y poder minimizar los esfuerzos en los diseños de tiras diagnósticas y poder evaluar las distintas variables involucradas (He et al., 2023).

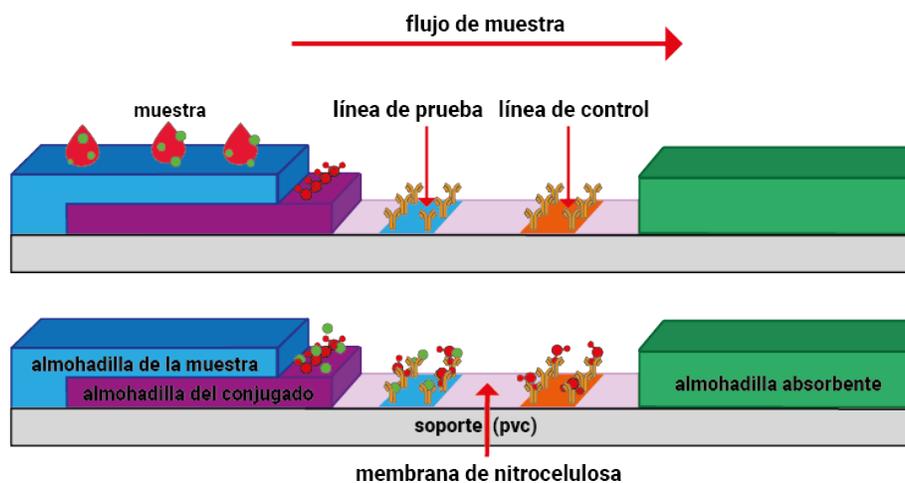


Figura 1. Componentes básicos de un inmunoensayo de flujo lateral
Fuente: propia

El diseño de los inmunoensayos de flujo lateral requiere de la articulación óptima de todos los componentes descritos. Cada uno puede incluir variables de diseño como la concentración, cinéticas de formación de los distintos conjugados y



volúmenes de muestra. En los últimos años, el diseño auxiliado por computadora permite explorar el impacto de las distintas variables involucradas. De esta manera se ha propuesto el modelado matemático para dirigir los experimentos y poder minimizar los esfuerzos en los diseños de tiras diagnósticas y poder evaluar las distintas variables involucradas (He et al., 2023).

Modelado matemático para el diseño óptimo de tiras reactivas

Una tira eficiente debe ser sensible, específica, rápida y económica. Estas características dependen de distintas variables en su diseño, entre las cuales están los materiales que la componen, las cinéticas de formación de complejos (anticuerpo-nanopartículas), las concentraciones del analito y nanopartículas que dan señal positiva. Además de la geometría de las pruebas, como el volumen de la zona de conjugación y las distancias de las líneas de prueba y de control. Desde una perspectiva mecánica del funcionamiento de las pruebas de flujo lateral, se genera una dinámica de fluidos debido a la capilaridad, donde el fluido se desplaza a lo largo de la tira arrastrando analitos y reactivos, por lo que las distintas variables de diseño inciden en la sensibilidad para la detección del analito.

El diseño óptimo de estas tiras de flujo lateral es de carácter iterativo, por lo que una herramienta auxiliar en el diseño es el modelado matemático y computacional con el objetivo de conceptualizar una descripción mecánica de los fenómenos involucrados, como lo son, fenómenos de transferencia de momentum y de masa, los cuales gobiernan el comportamiento de las moléculas, por ende, afecta la efectividad de las tiras reactivas. Entonces, el modelado a partir de estos principios es un marco de desarrollo con el cual se pueden describir parámetros y variables que pueden permitir optimizar el diseño, con las consideraciones adecuadas de las distintas escalas de longitud y tiempo. Existen distintas escalas de longitud, por ejemplo, la parte micro que incluye las partículas hasta la parte macro que corresponde a la tira completa. De la misma manera, la escala de tiempo incluye desde la cinética de la conjugación del anticuerpo hasta el desplazamiento del fluido a lo largo de la tira cuando se realiza el análisis.

Con una aproximación de modelado a escala macro es posible determinar valores de la tasa de flujo, la geometría, la estequiometría y cinética de los reactivos, y concentración de las partículas de señal. Un modelo que considera estas variables puede ser empleado para la optimización de la tira. En una escala macro, el modelo considera un sistema continuo, esto significa que las concentraciones de las partículas involucradas son continuas a lo largo de las dimensiones del sistema. La continuidad del sistema permite involucrar la ley de Fick que permite relacionar el "flux



difusivo” (transporte de materia por difusión) con los gradientes de concentración de los reactivos. De igual manera, el modelado continuo permite la evaluación de números adimensionales como lo son, el número de Reynolds, el número de Péclet y el número de Damköhler (Gasperino et al., 2018).

Tabla 1. Números adimensionales para el diseño de tiras reactivas (Gasperino et al., 2018)

Nombre	Ecuación	Relación de cantidades	Su evaluación en la tira reactiva
Reynolds	$\frac{\rho L v}{\mu}$	$\frac{\text{fuerzas de inercia}}{\text{fuerzas viscosas}}$	Debido a la porosidad y permeabilidad de la membrana de la tira, el fluido de la muestra puede presentar un régimen de flujo caracterizado por el valor en el número de Reynolds.
Péclet	$\frac{L v}{D}$	$\frac{\text{velocidad de advección}}{\text{velocidad de difusión}}$	Este número permite comprender cual es el tiempo característico del flujo de la muestra a través de la membranas y si este se debe a la advección o difusión.
Damköhler	$\frac{L^2 k_{on} C_A}{D}$	$\frac{\text{tasa de reacción}}{\text{tasa de difusión}}$	Debido a que es un sistema reactivo, el gradiente de concentraciones de analito puede ser gobernado por la reacción o por efecto de la difusión.

Fuente: propia

v , velocidad del fluido; L , longitud característica, tamaño de la partícula; D , coeficiente de difusión; k_{on} , parámetro cinético de formación del complejo analito-partícula; C_A , concentración del analito.

Una de las ecuaciones ampliamente aplicada para describir sistemas de transporte de materia con reacción es la denominada ecuación de transporte-reacción. Esta ecuación se basa en un balance de materia escrito en forma de gradientes de la siguiente manera:

$$\varepsilon \frac{\partial C_A}{\partial t} + \nabla \cdot (u_L C_A - D_{eff} \nabla C_A) - r_A = 0 \quad \text{Ec. (1)}$$

Donde C_A es la concentración de analito; ε , la porosidad del medio; u_L , la velocidad del flujo y D_{eff} , el coeficiente de difusión efectivo en un medio poroso; r_A , la velocidad de reacción de formación de complejos analito-partículas de señal. Este modelo es de carácter fundamental, involucra el transporte de materia por difusión y advección. Esta ecuación puede aplicarse de manera general para cualquier sistema de tira; sin embargo, los parámetros involucrados, como el coeficiente de difusión y la velocidad de reacción, deben ser determinados para cada diseño y objetivo. La reacción se establece como un mecanismo de formación de complejos entre el analito y las partículas de señal de la siguiente manera:



k_{on} y k_{off} son los parámetros cinéticos de formación y disociación de los complejos, respectivamente. Por lo tanto, la velocidad de reacción del sistema se representa como:

$$r = k_{on} C_A C_G - k_{off} C_{AG} \quad \text{Ec. (3)}$$

En cuanto al coeficiente de difusión efectivo, este se puede expresar en términos de la ecuación de Stokes-Einstein para partículas con movimiento Browniano.

$$D_{eff} = \epsilon D = \epsilon \left(\frac{k_B T}{6 \pi \mu R} \right) \quad \text{Ec. (4)}$$

En donde k_B es la constante de Boltzmann; T , temperatura; μ , la viscosidad del fluido y R , el radio hidráulico de la partícula o analito.

En trabajos previos en donde se aborda la variable de la capilaridad en materiales porosos, se ha demostrado que la velocidad del fluido depende de los materiales empleados. Se ha reportado que la velocidad del flujo depende de los factores geométricos. De esta manera la velocidad promedio del flujo se define en función de las propiedades del material de la siguiente manera:

$$u = \frac{c}{L} \quad \text{Ec. (5)}$$

En donde la variable c se define como:

$$c = \frac{\kappa \Delta p}{\mu \epsilon} \quad \text{Ec. (6)}$$

En donde κ es la permeabilidad del medio; Δp , el gradiente de presión debido a la capilaridad. Y c es una constante derivada de la naturaleza del material, por ejemplo, $c \approx 1-10 \text{ mm/s}$ para una membrana de nitrocelulosa, y el valor cambia en función del material.

En la Figura 2 se muestran los efectos de las diferentes variables en la formación de conjugados. En este caso se compara el efecto del volumen en la membrana de nitrocelulosa a diferentes distancias de la línea de prueba. De la Figura 2 se puede ver que un volumen en la membrana de nitrocelulosa (V_p) de 40 mm^3 a una dis-



tancia de la línea de prueba (x_l) de 25 mm puede generar la mejor configuración para obtener el mayor número de complejos (\bar{C}_{AS}). La solución de la Ecuación 1 se lleva a cabo programando el método numérico para su solución o con ayuda de software especializado, como lo puede ser COMSOL Multiphysics®. Sin embargo, el mayor reto sigue siendo el obtener los parámetros físicos que determina cada sistema y que solo son posibles de manera experimental.

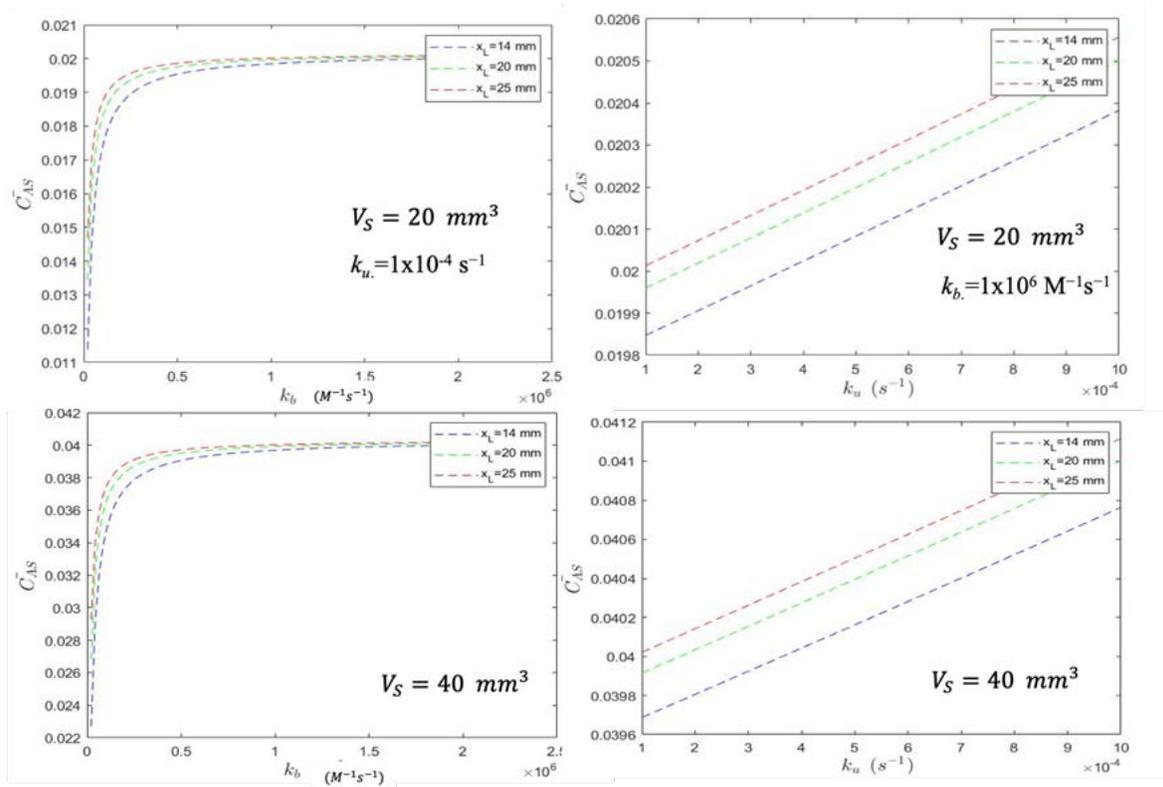


Figura 2. Las simulaciones con los modelos permiten evaluar cambios de concentración de los complejos (\bar{C}_{AS}) variando parámetros importantes tales como distancia de la línea de prueba (x_l), parámetros cinéticos (k_b, k_u) y volumen en la membrana de nitrocelulosa (V_S)

Fuente: Toscano Salazar M.A et al., 2020

En general, las estrategias para aplicar modelado matemático en el proceso de desarrollo y optimización de inmunoensayos han demostrado ser una herramienta que facilita la identificación de las interacciones entre los factores del diseño, minimizar el tiempo para encontrar los parámetros de diseño óptimos así con un mínimo número de experimentos. La extensión de estos modelos a otras aplicaciones de los inmunoensayos tiene un gran potencial (Ray et al., 2009). En un esfuerzo por incrementar la sensibilidad para detectar el marcador de la malaria, el plasmodium lactato deshidrogenasa (pLDH) desarrolló un modelo computacional para predecir las concentraciones de los diferentes reactantes. Aunque el estudio no fue exhaus-



tivo, se demostró que, a través de la validación del modelo, la concentración del complejo partícula-antígeno no es la única variable que incide en el aumento de la señal, sino que también existen otros aspectos que pueden influir en la sensibilidad tal como el aumento en la velocidad con la que las partículas se enlazan en la línea de prueba. (Gasperino et al., 2018).

Aplicaciones

El uso más común de las pruebas LFA es el sector salud; sin embargo, existen múltiples aplicaciones en distintos sectores, tales como, la agricultura, el medio ambiente, alimentos y análisis de aguas (Di Nardo et al., 2021). A continuación, se abordan las aplicaciones de los inmunoensayos de flujo lateral en medicina humana y animal.

Diagnóstico de enfermedades y su aplicación clínica en medicina humana

En la Tabla 2 se anexan ejemplos de dispositivos LFA con aplicación clínica. Sin duda alguna, el sector de mayor beneficio es el de salud, dado que para el diagnóstico clínico han tenido gran relevancia. El ejemplo más contundente ha sido la reciente pandemia de COVID-19, durante esta se desarrollaron y comercializaron múltiples pruebas de diagnóstico que compitieron desde el punto de vista económico y de rapidez de resultados contra el método de detección PCR, la cual fue la prueba estándar. Durante los picos de máxima incidencia de contagios, los laboratorios clínicos con recursos de infraestructura y personal capacitado para realizar las PCRs fueron rebasados completamente, por lo que las pruebas de detección POC fueron la elección más adecuada. Sin embargo, el SARS-CoV-2 no es el único virus detectable en POC.

Existen arbovirus de relevancia médica, como el virus Chikungunya (género *Alphavirus* y familia *Togaviridae*) y el virus del Dengue (género *Flavivirus* y familia *Flaviviridae*), que pueden ser detectados mediante pruebas diferenciales. No obstante, la superposición en la presentación clínica y la co-circulación en las mismas regiones geográficas representan una limitación diagnóstica, lo que con frecuencia conduce a confusiones en la identificación etiológica. Por lo que el uso de dispositivos LFA resuelven estas problemáticas.

Existen pruebas de detección de bacterias que han favorecido de manera importante el tratamiento específico, reduciendo los tiempos de diagnóstico debido a que los métodos convencionales incluyen el cultivo de dichos microorganismos que implican días de cultivo. Las tiras LFA se han explorado para otras enfermedades tales como cáncer, que en muchos de los casos el diagnóstico temprano es relevante en la evolución de la enfermedad, así como en la selección de tratamiento.



En este sentido, existen muchos otros tipos de cáncer por explorar, así como dar seguimiento a los tratamientos con marcadores pronósticos.

También existen diagnósticos que permiten dar seguimiento de las condiciones de salud, tales como el monitoreo de hormonas. Adicionalmente, el desarrollo de nuevos POC con aplicación en la medicina preventiva es tendencia de manejo de la salud pública en algunos países. En general, en cuestión de prevención y monitoreo hacen falta más desarrollos que permitan apoyar al personal de salud en la dosificación de fármacos que afectan el desarrollo de la enfermedad o tales como intoxicaciones por venenos, fármacos o drogas de abuso.

Tabla 2. Sistemas de diagnóstico para la aplicación clínica

Tipo de enfermedad	Blanco	Matriz de diagnóstico	Blanco de detección
Enfermedades virales e infecciones relacionadas	Virus de Ébola	Sangre total, plasma	-Glicoproteína de EBOV. -Glicoproteína de EBOV y proteína viral de la matriz (Couturier et al., 2020; DeMers et al., 2020; Wonderly et al., 2019)
	Norovirus	Heces	Dominio S de la proteína mayoritaria de cápside de VP1 (M. Xu et al., 2021).
	HIV-1 y -2	Sangre, suero	-Antígenos-HIV gp36, gp41. -rGlicoproteína de envoltura HIV-1y -2 (Martiskainen et al., 2021).
	Influenza A/B	Nasofaríngeo (nasal)	-Nucleoproteínas virales de influenza A y B (Yoo et al., 2020).
	Virus Chikungunya	Suero	-Proteína rCHIKV E1 (Suzuki et al., 2020).
	Virus Dengue	Sangre	-3' UTR del genoma del virus del Dengue (Xiong et al., 2020).
	Virus Herpes simple tipo 2	Plasma, suero	-Antígeno rHSV de gG2 (Goux et al., 2019).
	SARS-CoV-2	Suero, sangre, saliva, plasma	-proteína recombinante nucleocápside SARS-CoV-2. -fosfoproteína recombinante nucleocápside SARS-CoV-2. -cDNA o de genes RdRp, ORF3a. -anticuerpos anti-N y anti-S-RBD IgG/IgM. -proteína recombinante de la nucleocápside SARS-CoV-2. -anticuerpos IgA contra SARS-CoV-2. -inmunoglobulinas totales contra proteína N de la nucleocápside del coronavirus 2 (SARS CoV-2) (Cavalera et al., 2021; Chen et al., 2020; Kim et al., 2021; Peng et al., 2021; Roda et al., 2021; Wen et al., 2020; Yu et al., 2020).



Enfermedades bacterianas e infecciones relacionadas	<i>Brucellosis</i>	Suero, plasma, sangre total	- Brucella LPS (Zhu et al., 2019).
	<i>Helicobacter pylori</i>	Heces	-antígeno HpSA (Han et al., 2020).
	<i>Pneumococcal pneumonia</i>	Fluido pleural	-Antígeno de basado en <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Romero Herrero et al., 2020).
	Infección por <i>Plasmodium falciparum</i>	Sangre total	-Antígeno <i>Plasmodium falciparum</i> HRP2 (Salminen et al., 2020).
	El tifus de las malezas	Suero	-Anticuerpo IgG anti <i>Orientia tsutsugamushi</i> (Lee et al., 2019).
	Infección por <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Sangre, orina, otros fluidos corporales	-Polisacárido capsular (CPS) (J. Y. Choi et al., 2020).
	<i>Pneumocystis pneumonia</i>	Suero	-Anticuerpos IgG e IgM anti- <i>Pneumocystis jirovecii</i> (Tomás et al., 2019).
	<i>Strongyloidiasis</i>	Suero	-Anticuerpos anti-antígeno recombinante de <i>Strongyloides stercoralis</i> . -Anticuerpos anti <i>Strongyloides stercoralis</i> (Boonroumkaew et al., 2020; Sadaow, Sanpool, et al., 2020).
Candidiasis	Hisopo faríngeo	-Antígeno manano de Candida (Matsui et al., 2020).	
Otras enfermedades infecciosas	Histoplasmosis progresiva diseminada	Suero	-Antígeno galactomannan de <i>Histoplasma capsulatum</i> (Cáceres et al., 2020).
	Toxoplasmosis	Suero	-Anticuerpos anti TgGRA7, antígeno de <i>Toxoplasma gondii</i> (Ybañez & Nishikawa, 2020).
	Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Suero	-Antígeno específico <i>Aspergillus</i> . Antígeno galactomannan de <i>Aspergillus</i> . -Anticuerpos IgG e IgM anti- <i>Aspergillus</i> (Hunter et al., 2020; Mercier et al., 2020).
	Fascioliasis	Suero	-Antígeno vía excretoria-secretoria de <i>Fasciola gigantica</i> . -Antígeno cathepsin L1 (rFgCL) de <i>Fasciola gigantica</i> (Sadaow, Yamasaki, et al., 2020).
	Enfermedad de chagas	Suero	-Proteínas quiméricas IBMP-8.1 y IBMP-8.4 (Silva et al., 2020).
	Angiostrongiliasis cerebral	Suero	-Antígeno recombinante galectin-2 (rAc-Gal2) de larvas de <i>Angiostrongylus cantonensis</i> (Somboonpatarakun et al., 2020).
	Lupus eritematoso sistémico	Suero	-Anticuerpos anti-nucleo-detección del centro de L-fucosa en IgG (Sun et al., 2020).
	Sepsis	Suero	-Interleucina 6 (IL-6) (Huang et al., 2020).



Otras enfermedades	Hiperglicemia aguda y diabetes mellitus	Suero	-Glucosa, seroalbúmina total y albúmina glicosilada. -Seroalbúmina total y albúmina glicosilada (Ki, Jang, et al., 2020; Ki, Oh, et al., 2020).
	Retinopatía diabética	Orina	-8-hydroxy-2'-deoxyguanosina (8-OHdG) (Hainsworth et al., 2020)
	Alfa talasemia	Sangre total	-Hemoglobina H (Nelson et al., 2019).
	Daño renal	Orina	-Kim-1 humana (E. Choi et al., 2020).
Cáncer	Gástrico	Plasma	-Pepsinógeno I (PG I) y pepsinógeno II (PG II) (K. Li et al., 2019).
	Cuello	Orina	-Onco-proteína E6 del papilomavirus humano (Oliveira et al., 2020).
	Ovario	Suero	-Aberrante glicosilado, antígeno de cáncer 125 (CA125) (Bayoumy et al., 2020).
	Vejiga	Orina	-Fragmentos de citoqueratina 19 (Cyfra21-1) (Lei et al., 2019).
	Próstata	Orina	-Antígeno específico de próstata en orina (uPSA) (Di Nardo et al., 2020).
Estado de salud	Concentraciones de folato	Suero	-Ácido fólico (la versión sintética de la vitamina) (Rey et al., 2019).
	Hormonas	Saliva, orina, suero, sangre	-Cortisona. -Hormona luteinizante (LH) y Estrona-3-alfa glucorónido. -Cortisona. -Dehidroepiandrosterona (DHEA). -Dehidroepiandrosterona (DHEA). -Hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Di Nardo et al., 2019; Thakur et al., 2020; Zangheri et al., 2019).
	Ferritina, Mioglobina	Suero	-dímero de Mioglobina D y proteína C-reactiva. -Péptido N-terminal pro-B-tipo natriurético (NT-proBNP). -Troponina I cardíaca humana (cTnI). -Ferritina (Byzova et al., 2019; Navarro et al., 2020).
Monitoreo terapéutico de fármacos	Tenofovir	Orina	- Tenofovir. -Tenofovir monohidrato (Cavalera et al., 2020; Gandhi et al., 2020).

Fuente: (Di Nardo et al., 2021)

Aplicación en medicina veterinaria

El enfoque antropocéntrico de la investigación ha permitido que la salud humana sea la más estudiada; sin embargo, muchos de ellos pueden ser utilizados en la salud animal. En el caso de las tiras reactivas tipo POC, se han adaptado poco a



la salud animal; sin embargo, estos desarrollos se pueden trasladar rápidamente a enfermedades infecciosas bacterianas, virales, hormonas, para ser monitoreadas en animales de consumo humano o en animales de compañía. Algunos ejemplos de estos diagnósticos se enlistan en la Tabla 3. El monitoreo de los alimentos para animales de granja/rancho puede ser también preponderante, para mejorar la calidad de alimentos contaminados con hormonas, antibióticos, toxinas, bacterias, etc.

Existe un nicho de oportunidad en este sentido y dado que la crianza de animales de consumo se realiza en grandes poblaciones, es posible hacer análisis diagnóstico de igual manera en poblaciones o en muestras al azar. Poco trabajo se ha realizado en el desarrollo de sistemas de diagnóstico para animales en confinamiento tales como zoológicos y animales de compañía, cuyo valor se ha incrementado sobre todo en la cultura occidental y representa un nicho de mercado relevante.

Tabla 3. Sistemas de tiras reactivas para la aplicación en la industria veterinaria

Tipo de enfermedad	Blanco	Matrix de diagnóstico	Blanco de detección
Enfermedades virales e infecciones relacionadas	Peste porcina africana	Sangre, bazo, tejido	-gen p72 del virus de la peste porcina africana. -gen B646L del virus de la peste porcina africana (Miao et al., 2019; X. Wang et al., 2020).
	Rabia	Tejido cerebral	-Nucleoproteína del virus de la rabia. -RT-PCR (Kimitsuki et al., 2020; Tenzin et al., 2020).
	Diarrea epidémica porcina	Calostro, heces	-Anticuerpos específicos para la inmunoglobulina A secretoria (SIgA) anti virus de la diarrea epidémica porcina. -Virus de la diarrea epidémica porcina (J. Liu et al., 2020; F. Xu et al., 2020).
	Rotavirus bovino	Heces	-Rotavirus bovino (Z. Li et al., 2019).
	Virus de la leucosis sarcoma aviar	Meconium	-proteína de la cápside p27 del virus de la leucosis sarcoma aviar (H. Wang et al., 2019).
	Virus de la bronquitis aviar	Garganta, cloaca de pollo	-RT-PCR del virus de la bronquitis aviar (I.-L. Liu et al., 2019).
	Enfermedad de Newcastle	Suero de pollo	- Anticuerpos anti-virus de la enfermedad de Newcastle (F. Yang et al., 2020).
	Virus de patas y boca	Suero, diversos tejidos	-Anticuerpo del serotipo O del virus de las patas y boca. -virus del serotipo O del virus de las patas y boca (Hou et al., 2020; M. Yang et al., 2019).
Adenovirus canino	Suero, muestra rectal	-Adenovirus canino 2 (CAV-2) (S. Wang et al., 2019).	



Enfermedades bacterianas e infecciones relacionadas	<i>Brucellosis</i>	Suero	-Proteína G (Manasa et al., 2019).
	Enfermedad de gumboro	Aves de corral	-IgY anti virus contagioso de la bursa (Syahrani et al., 2021).
	Mastitis bovina	Leche	-Proteína L7/L12 anti-ribosomal de <i>Staphylococcus aureus</i> . -Enzima mieloperoxidasa (MPO) en neutrófilos de leche. -Amplificación de genes de <i>E. coli</i> : PhoA, <i>K. pneumoniae</i> : UreD, <i>Staph. aureus</i> : nuc y <i>Streptococcus spp.</i> : 16S rRNA (Alhussien & Dang, 2020; Griffioen et al., 2020; Nagasawa et al., 2020).
	Infección por <i>Mycobacterium bovis</i>	Suero, Sangre total, suero de jabalí	-Anticuerpos contra <i>M. bovis</i> . -Anticuerpos específicos vs <i>M. bovis</i> , antígeno MPB83 (Ashford et al., 2020; Fresco-Taboada et al., 2019).
	<i>Brucellosis</i>	Suero de dromedario	- <i>Brucella melitensis abortus</i> (Serhan et al., 2019).
Otras enfermedades infecciosas	Babesiosis bovina	Sangre	-C-terminal de proteína asociada a roprina de <i>B. bigemina</i> (RAP-1/CT17) y cuerpo esférico de la proteína 4 de <i>B. bovis</i> (SPB-4). -PCR de la región especie específica del gen apocitochromo b de <i>B. bovis</i> y <i>B. bigemina</i> (Ganzinelli et al., 2020; Stuart Tayebwa et al., 2020).
	Tripanosomosis	Suero equino	-Anticuerpos anti- <i>Trypanosoma</i> (Kumar et al., 2020).
	Fascioliasis	Suero de borrego	-Proteína rCatL1D (Xifeng et al., 2020).
	Leishmaniasis visceral canina	Suero	-Proteína de fusión rK26/rK39. -Proteína r21-kDa de <i>L. infantum</i> (Garcia et al., 2020; Karimi Kakh et al., 2020).
	Toxoplasmosis	Suero de gato	-Antígeno GRA7 de <i>T. gondii</i> (TgGRA7) (YBAÑEZ et al., 2020).
Estado de salud	Amiloide A	Suero de caballo	- Amiloide A (Oertly et al., 2021).
	Progesterona	Suero de ganado	-Progesterona (Masello et al., 2020).
	Chlorpheniramina	Tés de hierbas	- Chlorpheniramina (Lan et al., 2020).

Fuente: (Di Nardo et al., 2021)

Conclusiones

El uso de inmunoensayos de flujo lateral tiene un gran potencial para el diagnóstico y detección de biomarcadores con un impacto en la salud humana. Su desarrollo experimental involucra un gran número de variables, que incluyen desde los materiales seleccionados para su fabricación, la muestra biológica a analizar, el tipo de usuario y la aplicación final, así como los reactivos.

El desarrollo experimental se basa en un procedimiento de prueba y error, por lo que el diseño dirigido por herramientas de modelado matemático puede optimizar y reducir el número de experimentos para un diseño óptimo.



El Instituto de Biotecnología-UNAM, en colaboración con el CIATEJ-Guadalajara, está desarrollando inmunoensayos con alcances en la salud humana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Financiamiento

Parcialmente financiado por CONAHCyT 303045.

Referencias

- Alhussien, M. N. & Dang, A. K. (2020). Sensitive and rapid lateral-flow assay for early detection of subclinical mammary infection in dairy cows. *Scientific Reports*, 10(1), 11161. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68174-0>
- Ashford, R. T., Anderson, P., Waring, L., Davé, D., Smith, F., Delahay, R. J., Gormley, E., Chambers, M. A., Sawyer, J. & Lesellier, S. (2020). Evaluation of the Dual Path Platform (DPP) VetTB assay for the detection of Mycobacterium bovis infection in badgers. *Preventive Veterinary Medicine*, 180, 105005. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105005>
- Bayoumy, S., Hyytiä, H., Leivo, J., Talha, S. M., Huhtinen, K., Poutanen, M., Hynninen, J., Perheentupa, A., Lamminmäki, U., Gidwani, K. & Pettersson, K. (2020). Glycovariant-based lateral flow immunoassay to detect ovarian cancer-associated serum CA125. *Communications Biology*, 3(1), 460. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01191-x>
- Boonroumkaew, P., Sadaow, L., Sanpool, O., Rodpai, R., Thanchomnang, T., Phupiewkham, W., Intapan, P. M. & Maleewong, W. (2020). Effectiveness of Strongyloides Recombinant IgG Immunoreactive Antigen in Detecting IgG and IgG4 Subclass Antibodies for Diagnosis of Human Strongyloidiasis Using Rapid Immunochromatographic Tests. *Diagnostics*, 10(9), 615. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090615>
- Busch-Vishniac, I., Busch, L. & Tietjen, J. S. (2024). Helen Murray Free. En I. Busch-Vishniac, L. Busch & J. S. Tietjen, *Women in the National Inventors Hall of Fame. The First 50 Years* (pp. 167–174). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-031-75526-2_19
- Byzova, N. A., Vengerov, Y. Yu., Voloshchuk, S. G., Zherdev, A. V. & Dzantiev, B. B. (2019). Development of a Lateral Flow Highway: Ultra-Rapid Multitracking Immunosensor for Cardiac Markers. *Sensors*, 19(24), 5494. <https://doi.org/10.3390/s19245494>



- Cáceres, D. H., Gómez, B. L., Tobón, A. M., Chiller, T. M. & Lindsley, M. D. (2020). Evaluation of a *Histoplasma* antigen lateral flow assay for the rapid diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in Colombian patients with AIDS. *Mycoses*, 63(2), 139–144. <https://doi.org/10.1111/myc.13023>
- Cavalera, S., Agulló, C., Mercader, J. V., Di Nardo, F., Chiarello, M., Anfossi, L., Baggiani, C., D'Avolio, A., Abad-Somovilla, A. & Abad-Fuentes, A. (2020). Monoclonal antibodies with subnanomolar affinity to tenofovir for monitoring adherence to antiretroviral therapies: from hapten synthesis to prototype development. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(45), 10439–10449. <https://doi.org/10.1039/D0TB01791D>
- Cavalera, S., Colitti, B., Rosati, S., Ferrara, G., Bertolotti, L., Nogarol, C., Guiotto, C., Cagnazzo, C., Denina, M., Fagioli, F., Di Nardo, F., Chiarello, M., Baggiani, C. & Anfossi, L. (2021). A multi-target lateral flow immunoassay enabling the specific and sensitive detection of total antibodies to SARS COV-2. *Talanta*, 223, 121737. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121737>
- Chen, Z., Zhang, Z., Zhai, X., Li, Y., Lin, L., Zhao, H., Bian, L., Li, P., Yu, L., Wu, Y. & Lin, G. (2020). Rapid and Sensitive Detection of anti-SARS-CoV-2 IgG, Using Lanthanide-Doped Nanoparticles-Based Lateral Flow Immunoassay. *Analytical Chemistry*, 92(10), 7226–7231. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00784>
- Choi, E., Al Faruque, H., Kim, J., Cho, J., Park, K. M. & Kim, E. (2020). Immunochromatographic assay to detect α -tubulin in urine for the diagnosis of kidney injury. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(1). <https://doi.org/10.1002/jcla.23015>
- Choi, J. Y., Hii, K. C., Bailey, E. S., Chuang, J. Y., Tang, W. Y., Yuen Wong, E. K., Ti, T., Pau, K. S., Berita, A., Saihidi, I., Ting, J., Chua, T.-T., Toh, T.-H., AuCoin, D. P., DeShazer, D. & Gray, G. C. (2020). Burkholderia pseudomallei Detection among Hospitalized Patients, Sarawak. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(2), 388–391. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0625>
- Couturier, C., Wada, A., Louis, K., Mistretta, M., Beitz, B., Povogui, M., Ripaux, M., Mignon, C., Werle, B., Lugari, A., Pannetier, D., Godard, S., Bocquin, A., Mely, S., Béavogui, I., Hébélamou, J., Leuenberger, D., Leissner, P., Yamamoto, T., ... Chaix, J. (2020). Characterization and analytical validation of a new antigenic rapid diagnostic test for Ebola virus disease detection. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(1), e0007965. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007965>



- DeMers, H. L., He, S., Pandit, S. G., Hannah, E. E., Zhang, Z., Yan, F., Green, H. R., Reyes, D. F., Hau, D., McLarty, M. E., Altamura, L., Taylor-Howell, C., Gates-Hollingsworth, M. A., Qiu, X. & AuCoin, D. P. (2020). Development of an antigen detection assay for early point-of-care diagnosis of Zaire ebolavirus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(11), e0008817. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008817>
- Di Nardo, F., Cavallera, S., Baggiani, C., Giovannoli, C. & Anfossi, L. (2019). Direct vs Mediated Coupling of Antibodies to Gold Nanoparticles: The Case of Salivary Cortisol Detection by Lateral Flow Immunoassay. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(36), 32758–32768. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b11559>
- Di Nardo, F., Chiarello, M., Cavallera, S., Baggiani, C. & Anfossi, L. (2021). Ten Years of Lateral Flow Immunoassay Technique Applications: Trends, Challenges and Future Perspectives. *Sensors*, 21(15), 5185. <https://doi.org/10.3390/s21155185>
- Di Nardo, F., Occhipinti, S., Gontero, P., Cavallera, S., Chiarello, M., Baggiani, C. & Anfossi, L. (2020). Detection of urinary prostate specific antigen by a lateral flow biosensor predicting repeat prostate biopsy outcome. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 325, 128812. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128812>
- Farmalatina. (s.f.). *Test Rápido OnSite hCG Combo CE*. Consultado el 2 de marzo de 2025. <https://www.farmalatina.cl/producto/test-rapido-onsite-hcg-combo-ce/>
- Fresco-Taboada, A., Rivalde, M. A., Gortázar, C., Tapia, I., González, I., Venteo, Á., Sanz, A. & Rueda, P. (2019). A lateral flow assay for the rapid diagnosis of Mycobacterium bovis infection in wild boar. *Transboundary and Emerging Diseases*, 66(5), 2175–2179. <https://doi.org/10.1111/tbed.13260>
- Gandhi, M., Wang, G., King, R., Rodrigues, W. C., Vincent, M., Glidden, D. V., Cressey, T. R., Bacchetti, P., Spinelli, M. A., Okochi, H., Siriprakaisil, O., Klinbua-yaem, V., Mugo, N. R., Ngunjiri, K., Drain, P. K. & Baeten, J. M. (2020). Development and validation of the first point-of-care assay to objectively monitor adherence to HIV treatment and prevention in real-time in routine settings. *AIDS*, 34(2), 255–260. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002395>
- Ganzinelli, S., Benitez, D., Gantuya, S., Guswanto, A., Florin-Christensen, M., Schnittger, L. & Igarashi, I. (2020). Highly sensitive nested PCR and rapid immunochromatographic detection of Babesia bovis and Babesia bigemina infection in a cattle herd with acute clinical and fatal cases in Argentina. *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(S2), 159–164. <https://doi.org/10.1111/tbed.13435>
- García, V. S., Guerrero, S. A., Gugliotta, L. M. & Gonzalez, V. D. G. (2020). A lateral flow immunoassay based on colored latex particles for detection of canine visceral leishmaniasis. *Acta Tropica*, 212, 105643. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105643>



- Gasperino, D., Baughman, T., Hsieh, H. V., Bell, D. & Weigl, B. H. (2018). Improving Lateral Flow Assay Performance Using Computational Modeling. *Annual Review of Analytical Chemistry*, 11(1), 219–244. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-061417-125737>
- Goux, H. J., Raja, B., Kourentzi, K., Trabuco, J. R. C., Vu, B. V., Paterson, A. S., Kirkpatrick, A., Townsend, B., Lee, M., Truong, V. T. T., Pedroza, C. & Willson, R. C. (2019). Evaluation of a nanophosphor lateral-flow assay for self-testing for herpes simplex virus type 2 seropositivity. *PLOS ONE*, 14(12), e0225365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225365>
- Griffioen, K., Cornelissen, J., Heuvelink, A., Adusei, D., Mevius, D. & van der Wal, F. J. (2020). Development and evaluation of 4 loop-mediated isothermal amplification assays to detect mastitis-causing bacteria in bovine milk samples. *Journal of Dairy Science*, 103(9), 8407–8420. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-18035>
- Hainsworth, D. P., Gangula, A., Ghoshdastidar, S., Kannan, R. & Upendran, A. (2020). Diabetic Retinopathy Screening Using a Gold Nanoparticle-Based Paper Strip Assay for the At-Home Detection of the Urinary Biomarker 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine. *American Journal of Ophthalmology*, 213, 306–319. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.01.032>
- Han, Y., Dai, W., Meng, F., Gan, X., Liu, M., Deng, X., Li, Y. & Wang, G. (2020). Diagnosis of Helicobacter pylori infection in the elderly using an immunochromatographic assay-based stool antigen test. *MicrobiologyOpen*, 9(9), e1102. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1102>
- He, X., Liu, Z., Yang, Y., Li, L., Feng, S., Qu, Z. & Xu, F. (2023). Mathematic Models of Lateral Flow Assays. En U. Demirc, F. Inci, & S. Wang (eds.), *Emerging Technologies in Biophysical Sciences: A World Scientific Reference. Volume 3: Emerging Technologies for Diagnostics* (pp. 175–198). World Scientific. https://doi.org/10.1142/9789811226113_0007
- Hou, F., Bai, M., Zhang, Y., Liu, H., Sun, S. & Guo, H. (2020). Fluorescent immunochromatographic assay for quantitative detection of the foot-and-mouth disease virus serotype O antibody. *Microchemical Journal*, 155, 104690. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104690>
- Huang, D., Ying, H., Jiang, D., Liu, F., Tian, Y., Du, C., Zhang, L. & Pu, X. (2020). Rapid and sensitive detection of interleukin-6 in serum via time-resolved lateral flow immunoassay. *Analytical Biochemistry*, 588, 113468. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2019.113468>



- Hunter, E. S., Page, I. D., Richardson, M. D. & Denning, D. W. (2020). Evaluation of the LDBio Aspergillus ICT lateral flow assay for serodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *PLOS ONE*, *15*(9), e0238855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238855>
- Karimi Kakh, M., Golchin, M., Kazemi Arababadi, M. & Daneshvar, H. (2020). Application of the Leishmania infantum 21-kDa recombinant protein for the development of an immunochromatographic test. *Parasite Immunology*, *42*(10). <https://doi.org/10.1111/pim.12770>
- Ki, H., Jang, H., Oh, J., Han, G.-R., Lee, H., Kim, S. & Kim, M.-G. (2020). Simultaneous Detection of Serum Glucose and Glycated Albumin on a Paper-Based Sensor for Acute Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Analytical Chemistry*, *92*(17), 11530–11534. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02940>
- Ki, H., Oh, J., Han, G.-R. & Kim, M.-G. (2020). Glycation ratio determination through simultaneous detection of human serum albumin and glycated albumin on an advanced lateral flow immunoassay sensor. *Lab on a Chip*, *20*(4), 844–851. <https://doi.org/10.1039/C9LC00967A>
- Kim, H.-Y., Lee, J.-H., Kim, M. J., Park, S. C., Choi, M., Lee, W., Ku, K. B., Kim, B. T., Changkyun Park, E., Kim, H. G. & Kim, S. Il. (2021). Development of a SARS-CoV-2-specific biosensor for antigen detection using scFv-Fc fusion proteins. *Biosensors and Bioelectronics*, *175*, 112868. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112868>
- Kimitsuki, K., Saito, N., Yamada, K., Park, C.-H., Inoue, S., Suzuki, M., Saito-Obata, M., Kamiya, Y., Manalo, D. L., Demetria, C. S., Mananggit, M. R., Quiambao, B. P. & Nishizono, A. (2020). Evaluation of the diagnostic accuracy of lateral flow devices as a tool to diagnose rabies in post-mortem animals. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, *14*(11), e0008844. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008844>
- Kumar, R., Yadav, S. C., Kumar, S. & Dilbaghi, N. (2020). Development of membrane-based flow-through assay for detection of trypanosomosis in equines. *Journal of Parasitic Diseases*, *44*(1), 99–104. <https://doi.org/10.1007/s12639-019-01166-8>
- Lan, J., Sun, W., Chen, L., Zhou, H., Fan, Y., Diao, X., Wang, B. & Zhao, H. (2020). Simultaneous and rapid detection of carbofuran and 3-hydroxy-carbofuran in water samples and pesticide preparations using lateral-flow immunochromatographic assay. *Food and Agricultural Immunology*, *31*(1), 165–175. <https://doi.org/10.1080/09540105.2019.1708272>



- Lee, S. H., Hwang, J., Kim, K., Jeon, J., Lee, S., Ko, J., Lee, J., Kang, M., Chung, D. R. & Choo, J. (2019). Quantitative Serodiagnosis of Scrub Typhus Using Surface-Enhanced Raman Scattering-Based Lateral Flow Assay Platforms. *Analytical Chemistry*, 91(19), 12275–12282. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02363>
- Lei, Q., Zhao, L., Ye, S., Sun, Y., Xie, F., Zhang, H., Zhou, F. & Wu, S. (2019). Rapid and quantitative detection of urinary Cyfra21-1 using fluorescent nanoparticle-based immunochromatographic test strip for diagnosis and prognostic monitoring of bladder cancer. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 4266–4272. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1687491>
- Li, K., Li, X., Fan, Y., Yang, C. & Lv, X. (2019). Simultaneous detection of gastric cancer screening biomarkers plasma pepsinogen I/II using fluorescent immunochromatographic strip coupled with a miniature analytical device. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 286, 272–281. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.01.149>
- Li, Z., Zhao, F., Tang, T., Wang, M., Yu, X., Wang, R., Li, Y., Xu, Y., Tang, L., Wang, L., Zhou, H., Jiang, Y., Cui, W. & Qiao, X. (2019). Development of a Colloidal Gold Immunochromatographic Strip Assay for Rapid Detection of Bovine Rotavirus. *Viral Immunology*, 32(9), 393–401. <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0071>
- Liu, I.-L., Lin, Y.-C., Lin, Y.-C., Jian, C.-Z., Cheng, I.-C. & Chen, H.-W. (2019). A Novel Immunochromatographic Strip for Antigen Detection of Avian Infectious Bronchitis Virus. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2216. <https://doi.org/10.3390/ijms20092216>
- Liu, J., Gao, R., Shi, H., Cong, G., Chen, J., Zhang, X., Shi, D., Cao, L., Wang, X., Zhang, J., Ji, Z., Jing, Z. & Feng, L. (2020). Development of a rapid immunochromatographic strip test for the detection of porcine epidemic diarrhea virus specific SIgA in colostrum. *Journal of Virological Methods*, 279, 113855. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.113855>
- Manasa, M., Revathi, P., Chand, M. P., Maroudam, V., Navaneetha, P., Raj, G. D., Kishor, P. B. K., De, B. & Rathnagiri, P. (2019). Protein-G-based lateral flow assay for rapid serodiagnosis of brucellosis in domesticated animals. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 40(2), 149–158. <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1541803>
- Martiskainen, I., Juntunen, E., Salminen, T., Vuorenää, K., Bayoumy, S., Vuorinen, T., Khanna, N., Pettersson, K., Batra, G. & Talha, S. M. (2021). Double-Antigen Lateral Flow Immunoassay for the Detection of Anti-HIV-1 and -2 Antibodies Using Upconverting Nanoparticle Reporters. *Sensors*, 21(2), 330. <https://doi.org/10.3390/s21020330>



- Masello, M., Lu, Z., Erickson, D., Gavalchin, J. & Giordano, J. O. (2020). A lateral flow-based portable platform for determination of reproductive status of cattle. *Journal of Dairy Science*, *103*(5), 4743–4753. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17517>
- Matsui, H., Higashide, M. & Hanaki, H. (2020). Evaluation of a rapid immunochromatographic test for the detection of *Candida* species from oropharyngeal samples. *Journal of Microbiological Methods*, *179*, 106090. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.106090>
- Mercier, T., Dunbar, A., de Kort, E., Schauwvlieghe, A., Reynders, M., Guldentops, E., Blijlevens, N. M. A., Vonk, A. G., Rijnders, B., Verweij, P. E., Lagrou, K. & Maertens, J. (2020). Lateral flow assays for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in adult hematology patients: A comparative multicenter study. *Medical Mycology*, *58*(4), 444–452. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz079>
- Miao, F., Zhang, J., Li, N., Chen, T., Wang, L., Zhang, F., Mi, L., Zhang, J., Wang, S., Wang, Y., Zhou, X., Zhang, Y., Li, M., Zhang, S. & Hu, R. (2019). Rapid and Sensitive Recombinase Polymerase Amplification Combined With Lateral Flow Strip for Detecting African Swine Fever Virus. *Frontiers in Microbiology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01004>
- Mirica, A.-C., Stan, D., Chelcea, I.-C., Mihailescu, C. M., Ofiteru, A. & Bocancia-Mateescu, L.-A. (2022). Latest Trends in Lateral Flow Immunoassay (LFIA) Detection Labels and Conjugation Process. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.922772>
- Nagasawa, Y., Kiku, Y., Sugawara, K., Yabusaki, N., Oono, K., Fujii, K., Suzuki, T., Maehana, K. & Hayashi, T. (2020). Rapid *Staphylococcus aureus* Detection From Clinical Mastitis Milk by Colloidal Gold Nanoparticle-Based Immunochromatographic Strips. *Frontiers in Veterinary Science*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00504>
- Navarro, C., Fishlock, S. J., Steele, D. N., Puttaswamy, S. V., Lubarsky, G., Raj, S. & McLaughlin, J. (2020). A Point-of-Care Measurement of NT-proBNP for Heart Failure Patients. *IEEE Access*, *8*, 138973–138983. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.3007988>
- Nelson, A. C., Motum, P. I. & Emeto, T. I. (2019). Evaluation of an immunochromatographic test for alpha thalassaemia screening in a multi-ethnic population. *International Journal of Laboratory Hematology*, *41*(3), 397–403. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12994>
- Oertly, M., Gerber, V., Anhold, H., Chan, D.-S. & Pusterla, N. (2021). The Accuracy of Serum Amyloid A in Determining Early Inflammation in Horses After



- Long-Distance Transportation by Air. *Journal of Equine Veterinary Science*, 97, 103337. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.103337>
- Oliveira, C. M. de, Musselwhite, L. W., de Paula Pantano, N., Vazquez, F. L., Smith, J. S., Schweizer, J., Belmares, M., Possati-Resende, J. C., Vieira, M. de A., Longatto-Filho, A. & Fregnani, J. H. T. G. (2020). Detection of HPV E6 oncoprotein from urine via a novel immunochromatographic assay. *PLOS ONE*, 15(4), e0232105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232105>
- Peng, T., Sui, Z., Huang, Z., Xie, J., Wen, K., Zhang, Y., Huang, W., Mi, W., Peng, K., Dai, X. & Fang, X. (2021). Point-of-care test system for detection of immunoglobulin-G and -M against nucleocapsid protein and spike glycoprotein of SARS-CoV-2. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 331, 129415. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.129415>
- Ray, C. A., Patel, V., Shih, J., Macaraeg, C., Wu, Y., Thway, T., Ma, M., Lee, J. W. & DeSilva, B. (2009). Application of multi-factorial design of experiments to successfully optimize immunoassays for robust measurements of therapeutic proteins. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49(2), 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.11.039>
- Rey, E. G., Finkelstein, J. L. & Erickson, D. (2019). Fluorescence lateral flow competitive protein binding assay for the assessment of serum folate concentrations. *PLOS ONE*, 14(6), e0217403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217403>
- Roda, A., Cavalera, S., Di Nardo, F., Calabria, D., Rosati, S., Simoni, P., Colitti, B., Baggiani, C., Roda, M. & Anfossi, L. (2021). Dual lateral flow optical/chemiluminescence immunosensors for the rapid detection of salivary and serum IgA in patients with COVID-19 disease. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112765. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112765>
- Romero Herrero, D., Soler-Palacin, P., Burgos Cibrian, J., Falcó Ferrer, V., Anton Pagarolas, A. & Martin-Gomez, M. T. (2020). Detection of Streptococcus pneumoniae antigen in pleural fluid: usefulness of an immunofluorescence-based lateral flow assay for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 98(4), 115162. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115162>
- Sadaow, L., Sanpool, O., Rodpai, R., Boonroumkaew, P., Maleewong, W. & Intapan, P. M. (2020). Development of immunochromatographic device as a point-of-care tool for serodiagnosis of human strongyloidiasis cases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(3), 465–470. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03745-2>



- Sadaow, L., Yamasaki, H., Morishima, Y., Sanpool, O., Rodpai, R., Janwan, P., Boonroumkaew, P., Maleewong, W. & Intapan, P. M. (2020). Effectiveness of *Fasciola gigantica* excretory-secretory and recombinant cathepsin L antigens for rapid diagnosis of human fascioliasis using immunochromatographic devices. *Parasitology Research*, 119(11), 3691–3698. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06907-w>
- Salminen, T., Mehdi, F., Rohila, D., Kumar, M., Talha, S. M., Prakash, J. A. J., Khanna, N., Pettersson, K. & Batra, G. (2020). Ultrasensitive and Robust Point-of-Care Immunoassay for the Detection of *Plasmodium falciparum* Malaria. *Analytical Chemistry*, 92(24), 15766–15772. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02748>
- Serhan, W. S., Khan, R. A., Gasim, E. F., Alketbi, M. S., De Massis, F., Calistri, P., Giovannini, A., Al Hosani, M. A., Al Jaber, S. A., Al Mansoori, A. M., Al Ketbi, A. S., Khalafalla, A. I. & Almuhairi, S. S. (2019). Performance of an Immunochromatographic Test (ICT) in Comparison to Some Commonly Used Serological Tests for the Diagnosis of Brucellosis in Dromedary Camels (*Camelus dromedarius*). *Microorganisms*, 7(12), 591. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120591>
- Silva, E. D., Silva, Â. A. O., Santos, E. F., Leony, L. M., Freitas, N. E. M., Daltro, R. T., Ferreira, A. G. P., Diniz, R. L., Bernardo, A. R., Luquetti, A. O., Krieger, M. A., Celedon, P. A. F., Viñas, P. A., Zanchin, N. I. T. & Santos, F. L. N. (2020). Development of a New Lateral Flow Assay Based on IBMP-8.1 and IBMP-8.4 Chimeric Antigens to Diagnose Chagas Disease. *BioMed Research International*, 2020(1). <https://doi.org/10.1155/2020/1803515>
- Somboonpatarakun, C., Intapan, P. M., Sadaow, L., Rodpai, R., Sanpool, O. & Maleewong, W. (2020). Development of an immunochromatographic device to detect antibodies for rapid diagnosis of human angiostrongyliasis. *Parasitology*, 147(2), 194–198. <https://doi.org/10.1017/S0031182019001495>
- Stuart Tayebwa, D., Magdy Beshbishy, A., Batiha, G. E.-S., Komugisha, M., Joseph, B., Vudriko, P., Yahia, R., Alkazmi, L., Hetta, H. F., Yokoyama, N. & Igarashi, I. (2020). Assessing the Immunochromatographic Test Strip for Serological Detection of Bovine Babesiosis in Uganda. *Microorganisms*, 8(8), 1110. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081110>
- Sun, Y., Li, Z., Liang, W., Zhang, Y., Song, W., Song, J., Xue, K., Wang, M., Sun, W., Gu, J., Li, M. & Li, W. (2020). A novel immunochromatographic strips assay for rapid and simple detection of systemic lupus erythematosus. *Scientific Reports*, 10(1), 14178. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71137-0>



- Suzuki, K., Huits, R., Phadungsombat, J., Tuekprakhon, A., Nakayama, E. E., van den Berg, R., Barbé, B., Cnops, L., Rahim, R., Hasan, A., Iwamoto, H., Leungwutiwong, P., van Esbroeck, M., Rahman, M. & Shioda, T. (2020). Promising application of monoclonal antibody against chikungunya virus E1-antigen across genotypes in immunochromatographic rapid diagnostic tests. *Virology Journal*, 17(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01364-4>
- Syahrani, S., Hartati, Y. W., Yusuf, M., Kusumawardani, S., Wibawan, I. W. T., Arnafia, W., Sibit, G. & Subroto, T. (2021). Development of lateral flow assay based on anti-IBDV IgY for the rapid detection of Gumboro disease in poultry. *Journal of Virological Methods*, 291, 114065. <https://doi.org/10.1016/j.jviro-met.2021.114065>
- Tenzin, T., Lhamo, K., Rai, P. B., Tshering, D., Jamtsho, P., Namgyal, J., Wangdi, T., Letho, S., Rai, T., Jamtsho, S., Dorji, C., Rinchen, S., Lungten, L., Wangmo, K., Lungten, L., Wangchuk, P., Gempo, T., Jigme, K., Phuntshok, K., ... Dukpa, K. (2020). Evaluation of a rapid immunochromatographic test kit to the gold standard fluorescent antibody test for diagnosis of rabies in animals in Bhutan. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02405-4>
- Thakur, R., Akram, F., Rastogi, V., Mitra, A., Nawani, R., Av, V., Dubey, S. K. & Shakher, C. (2020). Development of Smartphone-Based Lateral Flow Device for the Quantification of LH and E3G Hormones. *IEEE Sensors Journal*, 20(23), 14491–14500. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2020.3008566>
- The Insight Partners. (s.f.). *Informe sobre el tamaño del mercado de tiras reactivas | Análisis de crecimiento 2031*. Consultado el 2 de marzo de 2025. <https://www.theinsightpartners.com/es/reports/test-strip-market>
- Tomás, A. L., de Almeida, M. P., Cardoso, F., Pinto, M., Pereira, E., Franco, R. & Matos, O. (2019). Development of a Gold Nanoparticle-Based Lateral-Flow Immunoassay for Pneumocystis Pneumonia Serological Diagnosis at Point-of-Care. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02917>
- Toscano Salazar M.A, Olivares Hernández R., Alagón Cano A. & Vázquez López, H. (2020). *Diseño de una inmunoensayo de flujo lateral rápido para la detección de veneno de serpiente Bothrops asper en suero de pacientes*. Memorias Del Congreso Internacional de Investigación Academia Journals.
- Wang, H., Guan, J., Liu, X., Shi, Y., Wu, Q., Luo, M., Zhu, Y., Wang, Z., Wang, L. & Pan, Y. (2019). Rapid detection of avian leukosis virus using a fluorescent microsphere immunochromatographic test strip assay. *Poultry Science*, 98(12), 6492–6496. <https://doi.org/10.3382/ps/pez547>



- Wang, S., Wen, Y., An, T., Duan, G., Sun, M., Ge, J., Li, X., Yang, K. & Cai, X. (2019). Development of an Immunochromatographic Strip for Rapid Detection of Canine Adenovirus. *Frontiers in Microbiology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02882>
- Wang, X., Ji, P., Fan, H., Dang, L., Wan, W., Liu, S., Li, Y., Yu, W., Li, X., Ma, X., Ma, X., Zhao, Q., Huang, X. & Liao, M. (2020). CRISPR/Cas12a technology combined with immunochromatographic strips for portable detection of African swine fever virus. *Communications Biology*, *3*(1), 62. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0796-5>
- Wen, T., Huang, C., Shi, F.-J., Zeng, X.-Y., Lu, T., Ding, S.-N. & Jiao, Y.-J. (2020). Development of a lateral flow immunoassay strip for rapid detection of IgG antibody against SARS-CoV-2 virus. *The Analyst*, *145*(15), 5345–5352. <https://doi.org/10.1039/D0AN00629G>
- Wonderly, B., Jones, S., Gatton, M. L., Barber, J., Killip, M., Hudson, C., Carter, L., Brooks, T., Simpson, A. J. H., Semper, A., Urassa, W., Chua, A., Perkins, M. & Boehme, C. (2019). Comparative performance of four rapid Ebola antigen-detection lateral flow immunoassays during the 2014–2016 Ebola epidemic in West Africa. *PLOS ONE*, *14*(3), e0212113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212113>
- Xifeng, W., Mengfan, Q., Kai, Z., Guowu, Z., Jing, L., Lixia, W., Jun, Q., Qingling, M., Shasha, G., Yunfu, H. & Xuepeng, C. (2020). Development and evaluation of a colloidal gold immunochromatographic assay based on recombinant protein CatL1D for serodiagnosis of sheep fasciolosis. *Journal of Helminthology*, *94*, e98. <https://doi.org/10.1017/S0022149X19000919>
- Xiong, Y., Luo, Y., Li, H., Wu, W., Ruan, X. & Mu, X. (2020). Rapid visual detection of dengue virus by combining reverse transcription recombinase-aided amplification with lateral-flow dipstick assay. *International Journal of Infectious Diseases*, *95*, 406–412. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.075>
- Xu, F., Jin, Z., Zou, S., Chen, C., Song, Q., Deng, S., Xiao, W., Zhang, X., Jia, A. & Tang, Y. (2020). EuNPs-mAb fluorescent probe based immunochromatographic strip for rapid and sensitive detection of porcine epidemic diarrhea virus. *Talanta*, *214*, 120865. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120865>
- Xu, M., Lu, F., Lyu, C., Wu, Q., Zhang, J., Tian, P., Xue, L., Xu, T. & Wang, D. (2021). Broad-range and effective detection of human noroviruses by colloidal gold immunochromatographic assay based on the shell domain of the major capsid protein. *BMC Microbiology*, *21*(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02084-z>



- Yang, F., Li, Y., Jin, X., Xu, Q., Cheng, F. & Wang, X. (2020). Immunosensor-based rapid quantitative detection of Newcastle disease virus antibodies using innovative gold immunochromatographic assay. *Journal of Applied Microbiology*, 129(6), 1751–1757. <https://doi.org/10.1111/jam.14688>
- Yang, M., Mudabuka, B., Quizon, K. & Nfon, C. (2019). Generation of monoclonal antibodies against foot-and-mouth disease virus <scp>SAT</scp> 2 and the development of a lateral flow strip test for virus detection. *Transboundary and Emerging Diseases*, 66(3), 1158–1166. <https://doi.org/10.1111/tbed.13076>
- Ybañez, R. H. D., Kyan, H. & Nishikawa, Y. (2020). Detection of antibodies against <i>Toxoplasma gondii</i> in cats using an immunochromatographic test based on GRA7 antigen. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(4), 441–445. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0654>
- Ybañez, R. H. D. & Nishikawa, Y. (2020). Serological detection of *T. gondii* infection in humans using an immunochromatographic assay based on dense granule protein 7. *Parasitology International*, 76, 102089. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102089>
- Yoo, S. J., Shim, H. S., Yoon, S. & Moon, H. (2020). Evaluation of high-throughput digital lateral flow immunoassays for the detection of influenza A/B viruses from clinical swab samples. *Journal of Medical Virology*, 92(8), 1040–1046. <https://doi.org/10.1002/jmv.25626>
- Yu, S., Nimse, S. B., Kim, J., Song, K.-S. & Kim, T. (2020). Development of a Lateral Flow Strip Membrane Assay for Rapid and Sensitive Detection of the SARS-CoV-2. *Analytical Chemistry*, 92(20), 14139–14144. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c03202>
- Zangheri, M., Mirasoli, M., Guardigli, M., Di Nardo, F., Anfossi, L., Baggiani, C., Simoni, P., Benassai, M. & Roda, A. (2019). Chemiluminescence-based biosensor for monitoring astronauts' health status during space missions: Results from the International Space Station. *Biosensors and Bioelectronics*, 129, 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.09.059>
- Zhu, M., Zhang, J., Cao, J., Ma, J., Li, X. & Shi, F. (2019). Ultrasensitive dual-color rapid lateral flow immunoassay via gold nanoparticles with two different morphologies for the serodiagnosis of human brucellosis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 411(30), 8033–8042. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-02156-8>

Formulación vaginal a base de melatonina para el tratamiento de cáncer cervicouterino

Melatonin-based vaginal formulation for treatment of cervical cancer

Regina Julieta Delgadillo-Hernández¹, Zaira Yunuen García-Carvajal¹, Gregorio Guadalupe Carbajal-Arízaga², José Alfonso Cruz-Ramos³, Rodolfo Hernández-Gutiérrez¹ y Moisés Martínez-Velázquez^{1*}

¹ *Biología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C., Guadalajara, México.*

² *Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.*

³ *Instituto Jalisciense de Cancerología, Secretaría de Salud Jalisco, Guadalajara, México.*

*Autor de correspondencia: Moisés Martínez-Velázquez, mmartinez@ciatej.mx

Palabras clave:

cáncer cervicouterino, melatonina, formulaciones vaginales

Keywords:

cervical cancer, melatonin, vaginal formulations

Resumen

El objetivo de esta investigación fue desarrollar un dispositivo intravaginal con melatonina para potenciar los efectos localizados de agentes antineoplásicos. Dado que la melatonina tiene buena biodisponibilidad cuando se aplica localmente, se utilizó glicofurol como excipiente debido a su aprobación para uso farmacéutico. Se evaluaron los efectos de la melatonina disuelta en glicofurol sobre la viabilidad de células HeLa mediante un ensayo MTT. Se observó una reducción a 28%, a 10 mM y cierta toxicidad del disolvente a concentraciones elevadas. También se analizó el efecto combinado de melatonina más la IC₅₀ de cisplatino. La formulación vaginal se desarrolló según la FEUM, y su caracterización incluyó FTIR, DRX, tiempo de desintegración, dureza y uniformidad de peso. Los resultados confirmaron la presencia de melatonina y mostraron un tiempo de desintegración adecuado en fluido vaginal simulado, con suficiente resistencia para su manipulación. Se obtuvo así una formulación viable para su uso en dispositivos intravaginales.

Abstract

The goal of this research was to develop an intravaginal device with melatonin to enhance the localized effects of antineoplastic agents. Since melatonin has good bioavailability when applied locally, glycofurol was used as an excipient due to its approval for pharmaceutical use. The effects of melatonin dissolved in glycofurol on the viability of HeLa cells were evaluated using an MTT assay, showing a reduction to 28 % at 10 mM and some solvent toxicity at high concentrations. The combined effect of melatonin plus the IC₅₀ of cisplatin was also analyzed. The vaginal formulation was developed according to FEUM, and its characterization included FTIR, XRD, disintegration time, hardness, and weight uniformity. The results confirmed the presence of melatonin and showed an adequate disintegration time in simulated vaginal fluid, with sufficient resistance for handling. Thus, a viable formulation was obtained for use in intravaginal devices.

Recibido: 07 de marzo 2025
Revisado: 30 de abril 2025
Aceptado: 06 de junio 2025
Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

Actualmente el cáncer cervicouterino es considerado un problema de salud pública. A nivel mundial, se encuentra entre los cuatro tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad. En el año 2022 se registró un número estimado de 662,301 casos y 348,874 muertes (Globocan, 2022). En México, es el segundo cáncer más frecuente en la población femenina. El principal factor de riesgo para el desarrollo de la neoplasia es el virus del papiloma humano (VPH). El VPH está considerado como uno de los agentes causantes de enfermedades de transmisión sexual más comunes en hombres y mujeres, por su forma de contagio piel a piel o mucosa a mucosa (Rojas et al., 2012). Aunque el virus puede afectar a ambos sexos, las lesiones en la cavidad cervical femenina causadas por el VPH han tenido un mayor impacto en las mujeres. Estas lesiones provocan cambios en las células cervicales, que pueden derivar en neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y cáncer cervicouterino (Ramírez et al., 2022). Los patrones de tratamiento actuales para este tipo de cáncer son la quimioterapia, ablación quirúrgica, radioterapia externa y braquiterapia. No obstante, estos tratamientos clínicos suelen presentar una alta toxicidad y efectos secundarios severos. Además, su carácter invasivo y alto costo pueden provocar su discontinuación, lo que podría favorecer el desarrollo de resistencia en las células cancerosas (Lin et al., 2022).

Dada la alta toxicidad y resistencia celular generada por estos tratamientos, se propone el uso de melatonina (MEL) como agente para terapia de combinación. La melatonina, una hormona producida principalmente por la glándula pineal, posee múltiples propiedades, entre ellas su actividad antioxidante y su papel en el sistema inmunológico. Además, se ha utilizado en el tratamiento de diversos trastornos, como el insomnio, y en enfermedades como la diabetes, afecciones neurodegenerativas, infecciosas y algunos tipos de cáncer. Por lo tanto, podría mejorar la eficacia de las terapias existentes y reducir sus efectos adversos (Fernandez, 2019; Abbaszadeh et al., 2017). Actualmente, la administración oral en estado sólido es la forma más común de suministrar melatonina; sin embargo, estudios han demostrado que esta vía presenta una baja biodisponibilidad (Zetner et al., 2021). Por ello, cuando se requieren dosis altas y localizadas, se prefieren otras vías de administración, como la vaginal, rectal o pulmonar. Esto se debe a que mejora la biodisponibilidad de la hormona y reduce significativamente los efectos secundarios generales y gastrointestinales (Abass et al., 2012). Además, la administración a través de las membranas mucosas, como la vaginal y rectal, evita el metabolismo hepatogastrointestinal de primer paso que se asocia con la vía oral. En el presente trabajo de investigación se pretende la formulación de un dispositivo intravaginal cargado con melatonina en un entorno celular de cáncer, para evaluar su efecto potenciador de la quimioterapia (Zetner et al., 2021). Este enfoque



innovador busca contribuir al desarrollo de tratamientos menos invasivos y más efectivos para el cáncer cervicouterino, promoviendo así la salud de las pacientes afectadas.

Materiales y Métodos

Reactivos y equipos

Para la elaboración del óvulo se utilizó grenetina (Fermont, Monterrey, México), alcohol polivinílico (PVA), glicerina (ALDROPAZ, Guadalajara, México), propilenglicol (ALDROPAZ, Guadalajara, México), melatonina (MEL) (SHQ, México), PEG 6000 wt (Sigma Aldrich, EE. UU), etanol (AZ, México), dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma Aldrich), glicofurol (Sigma Aldrich, EE. UU) y agua doble destilada. Vortex (CORNING, LSE vortex mixer, EE. UU), incubadora de agitación (LUZEREN, México), plancha de calentamiento y agitación (CORNING, PC-OD, EE. UU), NanoDrop, (Thermo Fisher Scientific, EE. UU) y moldes para óvulos genéricos.

Fluido vaginal simulado

Se desarrolló un medio para simular el fluido producido en la vagina humana. La formulación para 1 litro de solución se preparó de acuerdo con Owen & Katz (1999) e incluyó cloruro de sodio (3.51 g), hidróxido de potasio (1.40 g), hidróxido de calcio (0.222 g), albúmina bovina (0.018 g), ácido láctico (2.00 g), ácido acético glacial (1.00 g), glicerina (0.16 g), urea (0.40 g), dextrosa (5.00 g) y agua suficiente para completar un litro. Al finalizar la preparación, la mezcla se ajustó a un pH de 4.2 utilizando ácido clorhídrico.

Determinación de la solubilidad de la melatonina

Para evaluar la solubilidad de la MEL, se realizaron pruebas en distintos medios dispersantes: agua, etanol, propilenglicol, glicofurol y DMSO, identificando el punto de disolución y precipitación. Para las soluciones, se prepararon concentraciones ascendentes de MEL (de 0 a 100 mg) en 1 ml de cada medio dispersante, en tubos Eppendorf de 1.5 mL. La cantidad calculada de MEL se disolvió en los diferentes disolventes y se sometió a vortex durante dos minutos. Posteriormente, las muestras se agitaron a 300 rpm a 35 °C durante 20 minutos.

Análisis espectrofotométrico

La espectrofotometría UV-visible es una técnica analítica que permite cuantificar la concentración de un compuesto en solución (Ramírez et al., 2009). La absorbancia de las soluciones de melatonina con los diferentes disolventes (agua, etanol, propilenglicol, glicofurol y DMSO) se determinó utilizando un espectrofotómetro NanoDrop en un rango de 200 a 400 nm.



Cultivo celular

La línea celular de cáncer cervicouterino HeLa se cultivó en medio DMEM alto en glucosa (BIOWEST), suplementado al 10% de suero fetal bovino (FBS) (BIOWEST) y 1% de mezcla de antibióticos Penicilina-Estreptomicina-Neomicina (PSN) (Sigma Aldrich, EE. UU.), en condiciones de incubación a 37 °C, 80% de humedad relativa y 5% de CO₂.

Determinación de la citotoxicidad por MTT

Para los tratamientos, se sembraron 1×10^4 células por pozo en microplacas de 96 pocillos, con un volumen de 100 μ L de medio, 24 horas antes del experimento. La MEL se diluyó en glicofurol y se prepararon concentraciones de forma seriada, comenzando con una concentración máxima de 10 mM, seguida de 5, 2.5, 1.25, 0.65, 0.31 y 0.15 mM. Además, se evaluó la toxicidad del vehículo por separado bajo las mismas condiciones. Se diseñó otro experimento en el que la MEL se aplicó en serie, como en el tratamiento anterior, pero con una incubación de 3 horas. Posteriormente, se retiró y fue sustituida por la IC₅₀ de cisplatino, incubándose por 24 horas. Los experimentos se realizaron en cuadruplicado para cada concentración. Después de 24 horas, se añadieron 10 μ L de MTT y se incubaron nuevamente por 3 horas. Luego, se retiró el medio y las sales de formazán se solubilizaron con DMSO. Finalmente, se midió la absorbancia a 570 nm en un lector de placas (Bio-Rad, EE. UU.).

Formulación

La formulación del óvulo se realizó modificando el protocolo de Abass et al. (2012), adoptando el método de preparación por fusión. Para su elaboración, primero se estandarizaron los parámetros necesarios para obtener las fórmulas finales, las cuales se componen de: fórmula 16: grenetina, glicerina, PVA 4%, PEG 6000 wt 4%, glicofurol, MEL y agua. Fórmula 17: grenetina, glicerina, PVA 5%, PEG 6000wt 5%, glicofurol, MEL y agua. Ambas formulaciones contienen concentraciones optimizadas de cada ingrediente.

Caracterización farmacotécnica del óvulo vaginal

Tiempo de desintegración

La prueba se realizó colocando tres óvulos por separado en 25 mL de fluido vaginal simulado, en tubos de 50 mL, que fueron puestos en el equipo shaking incubador (LUZEREN, THZ-100, México) a 37 °C a 130 rpm. El tiempo de desintegración,



así como las observaciones, se registraron tan pronto como los óvulos se empezaron a derretir o desintegrar por completo.

Prueba de dureza

La prueba de dureza se realizó utilizando un probador de dureza (VTSYIQI, Francia), aplicando un aumento de presión a temperatura ambiente. Se calculó el peso, en kilogramos, necesario para la deformación y ruptura de los óvulos. Este análisis es fundamental, ya que determina la resistencia mecánica de los óvulos y su capacidad para soportar la presión durante la manipulación, el envío y la aplicación.

Prueba de uniformidad de peso

La prueba de uniformidad de peso se llevó a cabo evaluando los óvulos dentro de los límites establecidos por la farmacopea (B.P., 2011). Se pesaron 10 óvulos de cada fórmula y se determinó su peso medio y desviación estándar (Hargoli, Farid, Azarmi, Ghanbarzadeh, & Zakeri, 2013).

Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopia FTIR se empleó para analizar la composición química, las propiedades moleculares y la adsorción superficial de los grupos funcionales presentes en las formulaciones. Para ello, se realizaron cortes sagitales en los óvulos vaginales de las formulaciones finales, los cuales fueron colocados en el porta muestras del equipo FTIR y sometidos a presión. La adquisición de los espectros se llevó a cabo mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR), utilizando un espectrómetro Thermo Fisher Scientific Nicolet iS5. Cada espectro se registró promediando ocho escaneos, con una resolución espectral de 4 cm^{-1} .

Difracción de Rayos X (DRX)

La difracción de rayos X se realizó con un difractómetro Panalytical Empyrean (Panalytical, Malvern, Reino Unido) con un tubo de ánodo de cobre que emite radiación $\text{CuK}\alpha = 0,154\text{ nm}$. El análisis se realizó con tres cortes de diferentes partes del óvulo vaginal de cada formulación sobre un soporte de vidrio. Este análisis permite determinar si el principio activo se encuentra en su forma cristalina original o si ha sufrido transformaciones durante el proceso de formulación.

Análisis estadístico

Los datos de viabilidad celular fueron expresados como la media \pm desviación estándar. Estos datos fueron sujetos a un análisis de varianza (ANOVA) y prueba de



Tukey de comparaciones múltiples. Las diferencias se consideraron significativas a $*p < 0.05$, $**p < 0.001$, $****p < 0.0001$. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa GraphPad Prism 9.

Resultados y Discusión

Solubilidad de la melatonina

Se prepararon soluciones con concentraciones crecientes de MEL en distintos disolventes: agua, propilenglicol, etanol, DMSO y glicofurol, como se muestra en la Figura 1. Se observó que la solubilidad de la MEL fue mayor en DMSO y glicofurol, seguidos de etanol, propilenglicol y agua. En el diseño de la formulación vaginal con MEL, se consideró fundamental la selección de excipientes que permitieran una adecuada solubilización del principio activo, así como tolerancia por mucosas y estabilidad fisicoquímica. Entre los disolventes evaluados, el glicofurol (GCF) fue seleccionado debido a sus propiedades tecnológicas y farmacológicas favorables. El glicofurol demostró una excelente capacidad para disolver MEL, lo que permitió obtener soluciones homogéneas y estables. Además, se encuentra aprobado por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2020) para su uso en dispositivos de administración intravaginal, lo que respalda su seguridad regulatoria en este tipo de formulaciones. A diferencia de otros disolventes potenciales como el DMSO o el etanol, el glicofurol ha demostrado una mayor compatibilidad con tejidos sensibles como la piel y las mucosas, reduciendo significativamente el riesgo de irritación local, especialmente en aplicaciones parenterales o mucosas. Esta característica lo ha consolidado como un excipiente de elección en formulaciones inyectables, oftálmicas y vaginales. Aunque puede generar irritación en concentraciones elevadas o cuando se emplea sin diluir, en las proporciones utilizadas como excipiente se considera seguro, no tóxico y bien tolerado. Además, presenta una alta estabilidad química, ya que no se oxida ni se degrada fácilmente con el tiempo, lo que contribuye favorablemente a la vida útil y estabilidad del producto final. A esto se suma su excelente compatibilidad con una amplia gama de principios activos y excipientes, permitiendo su incorporación en sistemas multicomponente sin comprometer la funcionalidad ni la integridad del sistema de liberación (Rowe et al., 2009; Allen & Ansel, 2013). Con base en estas características, el glicofurol fue incorporado como componente clave en la formulación vaginal desarrollada, permitiendo optimizar la solubilidad, estabilidad y seguridad del sistema de administración propuesto para MEL.

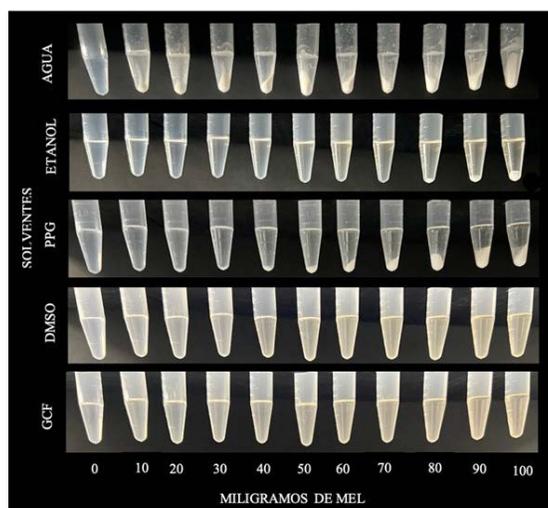


Figura 1. Solubilidad de la melatonina en diferentes disolventes: agua, etanol, propilenglicol (PPG), DMSO y glicofurol (GCF)

Fuente: propia

Análisis espectrofotométrico

La caracterización espectroscópica de MEL se llevó a cabo mediante espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis), registrando su máxima absorción en el intervalo de 323 a 327 nm, dependiendo del disolvente utilizado. Los resultados evidencian que el comportamiento espectral de MEL varía significativamente con el medio disolvente, lo cual sugiere una influencia directa del entorno químico sobre su transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ característica. La Figura 2 muestra los espectros de absorción obtenidos para MEL disuelta en cinco disolventes: agua, DMSO, propilenglicol, etanol y glicofurol. En DMSO, propilenglicol, etanol y glicofurol se observaron picos de absorción bien definidos dentro del rango esperado, lo que confirma la solubilidad y estabilidad espectral de la MEL en estos medios. En contraste, en medio acuoso no se detectó una señal espectral atribuible a la MEL, debido a su baja solubilidad en agua, la cual provocó la formación de precipitados visibles, impidiendo su adecuada detección por UV-Vis. Estos resultados subrayan la importancia de seleccionar un disolvente adecuado para estudios espectrofotométricos y aplicaciones farmacéuticas de la MEL, ya que el medio no solo afecta su solubilidad, sino también su comportamiento óptico, lo cual podría repercutir en la eficacia y estabilidad de las formulaciones desarrolladas.

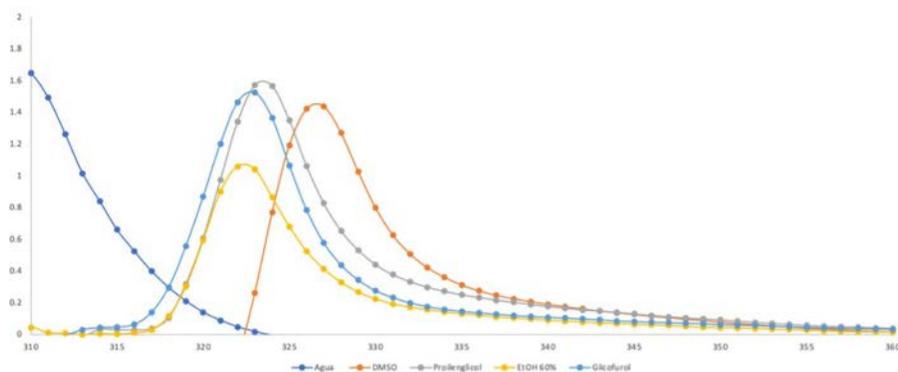


Figura 2. Absorbancias de la MEL evaluada en cinco disolventes: agua, DMSO, propilenglicol, etanol y glicofuro, en función de la longitud de onda (310 a 360 nm). Cada curva representa cómo el entorno químico (disolvente) influye en la absorción de luz UV de la MEL; el eje x representa la longitud de onda en nanómetros y la absorbancia se muestra en el eje y

Fuente: propia

Determinación de la citotoxicidad por MTT

En el primer experimento se evaluaron los efectos de la MEL disuelta en glicofuro sobre la viabilidad de células HeLa; se realizó un ensayo MTT aplicando distintas concentraciones de MEL y del vehículo por separado (Figura 3A). Los resultados mostraron una disminución en la viabilidad celular conforme aumentaba la concentración de MEL, alcanzando un 28% a 10 mM. Sin embargo, también se observó cierta toxicidad del disolvente en las concentraciones más elevadas. Además, se realizó un tratamiento combinado de MEL más la IC_{50} de cisplatino. En esta prueba se incluyeron un control negativo (células sin tratamiento) y un control positivo (células tratadas solo con la IC_{50} de cisplatino). Las barras en cada columna representan la desviación estándar. Los resultados sugieren que la MEL potencia de manera significativa los efectos citotóxicos del cisplatino en las concentraciones de 1.25 a 10 mM (Figura 3B). Estos resultados están en concordancia con los hallazgos reportados por Pariente et al., (2016) y Chen et al., (2018). El cisplatino ejerce sus efectos citotóxicos a través de la unión covalente del platino a las bases púricas guanina y adenina en el ADN. Esta unión covalente conduce a entrecruzamientos intra e intercatenarios, lo que provoca rompimientos de cadena, interfiriendo con los mecanismos de reparación del ADN y provocando la inducción de apoptosis en las células cancerosas (Dasari & Tchounwou, 2014). Por su parte, la MEL ejerce su acción citotóxica en células de cáncer al inhibir vías de señalización como JNK (Chen et al., 2018) y NF- κ B (Minocha et al., 2022). Asimismo, puede suprimir la glicólisis aeróbica (metabolismo tipo Warburg), conduciendo a la muerte celular (Mihanfar, et al., 2022).

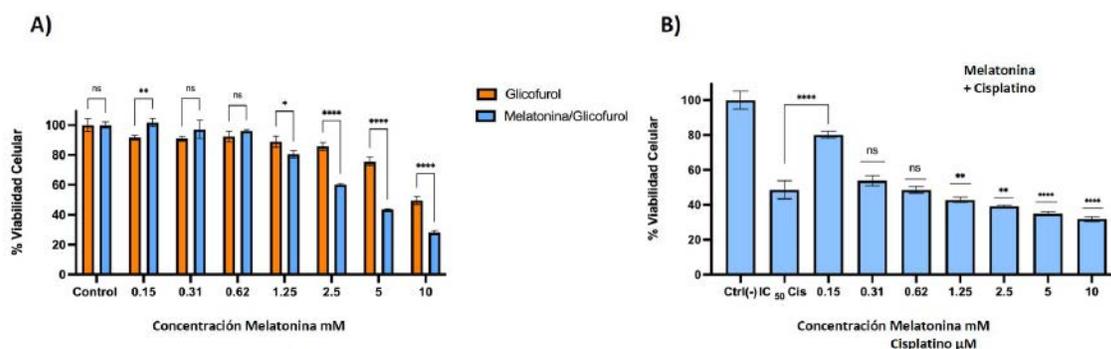


Figura 3. Actividad citotóxica en células HeLa, tras el tratamiento con A) MEL diluida en glicofurolo y glicofurolo solo, en diferentes concentraciones, y B) 24 horas después de la aplicación del tratamiento combinado de MEL e IC₅₀ de cisplatinato. Los asteriscos indican diferencias significativas entre los tratamientos a * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. ns - no significativo

Fuente: propia

Formulación de los óvulos vaginales

Durante la etapa inicial de desarrollo se formularon distintas composiciones de óvulos con el objetivo de optimizar su desempeño físico y funcional. Las formulaciones fueron evaluadas mediante pruebas de tiempo de desintegración, dureza y uniformidad de peso, parámetros críticos para garantizar la estabilidad, manipulación y liberación adecuada del principio activo. Algunas de las formulaciones presentaron una morfología apropiada, con óvulos bien conformados. Sin embargo, varios de ellos mostraron una consistencia excesivamente blanda, lo que los hacía susceptibles a la deformación a temperaturas superiores a 30 °C (Figura 4). Este comportamiento térmico indicaba una baja resistencia estructural, comprometiendo la integridad del óvulo durante su manipulación y potencialmente durante su administración intravaginal. Como resultado, estas formulaciones fueron descartadas, dado que no cumplían con los requisitos mínimos de resistencia mecánica y estabilidad térmica, esenciales para garantizar tanto la seguridad del producto como la reproducibilidad en su aplicación clínica.



Figura 4. Primeras formulaciones vaginales, en donde se observa su desintegración solo con la manipulación

Fuente: propia



Las formulaciones 16 y 17 se desarrollaron cumpliendo los parámetros necesarios para su adecuada aplicación y manejo, descartando aquellas que no cumplieran con los requisitos establecidos. Estas formulaciones se lograron modificando las concentraciones de los excipientes, seleccionándolos en función del tiempo de desintegración obtenido mediante la prueba correspondiente. Tienen una consistencia sólida y uniforme, presentan una forma ovalada, son de color amarillo y pesan alrededor de 1.5 g; sin embargo, el peso puede variar dependiendo de la base y los productos utilizados en su fabricación. En este caso, se trata de óvulos hidrofílicos a base de glicerina y gelatina (Figura 5).



Figura 5. Formulaciones 16 y 17 de óvulos vaginales
Fuente: propia

Caracterización farmacotécnica de los óvulos vaginales

Tiempo de desintegración

La prueba de desintegración se realizó utilizando un fluido vaginal simulado, registrando el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros cambios físicos hasta la pérdida completa de la forma sólida. Ambas formulaciones evaluadas (F16 y F17) presentaron comportamientos similares durante la fase inicial, permaneciendo intactas durante el primer minuto de exposición. No obstante, conforme aumentó el contacto con el fluido y la temperatura, los óvulos comenzaron a ablandarse progresivamente y a fundirse, completando el proceso de desintegración en un intervalo de 20 a 30 minutos. Al finalizar este periodo, las formulaciones habían perdido completamente su estructura sólida, formando un gel homogéneo en el fondo de los tubos de ensayo (Figura 6). Estos resultados se consideran aceptables desde el punto de vista farmacotécnico. Aunque la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2020) no establece un tiempo específico de desintegración para los óvulos vaginales, se ha documentado que tanto los óvulos como

los supositorios deben desintegrarse en un tiempo no mayor a 60 minutos, criterio que fue cumplido por ambas formulaciones.

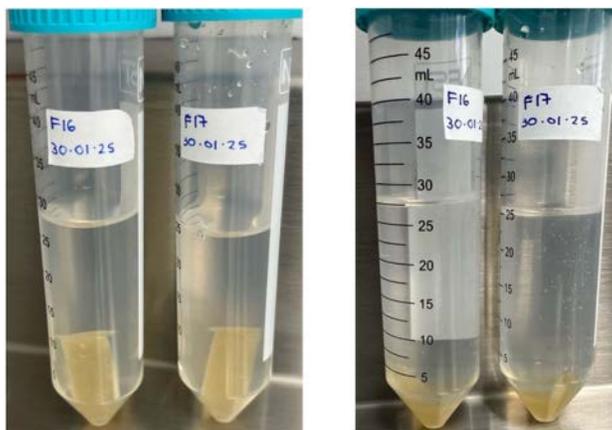


Figura 6. Prueba de desintegración de contenido. Imagen de la izquierda, formulaciones al minuto cero incorporadas al fluido vaginal simulado; imagen de la derecha, prueba concluida
Fuente: propia

Prueba de dureza

La dureza de las formulaciones fue evaluada mediante un probador de dureza VTS-YIQI, aplicando presión de forma controlada a temperatura ambiente. Esta prueba permite determinar la resistencia mecánica de los óvulos frente a las fuerzas de manipulación, transporte e inserción. Los resultados mostraron que la formulación F16 presentó una dureza de 2.12 kg, mientras que la formulación F17 alcanzó 2.53 kg. Estos valores se consideran adecuados para garantizar la estabilidad estructural de las unidades durante su manipulación, sin comprometer la capacidad de desintegración posterior en condiciones fisiológicas.

Prueba de uniformidad de peso

La uniformidad de peso es un parámetro esencial en el control de calidad de formas farmacéuticas sólidas individuales. Para esta prueba se pesaron individualmente los óvulos de cada lote, comparando su masa con el peso promedio de la muestra. Los resultados fueron evaluados conforme a los criterios establecidos por la FEUM, la British Pharmacopeia (BP) y la United States Pharmacopeia (USP), que establecen rangos aceptables de variación porcentual en productos sólidos unitarios. Ambas formulaciones cumplieron satisfactoriamente con los límites de tolerancia: F16: valores entre 1291 mg y 1426 mg y F17: valores entre 1271.7 mg y 1405.5 mg. Los óvulos analizados se mantuvieron dentro del margen permitido, por lo que la prueba de uniformidad de peso fue aprobada, confirmando la consistencia del proceso de fabricación y la confiabilidad de los lotes producidos.



Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

A través del análisis por FTIR se verificó la presencia de MEL pura y de MEL combinada con los demás componentes de las formulaciones (Figura 7). El espectro de la MEL reveló bandas nítidas en 3272 (estiramiento N-H), 3018 (vibración CH), 2924 (estiramiento OH), 1606 (estiramiento C=O), 1587 (estiramiento C=C) y 1382 (estiramiento C-N) cm^{-1} . Estos resultados concuerdan con lo reportado por Aghaz et al. (2023). Estas bandas pudieron observarse también en las formulaciones, lo que indica la presencia de MEL en las mismas.

De manera similar, se realizó el análisis con las formulaciones que no contenían MEL, en donde se pudieron observar los diferentes componentes, en comparación con los parámetros de longitud de onda que muestra la MEL (Figura 8).

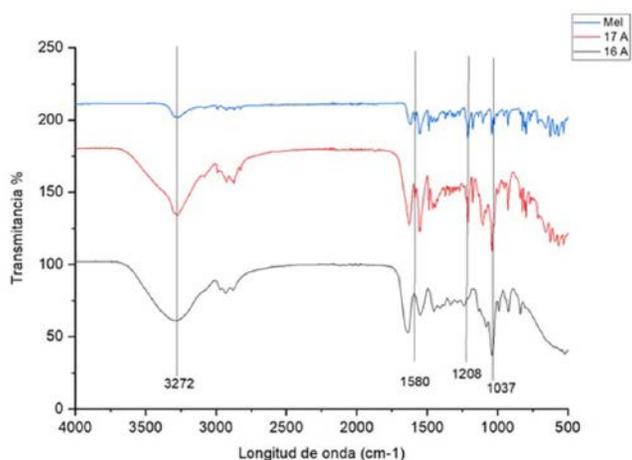


Figura 7. Espectros de FTIR de las formulaciones 16 y 17 cargadas con melatonina
Fuente: propia

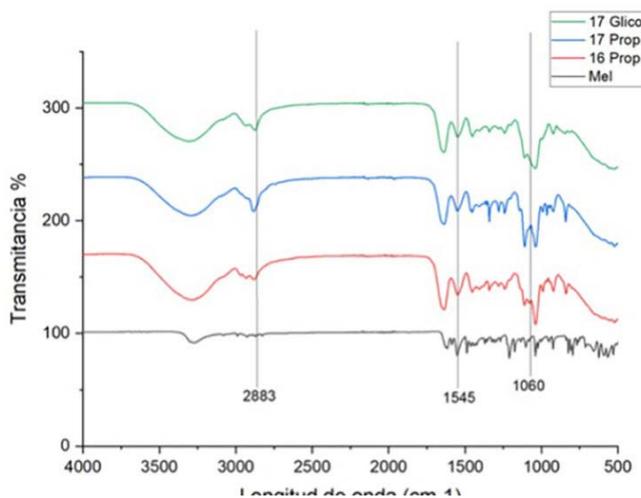


Figura 8. Comparación de los espectros de FTIR de melatonina, con las formulaciones 16 y 17 sin melatonina. La formulación 17 se muestra en dos disolventes, glicofuro y propilenglicol
Fuente: propia

Difracción de Rayos X

El análisis por DRX demostró que la MEL se segregó, formando cristales a partir de la acumulación de sus moléculas. La curva de color azul (MEL pura) muestra múltiples picos definidos y estrechos en 16.5, 19.0, 24.5, 25.5 y 26.5° 2 θ , lo que indica una estructura altamente cristalina (Figura 9). Estos resultados coinciden con lo reportado por Borrego-Sánchez et al., (2021). Las curvas en rojo (F17-1), morado (F17-2) y naranja (F16) presentan un comportamiento más difuso, con menos picos marcados, lo que podría indicar que la MEL se encuentra en una fase parcialmente amorfa o dispersa en la matriz del excipiente; además, se pueden observar regiones sombreadas en zonas donde los picos coinciden, sugiriendo que las formulaciones contienen huella de la fase cristalina original (Figura 9).

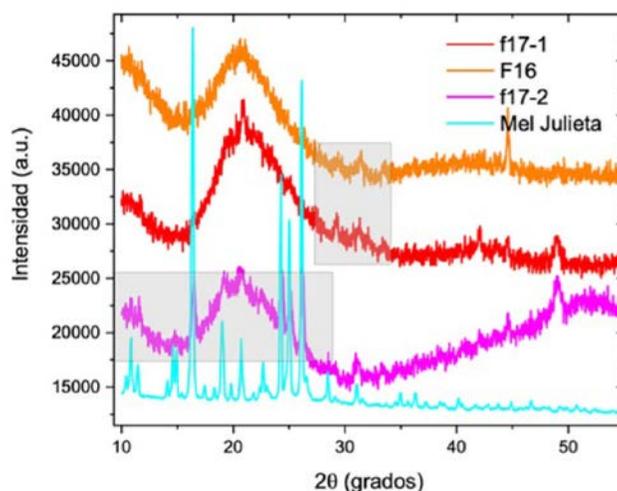


Figura 9. Patrón de difracción de rayos X de melatonina, formulación F16 y dos formulaciones F-17
Fuente: propia

Conclusiones

En el presente trabajo de investigación se logró determinar la solubilidad de la MEL, lo que permitió seleccionar el mejor vehículo para su incorporación en forma líquida, siendo el glicofurol la opción más adecuada. Además, se evaluó un aspecto fundamental del estudio: la citotoxicidad de la MEL, tanto de manera individual como en combinación con el fármaco oncoterapéutico cisplatino en un cultivo de células HeLa. Con base en estos resultados, y en concordancia con otras investigaciones, se sugiere que la MEL tiene la capacidad de potenciar los efectos de los fármacos antineoplásicos. Las formulaciones vaginales finales se obtuvieron tras la optimización de los excipientes hasta alcanzar la consistencia y los parámetros aceptables. Para validar estas características, se realizaron pruebas de desintegración y dureza,



asegurando que los óvulos presentaran las propiedades físicas necesarias para un manejo y aplicación óptimos. Por otro lado, los análisis de FTIR y DRX confirmaron la presencia de MEL, incluso después de su incorporación en la formulación. Estos parámetros son fundamentales en el control de calidad de las formulaciones, garantizando su eficacia y seguridad.

Conflicto de interés

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de interés.

Financiamiento

El financiamiento fue otorgado por CONAHACYT-CBF2023-2024-2164 para la realización de esta investigación.

Referencias

- Abass, H., Kamel, R., & Abdelbary, A. (2012). Metronidazole bioadhesive vaginal suppositories: formulation, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 344-353. ISSN- 0975-1491.
- Abbaszadeh, A., Haddadi, G. H., & Haddadi, Z. (2017). Melatonin role in ameliorating radiation-induced skin damage: from theory to practice (a review of literature). *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 7(2), 127-136. PMID: 28580334; PMCID: PMC5447249.
- Aghaz, F., Asadi, Z., Sajadimajd, S., Kashfi, K., Arkan, E., & Rahimi, Z. (2023). Codelivery of resveratrol melatonin utilizing pH responsive sericin based nanocarriers inhibits the proliferation of breast cancer cell line at the different pH. *Scientific Reports*, 13, 11090. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37668-y>
- Allen, L. V., & Ansel, H. C. (2013). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems (10th ed.)*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Borrego-Sánchez, A., Muñoz-Santiburcio, D., Viseras, C., Hernández-Laguna, A., & Sainz-Díaz, C. I. (2021). Melatonin/nanoclay hybrids for skin delivery. *Preprints*, 1-23. doi:10.20944/preprints202107.0395.v1
- British Pharmacopoeia Commission, Stationery Office (Great Britain). (2011). *British Pharmacopoeia*. Stationery Office
- Chen, L., Liu, L., Li, Y., & Gao, J. (2018). Melatonin increases human cervical cancer HeLa cells apoptosis induced by cisplatin via inhibition of JNK/Parkin/mitophagy axis. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 54, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11626-017-0200-z>



- Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364-378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2020). *Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 13a ed.* <https://www.farmacopea.org.mx>
- Fernández, G. (2019). *La melatonina incrementa la citotoxicidad de la radioterapia y del cisplatino en un modelo de cáncer de cabeza y cuello estimulando la generación de ros mitocondriales, la apoptosis y la autofagia.* Universidad de Granada. <http://hdl.handle.net/10481/55495>
- Hargoli, S., Farid, S., Azarmi, S., Ghanbarzadeh, P., & Zakeri, M. (2013). Preparation and in vitro evaluation of naproxen suppositories. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(2), 143-148
- International Agency for Research on Cancer. (2022). *Global Cancer Observatory.* <https://gco.iarc.fr/en>
- Lin, X., Kong, D., & Chen, Z. (2022). Chemo-radiation-resistance in cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.904063/FULL>
- Mihanfar, A., Yousefi, B., Azizzadeh, B., & Majidinia, M. (2022). Interactions of melatonin with various signaling pathways: implications for cancer therapy. *Cancer Cell International*, 22, 420. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02825-2>.
- Minocha, T., Das, M., Rai, V., Verma, S. S., Awasthee, N., Gupta, S. C., Haldar, C., & Yadav, S. K. (2022). Melatonin induces apoptosis and cell cycle arrest in cervical cancer cells via inhibition of NF- κ B pathway. *Inflammopharmacology*, 30, 1411-1429. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00964-6>
- Owen, D. H., & Katz, D. F. (1999). A vaginal fluid simulant. *Contraception*, 59(2), 91-95. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(99\)00010-4](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(99)00010-4).
- Pariente, R., Pariente, J. A., Rodríguez, A. B., & Espino, J. (2016). Melatonin sensitizes human cervical cancer HeLa cells to cisplatin-induced cytotoxicity and apoptosis: effects on oxidative stress and DNA fragmentation. *Journal of Pineal Research*, 60, 55-64. Doi:10.1111/jpi.12288
- Ramírez, M., Castineira, M., & Nieto, O. (2009). Desarrollo de un método y su validación para la determinación de melatonina en tabletas. *Superficies y vacío*, 22(3), 29-32. Recuorado de https://www.redalyc.org/pdf/942/Resumenes/Abstract_94216153007_2.pdf
- Ramírez, K., Castillo, A., Barragan, E., & Carbo, S. (2022). Virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de cérvix. *RECIMUNDO*, 6(2), 346–354. [https://doi.org/10.26820//recimundo/6.\(2\).abr.2022.346-354](https://doi.org/10.26820//recimundo/6.(2).abr.2022.346-354)



- Rojas, M., Córdova, C., & Sánchez, J. (2012). Evaluación del estudio de Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical en la Unidad Especial Centro de Apoyo Diagnóstico San Rafael. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 17(2), 76-80
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients (6th ed.)*. Pharmaceutical Press / American Pharmacists Association.
- United States Pharmacopeial Convention. (2020). *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 43-NF 38)*. United States Pharmacopeial Convention. <http://182.160.97.198:8080/xmlui/handle/123456789/1493>
- Zetner, D., & Rosenberg, J. (2020). Solubility and stability of melatonin in propylene glycol, glycofurol, and dimethyl sulfoxide [version 1; peer review: 2 approved with reservations]. *F1000Research*, 9, 85. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21992.1>
- Zetner, D., Andersen, L. P. K., Alder, R., Jessen, M. L., Tolstrup, A., & Rosenberg, J. (2021). Pharmacokinetics and safety of intravenous, intravesical, rectal, transdermal, and vaginal melatonin in healthy female volunteers: a cross-over study. *Pharmacology*, 106(3-4), 169-176. <https://doi.org/10.1159/000510252>.

Cribado computacional de *n*-acilamidas como potenciales moduladores del sistema LasR para atenuar la virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Computational Screening of N-Acylamides as Potential Modulators of the LasR System to Attenuate *Pseudomonas aeruginosa* Virulence

Tonatiu Campos-García^{1*}, Juan Vázquez-Martínez², Huitziméngari Campos-García³

¹ Biotecnología Vegetal, CONAHCYT-Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco.

² Tecnológico Nacional de México/ITS Irapuato, 36821 Irapuato, Guanajuato, México.

³ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Tecamachalco 75460, México.

*Autor de correspondencia: Tonatiu Campos-García, tocampos_pos@ciatej.edu.mx

Palabras clave:

quorum sensing, LasR,
Pseudomonas aeruginosa,
amidas, cribado *in silico*

Keywords:

quorum sensing, LasR,
Pseudomonas aeruginosa,
amides, docking *in silico*

Recibido: 06 de enero 2025
Revisado: 19 de mayo 2025
Aceptado: 24 de junio 2025
Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Resumen

El análisis *in silico* es un método computacional que utiliza simulaciones por computadora para estudiar hipótesis biológicas. Haciendo uso de esta estrategia y basándonos en los principios del diseño racional de fármacos, encontramos que las moléculas candidatas, N-3,4-dihidroxifenetil dodecanamida (DC12) y N-fenetildodecanamida (PEA12), presentan una mayor afinidad, lo que sugiere una mayor probabilidad de interacción y, por lo tanto, un potencial efecto biológico atenuando la patogenicidad (virulencia) de *P. aeruginosa*. Se identificó que el sitio de unión exhibe una arquitectura dual, un bolsillo aromático para la interacción con el núcleo del ligando y una cavidad hidrofóbica donde se acomoda la cadena acilo. Las simulaciones de las dinámicas moleculares mostraron estabilidad de los complejos proteína-ligando, lo cual sugiere una interacción más duradera y un potencial efecto terapéutico, mientras que la farmacocinética predice la similitud con fármacos. Estos resultados contribuyen al desarrollo de moléculas con potencial para reducir la virulencia de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

In silico analysis is a computational method that uses computer simulations to study biological hypotheses. Utilizing this strategy and based on the principles of rational drug design, we found that candidate molecules, N-3,4-dihydroxyphenethyl dodecanamide (DC12) and N-phenethyl dodecanamide (PEA12), exhibit higher affinity. This suggests a greater likelihood of interaction and, consequently, a potential biological effect in attenuating the pathogenicity (virulence) of *P. aeruginosa*. We identified that the binding site exhibits dual architecture: an aromatic pocket for interaction with the ligand's core and a hydrophobic cavity where the acyl chain is accommodated. Molecular dynamics simulations demonstrated the stability of the protein-ligand complexes, suggesting a more durable interaction and a potential therapeutic effect, while pharmacokinetics predicts similarity to existing drugs. These results can contribute to the development of new treatments to reduce the virulence of bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*.



Introducción

Las enfermedades infecciosas causadas por bacterias son una de las principales causas de muerte en todo el mundo (Mulholland & Adegbola, 2005; Cassini et al., 2019). *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno humano oportunista más común que desempeña un papel importante en las infecciones de pacientes inmunocomprometidos. Es de gran interés médico, ya que los tratamientos antibióticos tradicionales suelen ser ineficaces (O'Brien et al., 2015; Hirsch & Tam, 2010). Es bien sabido que las bacterias pueden comunicarse mediante la liberación y detección de señales químicas difusibles (Whiteley et al., 2017; Mukherjee & Bassler, 2019). Estas señales químicas pueden estimular diversos tipos de comportamiento bacteriano, como la bioluminiscencia, la transferencia horizontal de ADN, la formación de biopelículas, la producción de factores de virulencia, la resistencia a los antibióticos y la biosíntesis de metabolitos secundarios (Mukherjee & Bassler, 2019). Este tipo de comportamiento se conoce como quorum sensing (QS).

Desde el descubrimiento del sistema QS 'Lux', se ha encontrado que decenas de especies de bacterias Gram-negativas utilizan las *N*-acil-*L*-homoserina lactonas (AHLs) como señal principal de QS (Geske et al., 2005). Las AHLs son moléculas neutrales similares a los lípidos, que constan de un grupo *L*-homoserina lactona conservado y una cola de cadena acilo que puede variar tanto en longitud como en insaturaciones (Eberhard et al., 1981; Eberl et al., 1996). Específicamente, el circuito QS de *P. aeruginosa* consta de módulos de señalización mediados por AHLs que incluyen dos principales vías de señalización similares a Lux conocido como sistema "Las" (Wagner et al., 2007; Wysoczynski-Horita et al., 2018). En el sistema "Las" la sintetasa de AHL LasI produce la *N*-3-oxo-dodecanoil-*L*-homoserina lactona (OHN), que es detectada por el receptor de AHL cognado LasR (Latifi et al., 1996; Chugani & Greenberg, 2014). En este contexto, el desarrollo de pequeñas moléculas sintéticas diseñadas para interferir con el QS bacteriano representa un enfoque potencialmente poderoso para modular los fenotipos de virulencia bacteriana en patógenos bacterianos que presentan multirresistencia a antibióticos como *P. aeruginosa*. Específicamente, dirigirse al receptor de AHLs, LasR podría atenuar la patogenicidad (virulencia) (Hirsch & Tam, 2010).

Las *N*-acil amidas son moléculas omnipresentes que se forman a partir de ácidos grasos simples y aminas primarias, y probablemente están presentes en la mayoría (sino todas) de las formas de vida. Estas moléculas son bastante conocidas en todos los reinos vegetal y animal (Leishman & Bradshaw, 2015). La similitud estructural entre las AHLs y las *N*-acil amidas sintetizadas químicamente (Tabla 1) nos proporciona la base para hipotetizar que estas *N*-acil amidas podrían evaluarse como



posibles inhibidores de QS. En un trabajo previo se describe un método enzimático para producir N-acil homoserina lactonas (AHLs), así como otro tipo de N-fenetil amidas de una forma relativamente sencilla con rendimientos entre el 6 y el 99% (Vázquez-Martínez et al., 2018).

El objetivo del presente estudio es utilizar herramientas computacionales para identificar nuevas moléculas con potencial para ser desarrolladas como nuevas estrategias para reducir la virulencia de patógenos bacterianos. En este caso particular, elegimos utilizar el mecanismo de quorum sensing (QS) mediado por LasR en *Pseudomonas aeruginosa* (PAO) debido a su relevancia clínica (Driscoll & Kollef, 2007; Hirsch & Tam, 2010; Cassini et al., 2019). Para comprender mejor la interacción molecular entre las N-acil amidas sintéticas y el regulador transcripcional de QS LasR, exploramos la interacción entre 16 estructuras de N-acil amidas y la proteína LasR utilizando un cribado virtual mediante docking *in silico*. De estas 16 se eligieron las moléculas candidatas con mejor puntaje de energía de unión (*binding affinity*) para posteriores análisis como similitud de fármacos (*drug-likeness*), predicciones farmacocinéticas (ADME) y simulación de dinámicas moleculares. Adicionalmente, incluimos en el análisis virtual la alamida natural afinina (AFF) en nuestro estudio debido a su efecto negativo reportado sobre el crecimiento de *E. coli* y *B. subtilis* (Molina-Torres et al., 2004).

Materiales y métodos

Análisis de acoplamiento molecular (docking *in silico*) e interacciones

En primer lugar, las N-acil amidas fueron diseñadas utilizando ChemDraw Ultra 12.0 y convertidas a estructuras tridimensionales empleando Chem3D Pro 12.0 (PerkinElmer Inc.). Las representaciones SMILES de los ligandos, presentadas en la Tabla 1, se obtuvieron a través del portal web SwissADME (Daina et al. 2017)). Posteriormente, se obtuvo la estructura de la proteína con su correspondiente ligando co-cristalizado desde el portal Protein Data Bank (Berman et al., 2002), LasR-OHN (PDB ID 2UV0) (Bottomley et al., 2007). Para preparar la estructura proteica y adecuarla al protocolo de acoplamiento rígido se utilizó el módulo “Input generator” de la plataforma CHARM-GUI (Jo et al., 2008). A continuación, se llevó a cabo un análisis de acoplamiento molecular rígido utilizando PyRx, un software de cribado virtual diseñado para la identificación computacional de fármacos. PyRx emplea los algoritmos de acoplamiento AutoDock 4.2 y AutoDock Vina, que se basan en el algoritmo genético Lamarckiano y en una función de puntuación de energía libre empírica (Morris et al., 2009; Trott & Olson, 2010). Utilizando el software PyMOL



(Schrodinger LLC, 2010) se obtuvieron imágenes superpuestas que muestran las poses de unión de los ligandos nativos y de las N-acil amidas. Para estudiar en detalle las interacciones entre la proteína diana y los ligandos, se empleó el software BIOVIA Discovery Studio v20.1.0 (Dassault Systèmes, <https://www.3ds.com>). Los resultados de este análisis se presentaron en forma de mapas de interacción bidimensionales y tridimensionales. Como control positivo, y para comparar con la pose de unión del ligando nativo dentro de la estructura experimental cristalizada, se reacopló el ligando nativo OHN mediante el mismo protocolo de docking.

Predicción de similitud farmacológica (drug-likeness)

La predicción de la similitud farmacológica de las N-acil amidas se realizó utilizando la regla de cinco de Lipinski (Lipinski, 2004) a través del servidor SwissADME (Daina et al. 2017). Para considerarse fármacos de administración oral deben cumplir al menos con cuatro de los cinco criterios establecidos por la regla (masa molecular, aceptores de puentes de hidrógeno, donadores de puentes de hidrógeno, índice de refracción molar y LogP) (Daina et al., 2017).

Predicción de propiedades fisicoquímicas y parámetros farmacocinéticos

Para predecir las propiedades fisicoquímicas y los parámetros farmacocinéticos de los ligandos: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad (ADMET), también utilizamos el servidor web gratuito SwissADME. El porcentaje de absorción (AB%) se calculó utilizando la siguiente fórmula (Bhowmik et al., 2021):

$$AB \% = 109 - (0.345 \times TPSA)$$

Simulaciones de Dinámica Molecular (MD-simulations)

Para ejecutar las simulaciones de MD se utilizó el servidor WEBGRO, impulsado por GRACE “High Performance Computing Facility”, disponible como servicio público por la Universidad de Ciencias Médicas de Arkansas (UAMS) (<https://simlab.uams.edu>). Las simulaciones se efectuaron utilizando todos los átomos y sus coordenadas en los complejos LasR-ligando utilizando GROMACS v2019.2 (<https://doi.org/10.5281/zenodo.2636382>) con el campo de fuerza GROMOS96 43a1 y el modelo de agua SPC. El sistema preparado se solvató con moléculas de agua y se neutralizó con la adición de 0.15 M de Na⁺ y Cl⁻. El proceso de minimización de energía involucró 5,000 pasos con el algoritmo “steepest descent”. El sistema se equilibró en dos pasos, NVT (Número de partículas, Volumen y Temperatura constantes) y NPT (Número de partículas, Presión y Temperatura constantes), a 310 °K. Se utilizó el algoritmo de



restricción LINCS para restringir los enlaces y ángulos, mientras que los hidrógenos y las fuerzas electrostáticas de largo alcance se trataron con el algoritmo Particle Mesh Ewald (PME). El termostato de Berendsen y la presión de Parrinello-Rahman se utilizaron para mantener la presión y la temperatura (Abraham et al., 2015; Páll et al., 2014; Pronk et al., 2013; Hess et al., 2008; Essmann et al., 1995; Hess, 2008; Miyamoto & Kollman, 1992; Bussi, Donadio & Parrinello, 2007). La presión se estableció en 1 bar, se utilizó un algoritmo leap-frog para integrar las ecuaciones de movimiento de Newton y el tiempo de simulación se estableció en 50 ns, con lo que se generaron 1,000 cuadros. Las simulaciones se realizaron en 1 nodo con un total de 28 núcleos físicos y 56 núcleos lógicos. El hardware fue un Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2680 v4 @ 2.40GHz y las utilidades GROMACS se utilizaron para analizar las trayectorias de las dinámicas moleculares obtenidas.

Para dibujar los gráficos se extrajeron las tablas de datos de los archivos “.xvg” y se construyeron los gráficos en el software EXCEL. Se utilizó el complemento VMD Timeline versión 2.3 para visualizar y analizar los cambios en los contactos entre ligando y residuo con un corte de distancia de contacto de 4 Å. Al final de la simulación, tomamos los datos PDB del cuadro final y analizamos los residuos interactuantes en este punto con el servidor web “PLIP Protein-Ligand Interaction Profiler” para obtener el mapa de contactos al final de la simulación (Adasme et al., 2021).

Resultados y discusión

Acoplamiento molecular y análisis de interacción

El regulador transcripcional LasR es un homotetrámero y contiene cuatro cadenas (E, F, G y H). Por lo tanto, para nuestros estudios de acoplamiento trabajamos en la cadena E. Después de un acoplamiento exitoso entre los 16 ligandos en el sitio de unión de LasR, se anotaron los puntajes de afinidad de unión (BA) y se eligieron las poses mejor calificadas con la energía de unión más baja para los estudios de interacción más detallados. Se compararon las poses de unión predichas de nuestros ligandos candidatos y el ligando nativo reacoplado con la estructura cristalográfica original. Los resultados mostraron que las poses de unión predichas del ligando nativo reacoplado son muy similares a la estructura cristalográfica experimental (Figura 1a). En la Figura 1 se puede observar que todas las moléculas acopladas adoptan una pose de unión similar dentro del sitio de unión. Esta pose es similar a la del ligando de la estructura experimental, lo cual evidencia la confiabilidad de este método de acoplamiento.

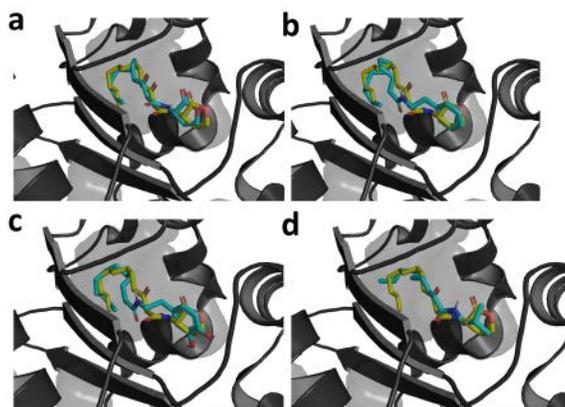


Figura 1. Comparación entre las poses de unión del ligando nativo OHN (amarillo) cristalizado experimentalmente en el sitio de unión de LasR frente a las poses de unión a **a)** OHN reacomplado, **b)** PEA12, **c)** DC12 y **d)** AFF. Todos los ligandos acoplados se representan en cian. El sitio de unión se representa en color negro transparente. La estructura de la proteína se representa en formato “cartoon”

Fuente: elaboración propia

Los resultados de las energías de unión predichas para las *N*-acil amidas acopladas son más bajas que las del ligando nativo reacomplado (Tabla 1). El ligando nativo OHN mostró una energía de unión de $-9.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$, mientras que las *N*-acil amidas mejor calificadas mostraron energías de unión más bajas. DC12 tiene $-9.6 \text{ Kcal mol}^{-1}$ y PEA12 tiene $-9.4 \text{ Kcal mol}^{-1}$. La alcanida natural afinina mostró una energía de unión en el rango del ligando nativo (Tabla 1). Estos resultados son interesantes por el hecho de que se ha demostrado que solo los ligandos que presentan mayores afinidades con el sitio catalítico (menores energías de unión) pueden desplazar del este al ligando nativo (Paczkowski et al., 2017).

Tabla 1. Especies químicas y energías de unión de las *N*-acil amidas seleccionadas acopladas al activador transcripcional LasR de *Pseudomonas aeruginosa*

Códigos SMILES	Estructura	Nombre IUPAC	Código Interno	Energía de Unión (Kcal mol ⁻¹)
<chem>CCCCCCCCCCCC(=O)NCCC1:C:C:C(O):-C(O):C:1</chem>		N-(3,4-dihidroxifenetil) dodecanamida	DC12	-9.6
<chem>CCCCCCCCCCCC(=O)NCCc1ccccc1</chem>		<i>N</i> -fenetildodecanamida	PEA12	-9.4
<chem>C/C=C/C=C\C/C=C/C=C/C(=O)NCC(C)C</chem>		<i>N</i> -Isobutil-2 <i>E</i> ,6 <i>Z</i> ,8 <i>E</i> -decatrienamida	AFF	-8.9
<chem>CCCCCCCCCCCC(=O)CC(=O)N[C@H]1CCOC1=O</chem>		<i>N</i> -3-oxo-dodecanoil- <i>L</i> -homoserina lactona	OHN	-9.0

Fuente: elaboración propia



En la Figura 2 se representan las mejores poses de acoplamiento e interacciones de los residuos de la cadena lateral de la proteína con el ligando en forma de imágenes 3D y 2D. En la simulación del acoplamiento LasR con el ligando nativo OHN, los aminoácidos involucrados en las interacciones dentro de un rango menor a 4 Å son Tyr56, Ser129, Asp73, Trp60 con puentes de hidrógeno; y Leu36, Leu40, Ala50, Ile52, Tyr64, Val76, Cys79, Trp88, Phe101, Ala105, Leu110, Leu125, Ala127 con interacciones no polares (Figura 2a). En conjunto, los resultados muestran que los residuos interactuantes que forman el sitio de unión están presentes en todas las estructuras acopladas y que el sitio de unión está formado principalmente por interacciones no polares como Alquil, Pi-Alquil, Pi-Pi apiladas, Pi-Pi en forma de T y Pi-sigma (Figura 2a-d).

Los resultados del acoplamiento son bastante similares a resultados previos obtenidos por la cristalización experimental de LasR con su auto inductor OHN. Se ha demostrado experimentalmente que OHN forma seis puentes de hidrógeno intermoleculares con LasR que involucran a Tyr56, Trp60, Arg61, Asp73, Thr75 y Ser129 (Bottomley et al., 2007). En particular, estos residuos están fuertemente conservados en los homólogos de LuxR, lo que refleja un mecanismo de activación compartido por las AHL con grupos homoserina lactona similares (Bottomley et al., 2007). La estructura reacoplada de OHN con la cadena E de LasR predijo puentes de hidrógeno similares con Tyr56, Trp60, Asp73 y Ser129, lo que demuestra la confiabilidad de las predicciones de acoplamiento.

En la estructura cristalizada experimentalmente, la cadena acilo de 12 carbonos en OHN se extiende dentro de una cavidad revestida con residuos hidrófobos, algunos de los cuales solo se ven en LasR y no en otros homólogos de LuxR, por ejemplo, Leu40, Tyr47, Cys79 y Thr80 (Bottomley et al., 2007). Nuestros resultados muestran que, en todas las estructuras acopladas, las cadenas acilo de los ligandos se extienden dentro del sitio de unión y están rodeadas por una amplia gama de residuos hidrófobos similares. Dentro de los cuales se encuentran los residuos anteriormente mencionados (Figura 2).

En estudios previos, el modelado de la unión de naringenina a LasR predice que este flavonoide se une preferentemente al mismo sitio que OHN con una afinidad de unión similar, y que no podría establecer contacto con todos los residuos de aminoácidos necesarios para la formación de la estructura de un monómero funcional que puede oligomerizarse, lo que resulta en que OHN no pueda formar un complejo activo estable con LasR en presencia de este flavonoide (Hernando-Amado et al., 2020).

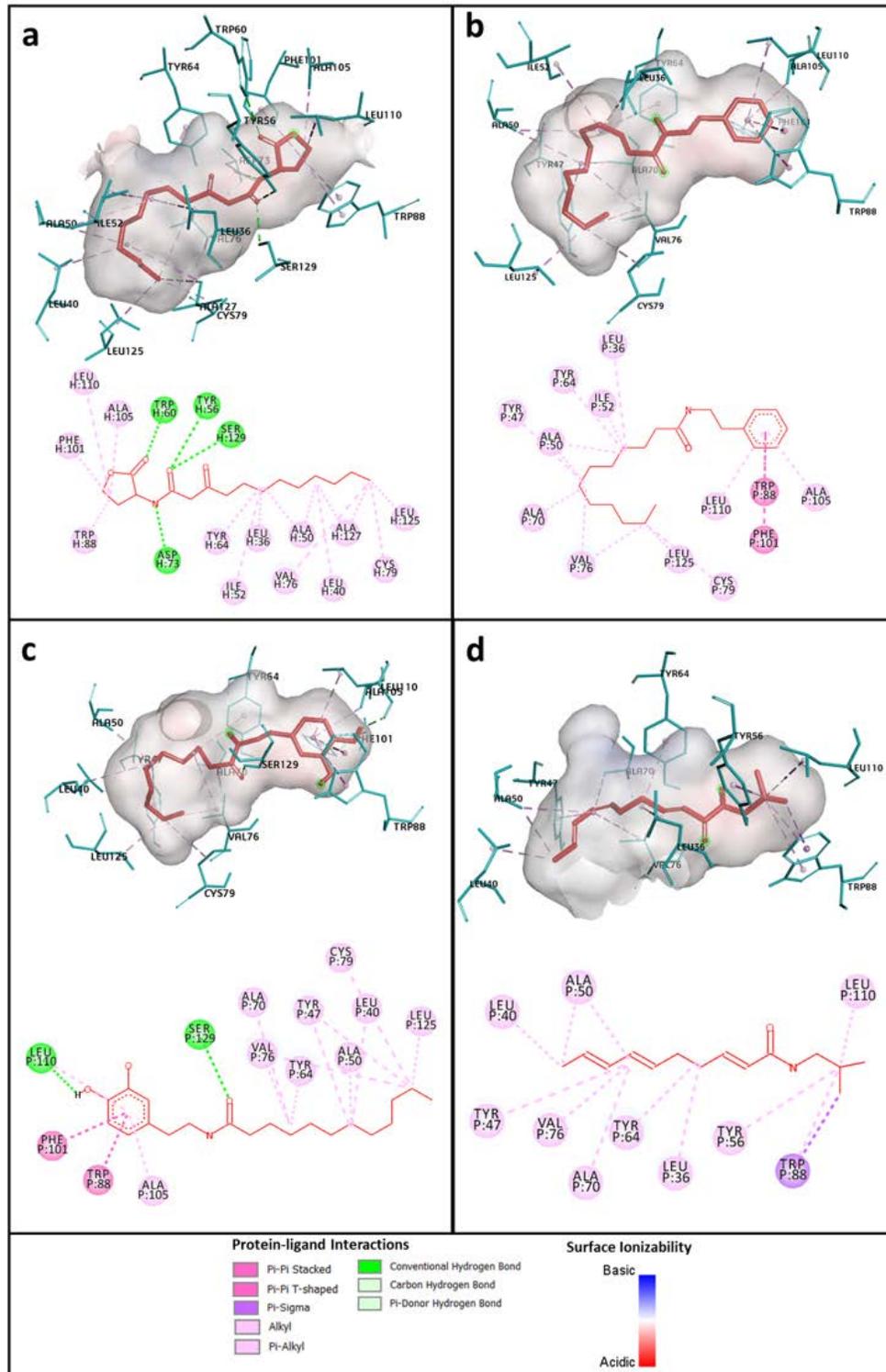


Figura 2. Representación 3D y 2D de las interacciones de los compuestos acoplados **a)** OHN, **b)** PEA12, **c)** DC12 y **d)** AFF dentro del regulador transcripcional LasR. En las representaciones 3D, los ligandos están coloreados en rojo mientras que los residuos que interactúan están coloreados en cian. En los mapas de interacción 2D, los colores en las esferas de residuos representan las interacciones proteína-ligando

Fuente: elaboración propia



Evaluación de la estabilidad de los complejos acoplados utilizando simulaciones de dinámica molecular

Para respaldar los resultados obtenidos mediante el acoplamiento molecular utilizamos simulaciones de dinámicas moleculares de 50 ns para determinar la estabilidad de los complejos proteína-ligando seleccionados. Las simulaciones de dinámicas moleculares (MD) pueden proporcionar no solo abundante información dinámica y estructural sobre las bio-macromoléculas, sino también una gran cantidad de información energética y termodinámica sobre las interacciones proteína-ligando (Liu et al., 2018). Después de realizar la simulación, extrajimos y analizamos las diferencias en la fluctuación y desviación de la raíz cuadrada media de las trayectorias (RMSF, RMSD), el radio de giro (Rg), los puentes de hidrógeno (HBs) y el número de contactos (dentro de 4 Å) de los complejos LasR-OHN, LasR-PEA12, LasR-DC12 y LasR-AFF. El cálculo de la RMSF nos permite evaluar la flexibilidad y estabilidad de cada residuo. Los resultados mostraron que todos los complejos exhibieron distribuciones de RMSF similares, LasR-PEA12 tiene el valor más bajo (SD 0.448), seguido por LasR-OHN (SD 0.585), LasR-DC12 (SD 0.658) y LasR-AFF (SD 0.755); sin embargo, LasR sin ligando (Apo-form) mostró valores generales más altos de RMSF (SD. 0.799) (Figura 3a). Este resultado nos permite inferir que la presencia del ligando genera energías de unión que estabilizan el complejo.

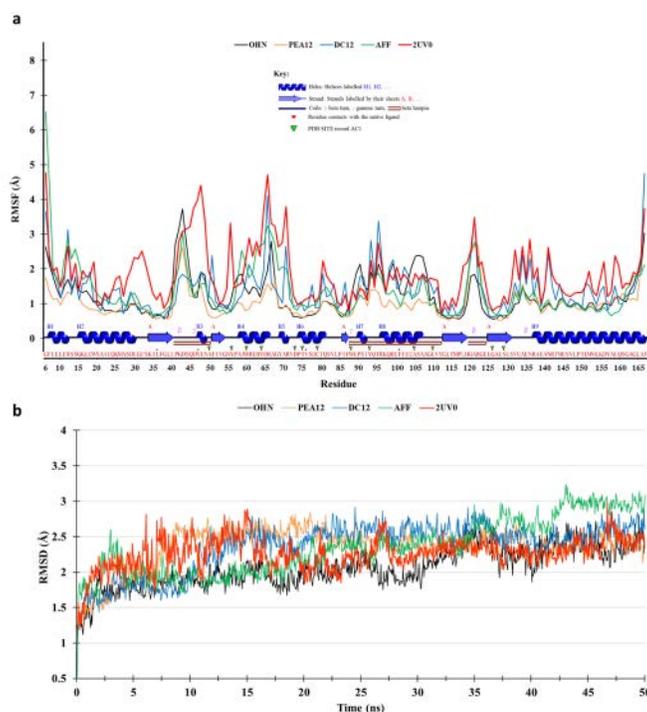


Figura 3. a) RMSF por residuo después de 50 ns de simulación (el eje X detalla las características de la estructura secundaria), **b)** Evolución temporal del RMSD para cada complejo proteína-ligando

Fuente: elaboración propia



Por otro lado, la RMSD del complejo proteína-ligando permite la cuantificación del grado de cambios conformacionales que pueden ocurrir durante las simulaciones. Es decir que nos permite detectar cambios en la topología de los átomos que conforman la columna vertebral de la proteína. Los resultados mostraron que todos los complejos simulados tienen un RMSD promedio entre 2.0-2.6 Å muy similar al de la forma LasR-Apo (2UV0) (2.2 Å) (Figura 3b).

El valor Rg nos proporciona información sobre la dimensión general y la forma de la proteína (Kirchmair et al., 2015), es decir, es un parámetro que mide la compacidad de una proteína. La Figura 4a muestra los valores Rg para todos los complejos ligando-proteína y la forma Apo (2UV0). Los valores Rg promedio fueron 1.50 para LasR-OHN, 1.48 para LasR-DC12, 1,50 para LasR-PEA12, 1.50 para LasR-AFF y 1.50 para la forma Apo. Los resultados de los valores Rg promedio indican que la forma general de la proteína es estable y compacta tras la unión del ligando y durante todo el tiempo de simulación.

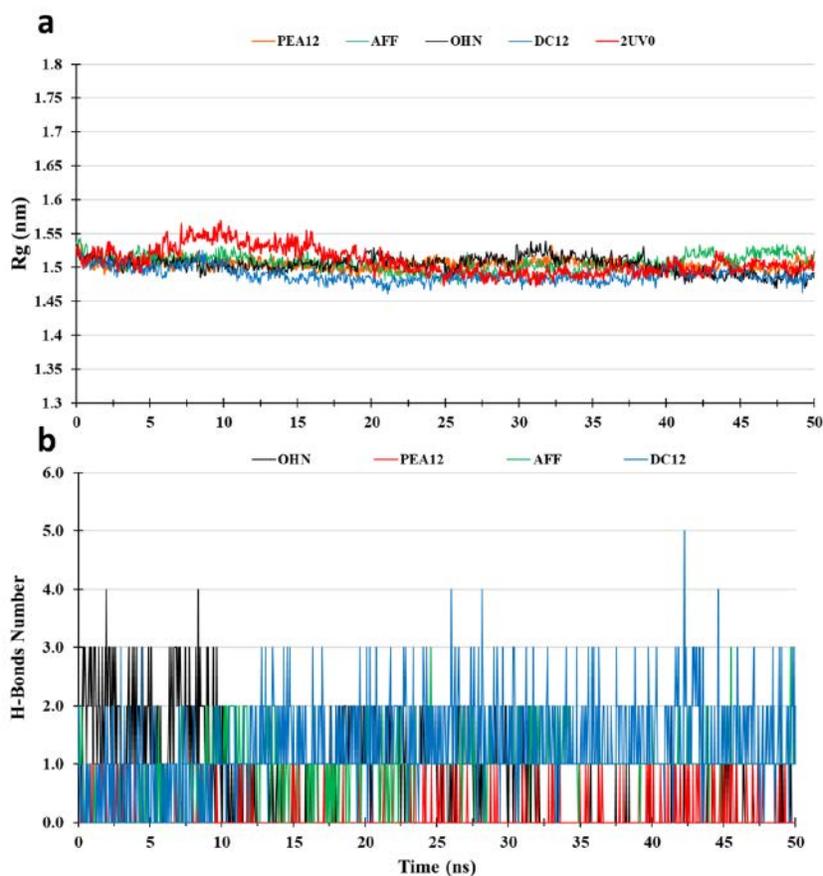


Figura 4. a) Evolución temporal del Rg para cada complejo proteína-ligando. **b)** Enlaces de hidrógeno proteína-ligando durante el tiempo de simulación

Fuente: elaboración propia



El compuesto DC12 mantiene más puentes de hidrógeno (HBs) durante todos los 50 ns de simulación (Figura 4b). Por el contrario, OHN mantiene más HBs solo durante los primeros 10 ns, mientras que AFF y PEA12 mantienen entre 1 y 2 HBs durante la simulación (Figura 4b). Estos análisis nos llevan a predecir la fuerza de unión consistente de los compuestos a lo largo del tiempo de simulación mediante puentes de hidrógeno.

El análisis de contactos entre LasR-OHN (Figura 5) muestra que durante los 50 ns de simulación residuos como Tyr64, Tyr56, Arg61, Trp60, Trp88 y Ser129 mantienen una alta actividad de contacto dentro en un rango menor a 4 Å (Figura 5a). Las *N*-acil amidas sintéticas comparten residuos interactuantes similares. En LasR-PEA12 y LasR-DC12, Trp88, Phe102 y Tyr93 son los residuos que mantienen los valores de interacción más altos durante el tiempo de simulación, mientras que en LasR-AFF los principales residuos interactuantes son Trp60, Trp88 y Tyr56; sin embargo, este complejo proteína-ligando tiene los valores de interacción más bajos (Figura 5a-d). La evidencia experimental muestra que en la estructura cristalizada del complejo LasR-OHN, el grupo 1-oxo del ligando forma puentes de hidrógeno directos tanto con Tyr56 como con Ser129, mientras que el grupo 3-oxo forma puentes de hidrógeno a través de una molécula de agua con la cadena lateral Arg61 (Bottomley et al., 2007).

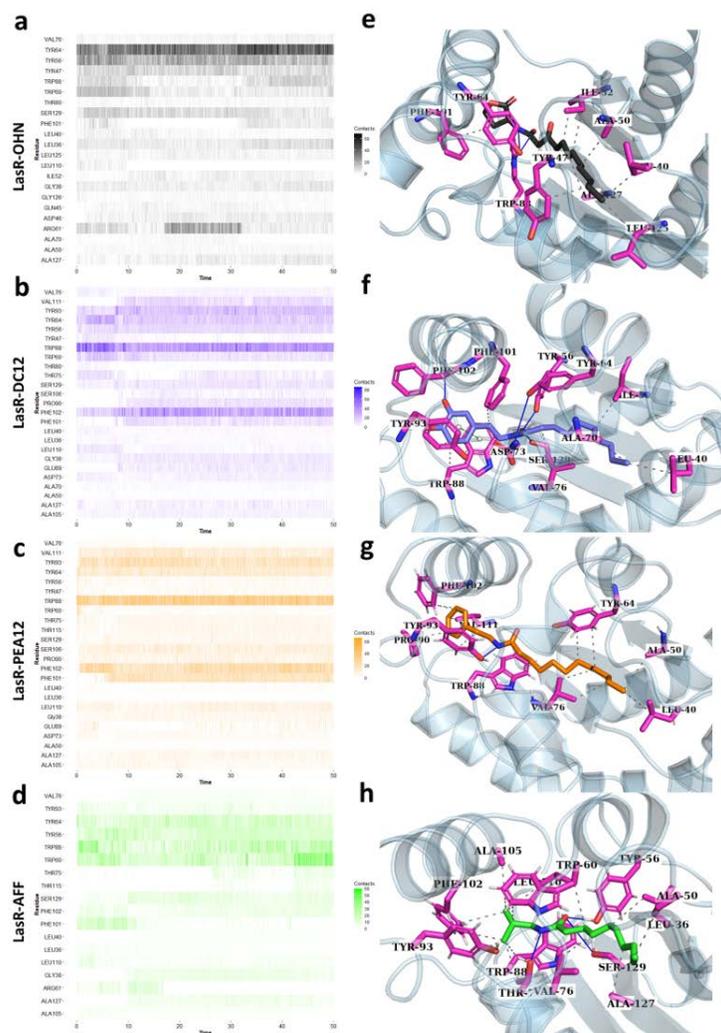


Figura 5. Evolución de interacciones entre aminoácidos y el ligando durante los 50 ns de la simulación y dentro de un rango de interacción de 4 Å. Interacciones entre la proteína LasR con **a-e)** el ligando nativo *N*-3-oxo-dodecanoil-*L*-homoserina lactona (OHN), **b-f)** *N*-(3,4-dihidroxifenetil) dodecanamida (DC12), **c-g)** *N*-fenetildodecanamida (PEA12), **d-h)** *N*-isobutil-2*E*,6*Z*,8*E*-decatrienamida (AFF)

Fuente: elaboración propia

Los resultados predicen que, al final del tiempo de simulación, el ligando re-acoplado OHN mantiene enlaces de H con Tyr64 y Trp88 (Figura 5e); mientras que DC12, enlaces de H con Tyr56, Tyr64, Asp73, Phe102, Ser129; y Trp88, enlace apilado Pi-Pi (Figura 5f). AFF tiene enlaces H con Tyr56, Thr75 y Ser129 (Figura 5g); y PEA12, principalmente interacciones hidrofóbicas con solo un enlace de H con Tyr93 (Figura 5h). En un modelo de LasR acoplado con una furanona halogenada se encontró que es probable que la furanona se una a LasR de manera similar al anillo lactona de OHN empaquetándose contra numerosas cadenas laterales aromáticas (Phe, Tyr y Trp) (Bottomley et al., 2007). En este sentido, nuestros resultados predicen que las principales interacciones con las *N*-acilamidas evaluadas y el



sitio de unión de LasR se forman con residuos aromáticos y los residuos que más interactúan durante el tiempo de la simulación son Trp88, Phe102, Tyr93, Phe101 y Tyr64. En el caso de las furanonas, la ausencia de la cadena acilo larga impediría la correcta formación del núcleo hidrofóbico en LasR, porque la cadena acilo de la AHL natural media el empaquetamiento de las hélices $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ sobre la lámina β central (Bottomley et al., 2007). Nuestros resultados predicen que la cadena acilo presente en las *N*-acil amidas está bien empaquetada por residuos hidrofóbicos, es decir, DC12 y PEA12 después de los 50 ns de simulación permanece empaquetado dentro de las hélices $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ sobre la lámina β central y mantiene interacciones con residuos hidrofílicos como Leu40, Ile52, Ala70 y Val76. Estos resultados muestran que estas *N*-acilamidas sintéticas se unen a residuos que experimentan interacciones estructuralmente importantes y están más estrechamente empaquetadas contra Trp-88, un elemento conservado del sitio de unión de la proteína LasR.

Predicciones farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas se describen como la absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) de un fármaco y brindan información clave sobre las propiedades terapéuticas. Esta información puede utilizarse para determinar el metabolismo de moléculas candidatas a fármacos (Daina et al., 2017). La regla de Lipinski de 5 predice la similitud con un fármaco en base a los criterios: peso molecular < 500 Dalton, lipofiliidad expresada como LOGP (LOGP < 5), donadores de puentes de hidrógeno (HBD < 5), aceptores de puentes de hidrógeno (HBA < 10) y refractividad molar debe estar entre 40 y 130, lo que indica una buena absorción y permeación a través de la membrana celular (Tabla 2). Para que un fármaco sea eficaz para su administración por vía oral, debe satisfacer al menos cuatro de los cinco criterios, lo que permite distinguir una molécula de un fármaco o de un no fármaco (Bhowmik et al., 2021). Nuestros resultados muestran que las moléculas DC12, PEA12 y AFF presentan valores de AB% $> 50\%$ (Tabla 2). Tanto las *N*-acil amidas sintéticas DC12 como PEA12 cumplen con los criterios de Lipinski, así como la molécula natural AFF (Tabla 2). El coeficiente de permeabilidad en la piel (K_p) indica que cuanto más negativo sea el log K_p (con K_p en cm s^{-1}), menos permeabilidad a la piel tendrá la molécula (Daina et al., 2017). Las moléculas mostraron una predicción de permeabilidad en la piel similar, solo PEA12 tuvo un valor más alto de log K_p .

**Tabla 2.** Propiedades fisicoquímicas de los ligandos seleccionados

Código	Peso Molecular (g mol ⁻¹)	Número de Enlaces Rotables	Número de Aceptores Enlaces-H	Número de Donadores Enlaces-H	TPSA (Å ²)	Absorción (%)	Biodisponibilidad	Accesibilidad Sintética	Solubilidad en Agua
DC12	301.38	14	3	3	69.56	85.00	0.55	2.44	Moderadamente soluble
AFF	221.34	8	1	1	29.1	98.96	0.55	3.02	Soluble
OHN	297.39	12	4	1	72.47	84.00	0.55	3.05	Moderadamente soluble
PEA12	303.48	14	1	1	29.1	98.96	0.55	2.19	Poco soluble

Fuente: <http://www.swissadme.ch/index.php>

Las predicciones muestran que DC12, PEA12 y AFF exhiben una buena capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BBB absorption) y una excelente absorción intestinal humana (GI absorption). Estos resultados confirman la predicción de buena absorción del fármaco (AB%). Por otro lado, las predicciones muestran que no todas las moléculas son sustratos de la glicoproteína P (P-gp). El conocimiento sobre la interacción de los fármacos con los citocromos P450 (CYP) es esencial. Esta superfamilia de isoenzimas es un actor clave en la eliminación de fármacos a través de la biotransformación metabólica (Daina et al., 2017; Testa & Krämer, 2007). La inhibición de estas isoenzimas puede provocar efectos adversos tóxicos u otros efectos adversos no deseados debido a la menor depuración y acumulación del fármaco o sus metabolitos (Kirchmair et al., 2015).

La predicción de la inhibición de los CYP muestra que AFF es la única molécula que no inhibe ninguno de los cuatro CYP. Por otro lado, se predice que DC12 inhibe CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4; PEA12, cuatro de los cinco CYP (1A2, 2C19, 2D6 y 3A4); mientras que el ligando nativo OHN, CYP1A2 y CYP2C19. Se sabe que el CYP1A2 se expresa en el hígado y representa aproximadamente del 13-15% del contenido total de CYP, contribuyendo al metabolismo de aproximadamente el 4% de los fármacos comercializados (Kato, 2020). La familia CYP2C representa aproximadamente el 20% de los P450 hepáticos, y el CYP2C9 es responsable de la depuración hepática del 15% de los fármacos clínicamente relevantes (Kato, 2020).

Tabla 3. Predicciones de las propiedades farmacocinéticas de los ligandos seleccionados

Código Interno	Violaciones Lipinski	Absorción GI	Permeabilidad BBB	Sustrato P-gp	Inhibidor CYP1A2	Inhibidor CYP2C19	Inhibidor CYP2C9	Inhibidor CYP2D6	Inhibidor CYP3A4	log Kp (cm/s)
DC12	0	Alta	Si	No	Si	No	No	Si	Si	-5.19
AFF	0	Alta	Si	No	No	No	No	No	No	-5.12
OHN	0	Alta	Si	No	Si	Si	No	No	No	-5.2
PEA12	1	Alta	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	-3.42

Fuente: <http://www.swissadme.ch/index.php>



El CYP2D6 metaboliza aproximadamente el 30% de todos los fármacos comercializados, aunque representa solo del 2-4% de todos los CYP hepáticos humanos (Kato, 2020). El CYP3A4 es la isoforma de CYP hepático humano más abundante y es responsable del metabolismo de aproximadamente el 50% de los fármacos conocidos (Kato, 2020). Los resultados anteriores brindan información sobre las propiedades ADMET de las N-acil amidas teorizadas y ayudan a reducir el riesgo de interacciones fármaco-fármaco debido a la inhibición e inducción del CYP. Sin embargo, todas las predicciones de estos métodos *in silico* en la web deben considerarse con cautela (Guéniche et al., 2021).

Conclusiones

El presente estudio presenta evidencia teórica de que las moléculas candidatas presentan una mayor afinidad, lo que sugiere una mayor probabilidad de interacción y, por lo tanto, un potencial efecto biológico. El análisis de interacciones mostró que DC12 y PEA12 interactúan con aminoácidos estructuralmente importantes, así como altamente conservados en proteínas homólogas, lo cual puede indicar selectividad que es importante para minimizar los efectos secundarios. Las simulaciones de las dinámicas moleculares mostraron estabilidad de los complejos proteína-ligando, lo cual sugiere una interacción más duradera y un potencial efecto terapéutico. Las predicciones farmacocinéticas indican que DC12 y PEA12 tienen cualidades similares a los fármacos y aprueban la regla de 5 de Lipinski; sin embargo, en el caso de PEA12 hay que poner especial atención, ya que puede interactuar con proteínas asociadas a la desintoxicación durante el metabolismo del fármaco.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Referencias

- Bhowmik, D., Sharma, R. D., Prakash, A., & Kumar, D. (2021). Identification of Nafamostat and VR23 as COVID-19 drug candidates by targeting 3CLpro and PLpro. *Journal of molecular structure*, 1233, 130094. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130094>
- Bottomley, M. J., Muraglia, E., Bazzo, R., & Carfi, A. (2007). Molecular insights into quorum sensing in the human pathogen *Pseudomonas aeruginosa* from the structure of the virulence regulator LasR bound to its autoinducer. *Journal of Biological Chemistry*, 282(18), 13592-13600. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700556200>



- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., & Burden of AMR Collaborative Group (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, *19*(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Chugani, S., & Greenberg, E. P. (2014). An evolving perspective on the *Pseudomonas aeruginosa* orphan quorum sensing regulator QscR. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *4*, 152. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00152>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, *7*, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Driscoll, J. A., Brody, S. L., & Kollef, M. H. (2007). The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*, *67*(3), 351–368. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00003>
- Eberhard, A., Burlingame, A. L., Eberhard, C., Kenyon, G. L., Nealson, K. H., & Oppenheimer, N. J. (1981). Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase. *Biochemistry*, *20*(9), 2444–2449. <https://doi.org/10.1021/bi00512a013>
- Eberl, L., Winson, M. K., Sternberg, C., Stewart, G. S., Christiansen, G., Chhabra, S. R., Bycroft, B., Williams, P., Molin, S., & Givskov, M. (1996). Involvement of N-acyl-L-homoserine lactone autoinducers in controlling the multicellular behaviour of *Serratia liquefaciens*. *Molecular microbiology*, *20*(1), 127–136. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02495.x>
- Geske, G. D., Wezeman, R. J., Siegel, A. P., & Blackwell, H. E. (2005). Small molecule inhibitors of bacterial quorum sensing and biofilm formation. *Journal of the American Chemical Society*, *127*(37), 12762–12763. <https://doi.org/10.1021/ja0530321>
- Guéniche, N., Huguet, A., Bruyere, A., Habauzit, D., Le Hégarat, L., & Fardel, O. (2021). Comparative in silico prediction of P-glycoprotein-mediated transport for 2010–2020 US FDA-approved drugs using six Web-tools. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, *42*(8), 393–398. <https://doi.org/10.1002/bdd.2299>
- Hernando-Amado, S., Alcalde-Rico, M., Gil-Gil, T., Valverde, J. R., & Martínez, J. L. (2020). Naringenin Inhibition of the *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing Response Is Based on Its Time-Dependent Competition With



- N-(3-Oxo-dodecanoyl)-L-homoserine Lactone for LasR Binding. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 25. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00025>
- Hirsch, E. B., & Tam, V. H. (2010). Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 10(4), 441–451. <https://doi.org/10.1586/erp.10.49>
- Kato, H. (2020). Computational prediction of cytochrome P450 inhibition and induction. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 35(1), 30-44. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2019.11.006>
- Kirchmair, J., Göller, A. H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I. D., ... & Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? *Nature reviews Drug discovery*, 14(6), 387-404. <https://doi.org/10.1038/nrd4581>
- Kirchmair, J., Göller, A. H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I. D., ... & Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? *Nature reviews Drug discovery*, 14(6), 387-404. <https://doi.org/10.1038/nrd4581>
- Latifi, A., Foglino, M., Tanaka, K., Williams, P., & Lazdunski, A. (1996). A hierarchical quorum-sensing cascade in *Pseudomonas aeruginosa* links the transcriptional activators LasR and RhIR (VsmR) to expression of the stationary-phase sigma factor RpoS. *Molecular microbiology*, 21(6), 1137–1146. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1996.00063.x>
- Leishman, E., & Bradshaw, H. B. (2015). N-acyl amides: Ubiquitous endogenous cannabimimetic lipids that are in the right place at the right time. En V. Di Marzo & J. Wang (eds.), *The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators* (pp. 33-48). Academic Press.
- Liu, X., Shi, D., Zhou, S., Liu, H., Liu, H., & Yao, X. (2018). Molecular dynamics simulations and novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 13(1), 23-37. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1403419>
- Molina-Torres, J., Salazar-Cabrera, C. J., Armenta-Salinas, C., & Ramírez-Chávez, E. (2004). Fungistatic and bacteriostatic activities of alkamides from *Heliopsis longipes* roots: affinin and reduced amides. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(15), 4700–4704. <https://doi.org/10.1021/jf034374y>
- Mukherjee, S., & Bassler, B. L. (2019). Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nature reviews. Microbiology*, 17(6), 371–382. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0186-5>
- Mulholland, E.K.; Adegbola, R.A. (2005) Bacterial infections—a major cause of death among children in Africa. *The New England journal of medicine*, 352(1) 75–77. <https://doi.org/10.1056/nejme048306>



- O'Brien, K. T., Noto, J. G., Nichols-O'Neill, L., & Perez, L. J. (2015). Potent irreversible inhibitors of LasR quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS medicinal chemistry letters*, 6(2), 162-167. <https://doi.org/10.1021/ml500459f>
- Paczkowski, J. E., Mukherjee, S., Mccready, A. R., Cong, J. P., Aquino, C. J., Kim, H., et al. (2017). Flavonoids suppress *Pseudomonas aeruginosa* virulence through allosteric inhibition of quorum-sensing receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 292(10), 4064–4076. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770552>
- Testa, B., & Krämer, S. D. (2007). The biochemistry of drug metabolism--an introduction: Part 2. Redox reactions and their enzymes. *Chemistry & biodiversity*, 4(3), 257–405. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790032>
- Vázquez-Martínez, J., Nieto-Álvarez, E., Ramírez-Chávez, E., & Molina-Torres, J. (2018). Enzymatic method for N-acyl homoserine lactones synthesis using immobilized *Candida antarctica* lipase. *Catalysis Letters*, 148, 62-67. <https://doi.org/10.1007/s10562-017-2261-8>
- Wagner, V.E., Li, L.L., Isabella, V.M., and Iglewski, B.H. (2007). Analysis of the hierarchy of quorum-sensing regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387, 469–479. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0964-6>
- Whiteley, M., Diggle, S. P., & Greenberg, E. P. (2017). Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature*, 551(7680), 313-320. <https://doi.org/10.1038/nature24624>
- Wysoczynski-Horita, C. L., Boursier, M. E., Hill, R., Hansen, K., Blackwell, H. E., & Churchill, M. E. (2018). Mechanism of agonism and antagonism of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing regulator QscR with non-native ligands. *Molecular microbiology*, 108(3), 240-257. <https://doi.org/10.1111/mmi.13930>

El haplotipo de las mil caras y su importancia en el trasplante de órganos

The multifaceted haplotype and its importance in organ transplantation

Elizabeth del Carmen Ruelas-Cinco¹, Ana Laura Márquez-Aguirre² y Edgar Rubén Mendieta-Condado^{1*}

¹ Laboratorio Estatal de Trasplantes, Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Jalisco, O.P.D. Servicios de Salud Jalisco, México.

² Unidad de Biotecnología Médica Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C., México.

*Autor de correspondencia: Edgar Rubén Mendieta-Condado, emendiet76@gmail.com

Resumen

Palabras clave:

trasplante, órgano, compatibilidad

La sustitución de un órgano o tejido es un procedimiento conocido como trasplante de órganos. Actualmente, en México cerca de 20 000 pacientes están en lista de espera. Existen diferentes tipos de trasplantes dependiendo del tipo del tejido u órgano, o la fuente del donante. Cuando el órgano o tejido donado no proviene de la misma persona es indispensable tomar en cuenta la compatibilidad, ya que uno de los obstáculos más importantes es el rechazo inmunológico. Los antígenos HLA son marcadores de superficie de células nucleadas, capaces de inducir una respuesta inmune de rechazo en el receptor, por lo que es importante buscar el donante más compatible. Diversas pruebas de laboratorio se realizan para determinar el grado de compatibilidad. Esta revisión presenta un panorama general de qué son los trasplantes, cómo se clasifican y las pruebas que se realizan para determinar el grado de compatibilidad entre los receptores y sus potenciales donantes.

Abstract

Keywords:

transplantation, organ, compatibility

The replacement of an organ or tissue is a medical procedure known as organ transplantation. Currently, in Mexico, nearly 20 000 patients are on the waiting list. There are various types of transplants depending on the nature of the organ or tissue and the source of the donor. When the donated organ or tissue does not originate from the same individual, compatibility must be considered, as one of the main challenges is immunological rejection. HLA antigens are surface markers found on nucleated cells that can trigger an immune rejection response in the recipient; therefore, identifying the most compatible donor is crucial. Several laboratory tests are performed to determine the degree of compatibility. This review offers a general overview of the concept and classification of transplants, as well as the tests conducted to assess compatibility between recipients and their potential donors.

Recibido: 18 de febrero 2025

Revisado: 29 de abril 2025

Aceptado: 24 de junio 2025

Publicado: 21 de enero 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

Los avances en la ciencia y tecnología son cada vez más contundentes. En la actualidad, los científicos han encontrado más herramientas para diagnosticar y atacar enfermedades a fin de prolongar la vida humana. Sin embargo, a veces no es posible curar una enfermedad con medicamentos o cirugía, ya que el daño ocasionado traspasa los límites de la funcionalidad y conlleva a una falla crónica de nuestros órganos. Ahí es precisamente donde se marca el límite de nuestra tecnología actual: aún no podemos inducir la regeneración completa de un órgano dañado. Si bien se puede manipular la capacidad regenerativa de algunos órganos como la piel y la mucosa gástrica, cuando el órgano tiene funciones tan especializadas como un ojo o riñón, importa no solo la función celular en conjunto o por bloque de tejidos, entra en juego la función de cada célula y el orden en el que participa, ya que son órganos donde cada célula actúa de forma sincronizada para dar una función global. No obstante, gracias al estudio de la regeneración neuronal y hepática en mamíferos, el camino para inducir la recuperación del daño está cada vez más cerca y así también lo confirman las lecciones aprendidas de los anfibios, invertebrados, lagartijas y otros modelos de regeneración tisular (Cheng, 2025). Por otro lado, la investigación en células madre (células con capacidad de formar diversos tipos celulares) pareciera apoyar esta promesa; sin embargo, al día de hoy y desde hace algunos años existe una estrategia paralela que ha salvado miles de vidas en personas con un órgano dañado: el trasplante de órganos. La lista de órganos y tejidos trasplantables incluye: pulmón, corazón, riñón, hígado, páncreas, intestino, estómago, piel, córnea, médula ósea, sangre, hueso, entre otros, siendo el riñón el órgano más comúnmente trasplantado a nivel mundial.

Se estima que en 2023 se realizaron 173,765 trasplantes a nivel mundial, mientras que España, líder en trasplantes, alcanzó una cifra de 6,466 trasplantes de órgano sólido en 2024 con una tasa media de 17 trasplantes por día, sin contar tejidos (Secretaría de Salud - Organización Nacional de Trasplantes, s.f.). En nuestro país, el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) reportó que se realizaron 3,040 trasplantes de órganos durante el 2024 (CENATRA/Estadísticas_anual_2024). Sin embargo, hoy en día existen 18,747 receptores en espera de un trasplante y, a febrero de 2025, se han reportado 612 trasplantes en el Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes (CENATRA, 2025). En Jalisco, hasta el 31 de agosto del 2024 se encontraban 6,326 personas en espera de un órgano o tejido, de los cuales 5,669 requerían de un riñón; 620, de córneas; 33, de hígado y otros. El total de trasplantes de órganos realizado en el estado durante 2024 fue de 647 incluyendo riñón, hígado, córneas y hueso, lo cual le dio a Jalisco el liderazgo nacional en trasplantes sobre la media nacional, y aunque es un esfuerzo impresionante, aun no es suficiente (CETRAJAL, 2024).



La asignación de los órganos disponibles ante esta demanda se maneja en una lista de espera. La inclusión en ella es un proceso complejo que involucra a pacientes, donantes, equipos médicos y autoridades sanitarias. Involucra un seguimiento cuidadoso para asegurar la asignación justa y eficiente de los órganos disponibles. En México, un paciente puede tardar de 3 a 5 años o más en espera de un riñón. Los criterios para la asignación de órganos en pacientes en lista de espera se basan principalmente en la gravedad de la enfermedad del receptor, la compatibilidad con el donante y el tiempo de espera en la lista. Además, se consideran factores como la urgencia del trasplante, la edad del paciente, y la disponibilidad del órgano.

La estrategia de la sustitución

Técnicamente el trasplante es un procedimiento quirúrgico que reemplaza un órgano, tejido o un conjunto de células de una persona (donante) a otra (receptor). Aunque todos nuestros órganos son susceptibles de dañarse, la lista de órganos que pueden ser trasplantables actualmente incluye: corazón, riñón, hígado, pulmón, páncreas e intestino, siendo el riñón el órgano más comúnmente trasplantado; y en lo que respecta a los tejidos, se trasplantan córneas, piel, médula ósea, sangre, hueso, entre otros. La médula espinal, el páncreas, los pulmones e intestino son más raros y su posibilidad de éxito es escasa debido a complicaciones técnicas que incluyen un rechazo del tejido. Por otra parte, las corneas son el tejido que mejor se adapta y el que tiene más porcentaje de aceptabilidad en el receptor. De ahí que haya habido un gran número de intentos desde hace más de 300 años para realizar un trasplante exitoso (Figura 1).

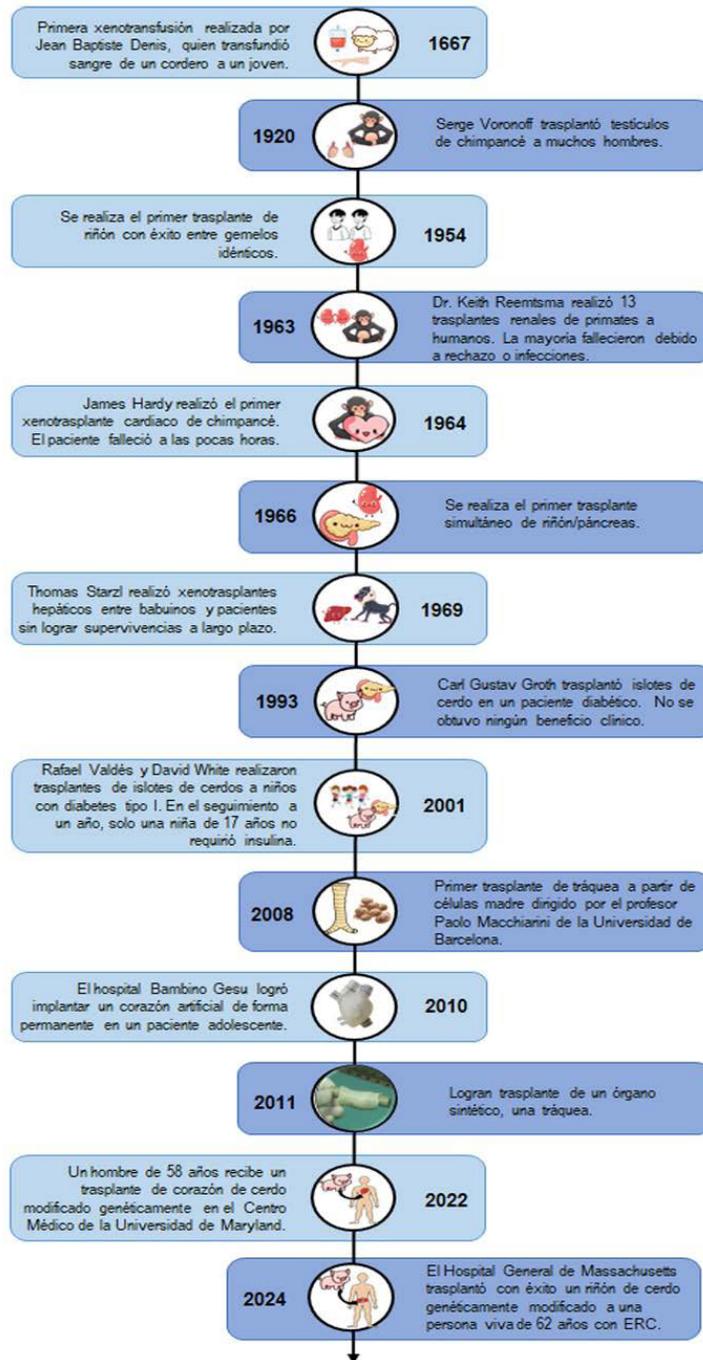


Figura 1. Historia de los trasplantes. Avances de los trasplantes a lo largo del tiempo. ERC: Enfermedad Renal Crónica
Fuente: Imagen propia

Dependiendo el tipo de la relación donante-receptor y el tipo de donador, existen distintos tipos de trasplantes. De acuerdo con la relación donante-receptor, los trasplantes se clasifican en autotrasplante o autólogo (del mismo individuo), iso-

trasplante (de un gemelo idéntico), alotrasplante o alogénico (misma especie, pero genéticamente distintos) y xenotrasplante (diferentes especies). De acuerdo al tipo de donación los podemos clasificar en la donación en vida, los cuales se realizan a partir de donantes vivos y son más habituales entre familiares compatibles con pacientes que necesitan un órgano, y la donación después de la muerte, a partir de donantes fallecidos, ya sea tras la muerte encefálica o cardiaca (Figura 2).

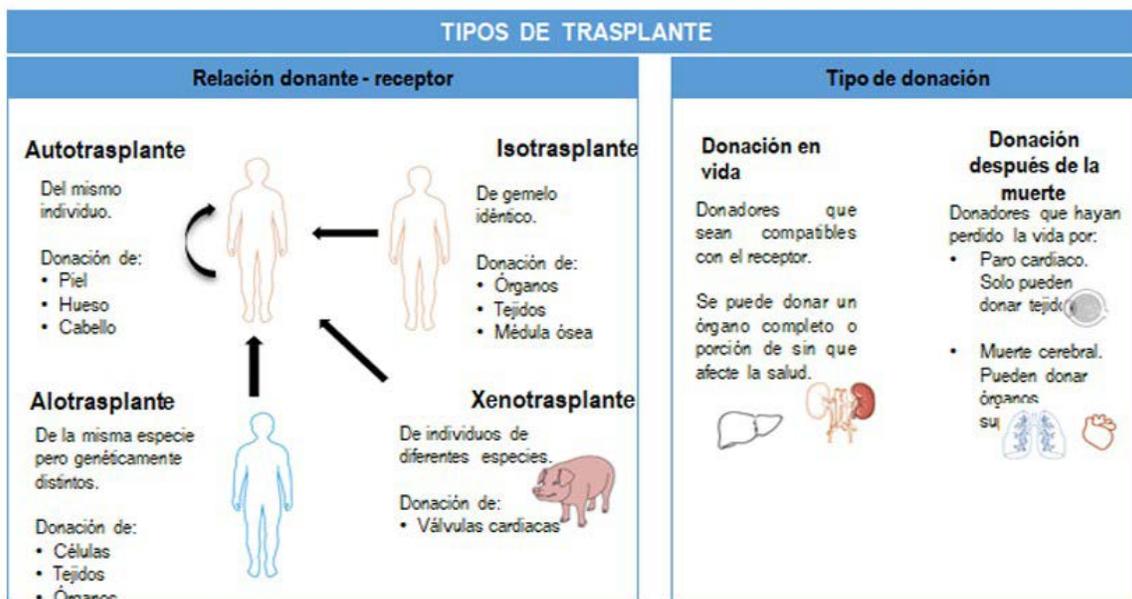


Figura 2. Tipos de trasplantes. Considerando la relación existente entre donante y receptor, así como el tipo de donación se pueden distinguir varios tipos de trasplantes

Fuente: Imagen propia

El gran reto de la compatibilidad

Una de las principales barreras en los trasplantes es el rechazo inmunológico. Para entenderlo podríamos preguntarnos: ¿qué es lo que acepta el cuerpo o no? El encargado de hacer esta distinción es el sistema inmunológico: nuestro sistema de defensa, ya que tiene la capacidad de distinguir entre lo que es propio y lo ajeno. De este modo, si los glóbulos blancos del sistema inmunológico detectan algo extraño intentan destruirlo. Esto constituye una gran importancia cuando tenemos una infección por parásitos, hongos, bacterias y virus. El problema es que estas defensas también se activan cuando un órgano, tejido o células procedentes de un donante se introducen en el cuerpo de un receptor, rechazándolo tal cual fuera un atacante. Sin embargo, esto no ocurre siempre; existe cierta tolerancia cuando el donante es más parecido al receptor.



En este parecido o semejanza intervienen distintas moléculas, denominadas antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés human leukocyte antigens). Los antígenos HLA se encuentran en la superficie de todas las células nucleadas del cuerpo y cada persona tiene un patrón único que determina su tipificación tisular. Los genes de HLA se heredan la mitad de la mamá y la otra mitad del papá por lo cual se observa variación, incluso entre hermanos. Dicha variación afecta significativamente el potencial de compatibilidad en el trasplante entre las personas. Los polimorfismos (variaciones) en los genes HLA se han estudiado ampliamente como predictores independientes del rechazo y la supervivencia del injerto trasplantado por la compatibilidad de estos antígenos. Sin embargo, el reto consiste en poder identificar cada variación y establecerla como compatible, ya que cada gen puede tener miles de variables. El rechazo puede ocurrir incluso en el caso de una alta compatibilidad HLA, de ahí la necesidad de buscar candidatos de donación perfectos. Incluso cuando existe una amplia compatibilidad, en la mayoría de los casos es necesario seguir tomando fármacos inmunosupresores.

Los genes CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) que actúan como antígenos de trasplante son los genes HLA clásicos. Los genes HLA de clase I clásicos (HLA-A, -B y -C) se expresan en la mayoría de las células somáticas del cuerpo. Los genes HLA de clase II clásicos (HLA-DR, -DQ, -DP) se expresan en células presentadoras de antígenos como las células B, las células T activadas, las células dendríticas, los macrófagos y las células epiteliales de la glándula tímica. La función principal es la distinción de lo propio de lo ajeno. Tanto las moléculas de clase I como las de clase II presentan péptidos cortos derivados de patógenos a las células T para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. Las moléculas HLA de clase I muestran péptidos que resultan de la degradación de proteínas citosólicas en la superficie celular, donde pueden ser reconocidos por las células T CD8+. Mientras que las moléculas de HLA de clase II presentan péptidos que resultan de la degradación de proteínas endocitadas a la superficie celular donde son reconocibles por las células T CD4+ (Tumer, 2023).

En la determinación de compatibilidad se analizan los genes HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP (tanto el donador como del receptor) que se transmiten a través de los haplotipos. Un haplotipo es un conjunto de variantes genéticas localizadas en la misma región de un cromosoma y tienden a heredarse juntas. Cada persona hereda un haplotipo HLA de cada uno de sus progenitores, lo que implica que contamos con dos réplicas del sistema HLA, una para cada cromosoma. Cuando los donadores son padres o hijos, siempre tendrán un haplotipo en común. Si dona un hermano(a) existe un 25% de probabilidad que compartan dos haplotipos, un 50%



de que compartan un haplotipo y 25% de que no compartan haplotipos. Cuando se comparten dos haplotipos, el riesgo inmunológico es muy reducido y el pronóstico es considerablemente más favorable, de ahí, la importancia de la tipificación.

HLA como herramienta para encontrar la compatibilidad

Alrededor de los años 70 del siglo pasado se comenzó a determinar la compatibilidad entre el donante y su receptor mediante la tipificación del HLA. Se utilizaron anticuerpos policlonales como reactivos de detección (serología). Con el desarrollo de la biología molecular se sustituyó paulatinamente la serología por el análisis del ADN mediante técnicas de PCR y secuenciación, así como otras tecnologías basadas en la citometría: como la citometría de fase sólida (Nordham 2021) (Tabla 1). Es importante considerar que mayor resolución en la tipificación es más útil, pero más costoso y no es accesible para todos. A pesar de que en la en los países de primer mundo es muy común utilizar alta resolución, existen otros países con limitaciones económicas que no tienen acceso a estas tecnologías. Sin embargo, en las convenciones aún se acepta baja resolución para trasplante de órgano sólido a diferencia de que la alta resolución es requisito obligatorio para trasplante de médula ósea. Por otro lado, la logística en algunos lugares es mejor y hay más presupuesto para realizar una mayor cantidad de trasplantes, como es el caso de la Unión Europea y Estados Unidos de América. En Latinoamérica existe más riesgo de requerir un segundo trasplante debido a un rechazo por la insuficiencia en la resolución.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio que se realizan para determinar el grado de compatibilidad entre los receptores y sus potenciales donante

Prueba	Método	Aplicabilidad
	Serología	Microlinfotoxicidad
		Se sustituyó por los métodos moleculares
Tipificación de antígenos HLA Clase I y Clase II	Biología molecular	<i>Tipificaciones HLA de baja resolución</i> PCR-SSP (cebadores específicos de secuencia)
		<i>Tipificaciones HLA de resolución intermedia</i> PCR-SSO (oligonucleótidos específicos de secuencia)
		<i>Tipificaciones HLA de alta resolución</i> STB (Tipificación basada en secuenciación de Sanger) NGS (Secuenciación de siguiente generación)
		Identifica grupos de antígenos HLA pero no diferencia entre alelos con diferencias sutiles
		Identifica grupo alélico con mayor especificidad que la baja resolución. Es útil en trasplante de órgano sólido y para estudios de enfermedades autoinmunes
		Determina el tipo HLA a nivel de alelo específico. Es esencial para trasplante de médula ósea y para estudios de asociación con enfermedades. A mayor resolución es mejor pronóstico y disminuye la terapia de inmunosupresión.



Determinación de anticuerpos anti-HLA	Nivel 1	Tamizaje de anticuerpos anti-HLA (determina presencia o ausencia)	Es poco útil en diagnóstico porque no es específico. Se utiliza en investigación para cribado poblacional.
	Nivel 2	Porcentaje de panel de anticuerpos reactivos (determina el %)	Refleja el porcentaje de los posibles donantes que serían incompatibles con el receptor. Es útil para listas de espera de donante fallecido.
	Nivel 3	Anticuerpos anti- HLA específicos Clase I y II (especificidad)	Determina específicamente contra cuál antígeno HLA están dirigidos los anticuerpos preexistentes en el receptor.
Pruebas cruzadas para trasplante (Evalúa si el suero del receptor contiene anticuerpos que puedan dañar el órgano/tejido del donador)		Citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)	Baja sensibilidad Prueba CDC positiva es una contraindicación absoluta para el trasplante
		Citometría de Flujo	Mayor sensibilidad que CDC Una citometría de flujo positiva y prueba cruzada mediante CDC negativa no contraindica el trasplante, pero sugiere hacer desensibilización y seguimiento postrasplante estrecho
		Prueba cruzada virtual	Muy sensible Se requiere conocer los anticuerpos anti-HLA donante específico presentes en el receptor y la tipificación HLA tanto de donante como de receptor
		FlowDSA-XM (citometría de fase sólida- Luminex)	Actualmente sólo está autorizada para fines de investigación y no para uso diagnóstico.

Fuente: propia

Tipificación HLA

Los antígenos HLA son identificados a partir del ADN obtenido de los leucocitos de los receptores y donadores. Existen tres categorías diferentes de métodos de tipificación molecular de HLA basados en ADN, de los cuales los que brindan una información equivalente a la de los serológicos se denominan “de baja resolución”. Mientras que los que ofrecen un mayor nivel de detalles y permiten agrupar los alelos que codifican solo aquellas moléculas HLA con el mismo sitio de unión al antígeno se conocen como “de alta resolución” (Geo, 2024; Chang, 2017).

1. Tipificación por PCR-SSP (del inglés *specific sequence primers*): esta técnica se basa en la amplificación selectiva de los genes HLA, utilizando pares de cebadores específicos de secuencia que apuntan y amplifican una secuencia de ADN particular, donde los cebadores de PCR están diseñados para unirse solo a un alelo o grupos de alelos HLA específicos. La confirmación de los alelos amplificados se realiza mediante la presencia o ausencia de amplificación de ADN por un par de cebadores en particular que se visualizan mediante electroforesis en gel de agarosa. Por lo tanto, la presencia de la amplificación corresponderá a la presencia del alelo o los alelos designados. Los conjuntos



de pares de cebadores disponibles comercialmente pueden definir un tipo HLA completo de un individuo (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP). Esta técnica proporciona resultados rápidos, lo que permite la tipificación de donantes fallecidos. Es útil en las tipificaciones HLA de baja resolución para trasplante de órgano sólido, principalmente de donantes renales (vivos o fallecidos) y sus receptores, así como en estudios familiares para el trasplante relacionado de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Sin embargo, una de sus desventajas es que esta técnica no es adecuada para probar una gran cantidad de muestras (Chang, 2017; Tumer, 2023).

2. Tipificación por PCR-SSO (del inglés *sequence-specific oligo nucleotides*): esta técnica se basa en la utilización de sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia, los cuales se hibridan de forma complementaria con el ADN humano previamente amplificado por PCR. Este método identifica polimorfismos de HLA utilizando sondas de oligonucleótidos en una matriz de fase sólida en productos de PCR de amplio alcance, específicos de exón y locus. Esta metodología es adecuada para analizar una gran cantidad de muestras en lotes. Sin embargo, una desventaja es que frecuentemente arroja resultados ambiguos en alta resolución a nivel alélico, lo que obliga a estimar la mayor probabilidad o a expresar todas las posibilidades, lo que se conoce como “resolución intermedia” (Chang, 2017; Tumer, 2023).
3. Tipificación basada en secuencias (SBT, del inglés *Sanger based typing*): esta técnica se realiza en la secuenciación del ADN basada en Sanger u otras plataformas, como la secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequencing*). Esta técnica considerada de alta resolución permite identificar el orden de las bases nitrogenadas dentro de la región del genoma en que están codificados los antígenos HLA. Por lo que es capaz de identificar la tipificación HLA a nivel alélico para receptores y donantes, por ejemplo, en trasplantes de células madre. Se considera el método de referencia en la tipificación HLA. Aunque podría considerarse una técnica costosa por el precio de los equipos, el costo por cada determinación es mínimo. Este sistema también supone un ahorro tiempo y dinero, ya que arroja desde un inicio resultados en alta resolución y hace innecesario emplear otros métodos (Chang, 2017; Tumer, 2023).



Pruebas de anticuerpos anti HLA

El seguimiento y caracterización inmunológica de los pacientes en lista de espera para trasplante de órgano sólido requiere la determinación en sangre de la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA, a fin de evitar, en lo posible, la ocurrencia de rechazo del órgano trasplantado. Actualmente, los ensayos con microesferas recubiertas, ya sea con antígenos purificados derivados de líneas celulares (nivel 1-2) o con un antígeno único recombinante (alta resolución), son el método más común para la identificación de anticuerpos anti-HLA. El análisis se realiza en una plataforma de citometría de flujo especializada (Tait, 2016).

Pruebas cruzadas para trasplante

Este estudio inmunológico consiste en enfrentar las células de un donante determinado con el suero del receptor para detectar la presencia de aloanticuerpos preformados contra ese donante. Estos anticuerpos pueden preformarse por transfusiones, trasplantes previos o embarazos, por lo que esta prueba es esencial para determinar la compatibilidad entre un donante y un receptor. Este ensayo se emplea previo al trasplante y las técnicas comúnmente utilizadas son por citotoxicidad, la citometría de flujo y la citometría de fase sólida-Luminex como pruebas cruzadas físicas. En la actualidad es cada vez más utilizada la prueba cruzada virtual, la cual nos da una predicción inicial de la compatibilidad entre donante y receptor.

Conclusión

Las estrategias de tipificación HLA, así como el abordaje del riesgo inmunológico para potenciar el éxito del trasplante, deberán basarse en la experiencia a nivel mundial, la terapia inmunosupresora personalizada y la habilidad técnica, así como la incorporación de tecnologías cada vez más modernas que permitan una mayor precisión y eficacia para determinar la compatibilidad entre el donante y receptor que será sometido al trasplante.

Conflicto de intereses

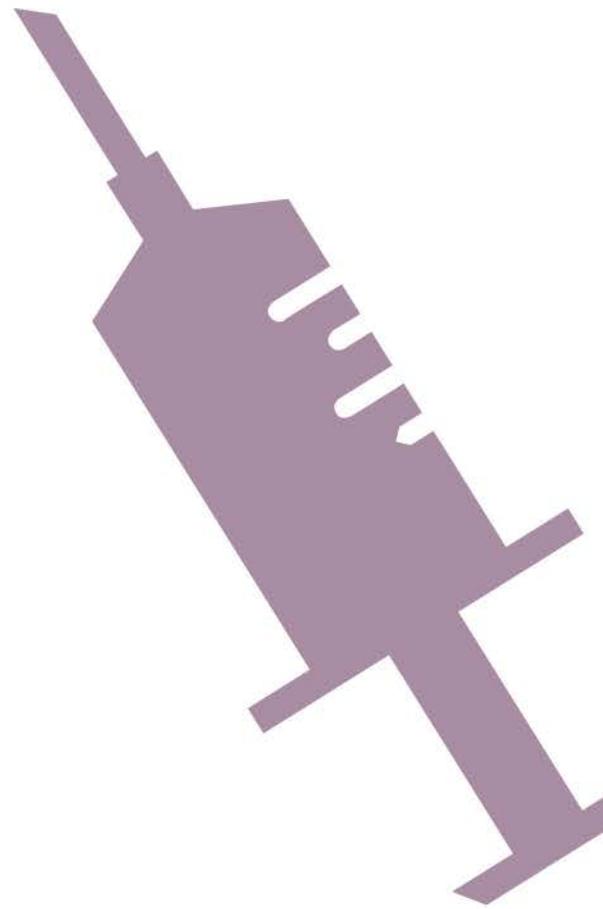
Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Referencias

Centro de Trasplantes y Órganos y Tejidos del Estado de Jalisco. (2024). *Centro de Trasplantes de Órganos y Tejidos de Jalisco*. <https://cetrajal.jalisco.gob.mx/inicio>



- Centro Nacional de Trasplantes. (2025). *Estadísticas sobre donación y trasplantes. Gobierno de México*. Recuperado de <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060?idiom=es>
- Chang Monteagudo, A. (2017). Nuevas estrategias de tipificación HLA para potenciar los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en Cuba. *Revista Cubana De Hematología, Inmunología Y Hemoterapia*, 33(4). Recuperado a partir de <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/578>
- Chang, L., Li, L., Han, Y., Cheng, H., & Yang, L. (2025). Organoids in Haematologic Research: Advances and Future Directions. *Cell proliferation*, 58(6), e13806. <https://doi.org/10.1111/cpr.13806>
- Geo, J. A., Ameen, R., Al Shemmari, S., & Thomas, J. (2024). Advancements in HLA Typing Techniques and Their Impact on Transplantation Medicine. *Medical Principles and Practice*, 33(3), 215–231. <https://doi.org/10.1159/000538176>
- Nordham, K. D., & Ninokawa, S. (2021). The history of organ transplantation. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 35(1), 124–128. <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1985889>
- Secretaria de Salud - Organización Nacional de Trasplantes. (s.f.). *Estado actual de Receptores, Donación y Trasplantes en México ANUAL 2024*. Consultado el 12 de febrero de 2025. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/967152/ESTADISTICAS_ANUAL_2024.pdf
- Statista. (s.f.). *Distribución del número de trasplantes de órganos realizados a nivel mundial en 2023, por tipo*. Consultado el <https://es.statista.com/estadisticas/597513/numero-de-trasplantes-de-organos-realizados-a-nivel-mundial-por-tipo>
- Tait B. D. (2016). Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients - Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. *Frontiers in immunology*, 7, 570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00570>
- Tumer, G., Simpson, B., & Roberts, T.K. (2023). *Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC)*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538218/>



Suplementos dietéticos con actividad ergogénica y sus efectos en personas con diabetes, obesidad e hipertensión

Dietary supplements with ergogenic activity and their effects on people with diabetes, obesity and hypertension

David Alejandro Curiel-Pedraza¹, Edgar Rubén Mendieta-Condado², Elda Cristina Villaseñor-Tapia¹, Alejandro Arturo Canales-Aguirre¹ y Ana Laura Márquez-Aguirre^{1*}

¹ Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. Guadalajara, Jalisco, México.

² Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Jalisco, O.P.D. Servicios de Salud Jalisco, México.

*Autor de correspondencia: Ana Laura Márquez Aguirre, amarquez@ciatej.mx

Palabras clave:

ayudas ergogénicas, ejercicio, suplementos dietéticos

Keywords:

ergogenic aids, exercise, dietary supplements

Resumen

Los suplementos con efectos ergogénicos se utilizan para aumentar el rendimiento físico y acelerar la recuperación después del ejercicio. Su uso se encuentra ampliamente extendido entre los deportistas; sin embargo, también se han popularizado en personas con una mala alimentación, un estilo de vida sedentario, u otros factores de riesgo cardio metabólico. Aunque la mayoría de los suplementos son seguros, el consumo no supervisado de algunos de ellos podría representar un riesgo para la salud, principalmente en personas con diabetes, obesidad e hipertensión. En este trabajo se revisarán las principales ayudas ergogénicas y sus recomendaciones de uso o de restricción en estas poblaciones.

Abstract

Supplements with ergogenic effects are used to increase physical performance and accelerate recovery after exercise. Their use is widespread among athletes; however, they have also become popular among people with poor nutrition, a sedentary lifestyle, or other cardiometabolic risk factors. Although most supplements are safe, unsupervised use of some could pose a health risk, particularly in people with diabetes, obesity, and hypertension. This article will review the main ergogenic aids and their recommendations for use or restriction in these populations.

Recibido: 21 de marzo 2025

Revisado: 29 de abril 2025

Aceptado: 29 de mayo 2025

Publicado: 21 de enero 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

Un ergogénico se define como aquella práctica, técnica de entrenamiento, dispositivo, ingrediente nutricional, compuesto farmacológico o apoyo psicológico que contribuye o favorece la realización o producción de un trabajo (Kerksick, 2018). Su uso está orientado para diversos fines, como aumentar el rendimiento de los atletas, acelerar su recuperación, mejorar la capacidad muscular, así como reducir y prevenir lesiones y fatiga muscular (Gunes-Bayir, 2023).

Los ergogénicos pueden clasificarse en: 1) Mecánicos, como las prótesis y fajas de entrenamiento, 2) Psicológicos, como el *coaching* deportivo o técnicas de hipnosis, 3) Fisiológicos, como el uso de oxígeno o el entrenamiento en altura, 4) Farmacológicos, en el que se emplea el uso de esteroides anabólicos y cuyo uso está regulado por la Agencia Mundial Antidopaje (WADA, por sus siglas en inglés) y 5) Dietéticos o nutricionales, que son comercializados como suplementos deportivos, y entre los que se encuentran más comúnmente la suplementación con proteína o creatina (Figura 1).



Figura 1. Tipos de ergogénicos. Los ergogénicos pueden clasificarse en nutricionales, farmacológicos, fisiológicos, mecánicos y psicológicos

Fuente: Imagen propia

Suplementos dietéticos con efectos ergogénicos

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) define un “suplemento dietético” como un producto destinado a complementar la dieta y que contiene uno o más “ingredientes dietéticos”. Estos productos pueden incluir vitaminas (como A, C, D), minerales (como calcio, magnesio, zinc), hierbas u otros



productos botánicos (como jengibre), aminoácidos (como triptófano, glutamina), así como otras sustancias como enzimas (como la coenzima Q10), extractos, metabolitos o concentrados de dichos compuestos. Estos suplementos están disponibles en diversas presentaciones, como tabletas, cápsulas, cápsulas blandas, cápsulas de gel, líquidos o polvos, pero una característica importante es que deberán administrarse por vía oral. La comercialización o promoción para uso por otras vías como las sublingual, intranasal, transdérmica o inyectable están prohibidas (Kerksick, 2018).

Actualmente, el uso de suplementos dietéticos en el deporte está muy extendido ya que existe un gran interés en la contribución de la nutrición a la optimización del entrenamiento y el rendimiento deportivo. Sin embargo, se tiene que tomar en cuenta que muchos de los productos dietéticos utilizados por los atletas no aportan suficiente evidencia científica sobre su eficacia para mejorar el rendimiento físico, ni sobre su especificidad de acción y seguridad, por lo que no podrían ser considerados como ergogénicos (Porrini, 2016).

En los últimos años, diversos estudios clínicos han sido desarrollados para demostrar los efectos ergogénicos de algunos de los suplementos mayormente utilizados, como la creatina o la suplementación con proteína de suero de leche (Wu, 2022, Morton 2018). Estas “ayudas ergogénicas” se dirigen principalmente a mejorar el rendimiento (ya sea afectando el metabolismo energético o mediante un efecto sobre el sistema nervioso central), a aumentar la masa muscular o magra mediante la estimulación de la síntesis de proteínas y a reducir el contenido de grasa corporal (Gunes-Bayir, 2023).

De acuerdo con esto, los suplementos deportivos con efecto ergogénico podrían clasificarse en dos categorías: 1) suplementos utilizados para mejorar el rendimiento y 2) suplementos destinados para aumentar la masa muscular (Tabla 1).



Tabla 1. Beneficios y riesgos de los suplementos deportivos más utilizados y sus efectos ergogénicos

Efecto ergogénico	Suplemento	Descripción	Dosis empleadas	Beneficios	Riesgos	Referencias
	Cafeína	Es un alcaloide, parte de la familia metilxantinas, que se consideran estimulantes del sistema nervioso central	3 a 6 mg / kg de peso y suele consumirse una hora antes del ejercicio. Se recomienda no exceder de 400 mg al día	Reduce el dolor percibido a la vez que mejora la concentración y el estado de alerta	Ansiedad, insomnio e irritabilidad. En altas dosis puede ocasionar alteraciones de la frecuencia cardíaca	Antonio, 2024; Guest, 2021; Surma, 2023
	β-alanina	Es un aminoácido no esencial que al combinarse con el aminoácido histidina, eleva la carnitina intramuscular, que actúa como amortiguador en los músculos esqueléticos y retrasa la fatiga durante el ejercicio de alta intensidad al neutralizar las iones de hidrógeno	2 a 6 g por día en dosis divididas para minimizar la parestesia	Mejoras significativas en el rendimiento en actividades de 1 a 4 minutos de duración	Parestesia (sensación de hormigueo en la piel)	Antonio, 2024; Hobson 2012; Hoffman, 2012
Mejoran rendimiento	Potenciadores del óxido nítrico	Los nitratos son compuestos bioactivos que producen óxido nítrico en el cuerpo. Citrulina malato: es una combinación de citrulina, un aminoácido no esencial, y malato, que es un compuesto derivado del ácido málico involucrado en la producción de energía celular.	500 miligramos, tomados de 2 a 3 horas antes del ejercicio. 6 a 8 g al día antes de entrenar	Mejoran el rendimiento aeróbico al aumentar el aporte de oxígeno a los músculos, mejorar la resistencia y reducir el gasto de oxígeno durante el ejercicio.	Problemas gastrointestinales, mareos, dolor de cabeza y en algunos casos hipotensión	Alsharif, 2023; Antonio, 2024; Gough, 2021
	Carnitina	Es una molécula que se obtiene a partir de dos aminoácidos esenciales, la lisina y la metionina. Las dos formas principales de carnitina en los suplementos dietéticos son L-carnitina y acetil-L-carnitina.	500-2000 mg al día antes de entrenar	Mejora el rendimiento físico y promueve la pérdida de tejido adiposo mediante la degradación de lípidos.	Altas cantidades pueden causar debilidad muscular en personas con enfermedad renal crónica.	Caballero-García 2023; Fielding, 2018



Incrementan masa muscular	Creatina	Es un ácido orgánico nitrogenado que se encuentra naturalmente en los músculos y células nerviosas de algunos organismos vivos. Se emplea como suplemento dietético.	3 a 5 g al día Se recomienda consumir con una bebida glucosada antes de entrenar	Mejora la masa muscular esquelética, la fuerza/potencia y la resistencia muscular.	Antonio, 2024; Clarke, 2024; Hall, 2021
	Proteína	Son nutrientes esenciales y las unidades básicas de los tejidos en el cuerpo. Los suplementos a base de proteína pueden ser de origen animal (suero de leche, caseína, albúmina) o vegetal (soya, chícharo).	Varía dependiendo de los objetivos. 1.2 a 2.2 g/kg de peso para atletas. Se recomienda tomar después de entrenar.	Favorece la reparación, el crecimiento y la recuperación muscular, especialmente después del entrenamiento de resistencia.	Antonio, 2024; Lonnie, M. 2018; Vasconcelos, 2021; Devries, 2015
	AAEs (aminoácidos esenciales)	Son aminoácidos que contribuyen al metabolismo energético durante el ejercicio como fuentes de energía. En esta categoría se incluyen los BCAAs (aminoácidos de cadena ramificada)	5 g antes y después de entrenar	Promueve la síntesis de proteínas musculares	Ferrando, 2023; Shimomura, 2004
	HMB (hidroximetilbutirato)	Es un metabolito de la leucina, un aminoácido relacionado con muchos procesos del sistema muscular.	3 g al día durante el transcurso del día, se recomienda 1 g cada 8 horas	Promueve la síntesis de proteínas musculares	Rathmacher, 2025; Kaczka, 2019



Suplementos para mejorar el rendimiento físico

Cafeína

Se encuentra de forma natural en alimentos y bebidas como el café, el chocolate y las hojas de té. Se añade con frecuencia a las bebidas (bebidas energéticas) y se puede consumir en cápsulas (cafeína anhidra). En el deporte, la cafeína se consume principalmente en los preentrenamientos y en las bebidas energéticas. Se considera la ayuda ergogénica más utilizada y mejor investigada. Los atletas suelen consumirla para aumentar el rendimiento, la concentración mental y la energía percibida (Antonio, 2024, Guest, 2021).

Se ha demostrado que su consumo aumenta el estado de alerta, reduce la fatiga y aumenta el desempeño físico en deportes de alta exigencia como el levantamiento de pesas, carrera o entrenamiento balístico, además mejora el enfoque y ofrece un efecto antioxidante significativo cuando se consume de manera periódica (Surma, 2023).

La cafeína ejerce sus efectos a través de múltiples mecanismos: el antagonismo de los receptores de adenosina, la inhibición de las fosfodiesterasas y la movilización de las reservas intracelulares de calcio (Antonio, 2024, Tarnopolsky, 2008).

β -alanina

Es un aminoácido no esencial que, al combinarse con el aminoácido histidina, eleva la carnosina intramuscular, que actúa como amortiguador en los músculos esqueléticos y retrasa la fatiga durante el ejercicio de alta intensidad al neutralizar los iones de hidrógeno (Antonio, 2024). Al ser un precursor de la carnosina (un dipéptido formado por β -alanina e histidina) amortigua la acidosis muscular que se produce durante el metabolismo anaerobio de glucosa (Hobson, 2012). En consecuencia, la suplementación con β -alanina reduce la fatiga del ejercicio de alta intensidad. Se ha demostrado que la suplementación con β -alanina eleva significativamente los niveles de carnosina en las fibras musculares humanas de tipo I y II del vasto lateral, así como en el tibial anterior, el sóleo y el gastrocnemio. Adicionalmente, un aumento en los niveles de carnosina, mejorará la sensibilidad al calcio intracelular, potenciando la contracción muscular (Hoffman, 2012).

Potenciadores del óxido nítrico

Los nitratos son compuestos bioactivos que producen óxido nítrico (ON) en el cuerpo. Los nitratos dietéticos naturales se encuentran principalmente en el jugo de remolacha, el extracto de granada y las verduras de hoja verde (Alsharif, 2023). Actualmente existen de manera comercial otros productos potenciadores del ON, como la citrulina



malato, el cual posee efectos sobre la resistencia como en el rendimiento en ejercicio de alta intensidad y la recuperación del rendimiento muscular (Gough, 2021).

Recientemente, la suplementación con nitratos se ha popularizado entre los atletas de resistencia ya que son vasodilatadores, aumentando el oxígeno a través del flujo sanguíneo a los músculos. Por lo que se cree que esta acción mejora la función muscular, especialmente durante el ejercicio aeróbico, cuando el uso de oxígeno es mayor (Alsharif, 2023, Antonio, 2024).

Carnitina

La carnitina o también denominada L-carnitina se produce en el cuerpo humano a partir de los aminoácidos lisina y metionina. Es una molécula esencial en el metabolismo energético celular debido a la acilación de su grupo β -hidroxilo. El complejo carnitina-acil-CoA es reconocido por los transportadores asociados a la membrana interna mitocondrial, que entregan ácidos grasos de cadena larga a la matriz mitocondrial, donde se someten a una β -oxidación (Caballero-García, 2023).

Dado su papel fundamental en la oxidación de ácidos grasos y el metabolismo energético, la L-carnitina se ha investigado como ayuda ergogénica para mejorar la capacidad de ejercicio en la población atlética sana. Las investigaciones indican efectos beneficiosos sobre el rendimiento físico agudo, como un mayor consumo máximo de oxígeno y una mayor potencia. Mientras que estudios en adultos mayores demostraron que la ingesta de L-carnitina puede conducir a un aumento de la masa muscular, acompañado de una disminución del peso corporal y una reducción de la fatiga física y mental (Fielding, 2018).

Suplementos para aumentar la masa muscular

Creatina

Es un ácido orgánico nitrogenado y uno de los suplementos nutricionales ergogénicos más populares para los atletas. Diversos estudios demuestran que la suplementación con creatina mejora la masa muscular esquelética, la fuerza/potencia y la resistencia muscular. La creatina aumenta las reservas de fosfocreatina en el músculo esquelético, mejorando así la producción de ATP durante ejercicios de alta intensidad como el sprint y el levantamiento de pesas (Antonio, 2024).

Adicionalmente, se ha reportado que la creatina es capaz de incrementar el número de receptores GLUT 4 en músculo, los cuales son necesarios para el transporte de glucosa dentro del tejido muscular, donde se encarga de ayudar en la regeneración de ATP a través de la fosfocreatina y, por lo tanto, la energía necesaria para la con-



tracción muscular se conservará por más tiempo, induciendo así la capacidad para mantener un ritmo de trabajo muscular por mayor tiempo o elevando la capacidad de carga (Derave, 2003, Hall, 2021).

La creatina no solo puede mejorar el rendimiento físico, sino que también puede desempeñar un papel en la prevención y/o reducción de la gravedad de las lesiones, mejorando la rehabilitación de las lesiones. Además, los investigadores han identificado una serie de posibles usos clínicos beneficiosos de la suplementación con creatina. Estos estudios muestran que la suplementación a corto y largo plazo (hasta 30 g/día durante 5 años) es segura y bien tolerada en individuos sanos y en una serie de poblaciones de pacientes que van desde bebés hasta ancianos (Kreider, 2017).

El uso de suplementos de creatina en sujetos sanos por tiempos prolongados es seguro para la salud y no hay evidencias de que produzca daño renal crónico. Los reportes de nefrotoxicidad son muy escasos en individuos sanos. Sin embargo, no se recomienda utilizarlos en sujetos con nefropatías crónicas o que ingieren drogas nefrotóxicas al no existir evidencia suficiente de su seguridad en estos pacientes (Vega, 2019).

Proteína

Los suplementos a base de proteínas son muy populares debido a que ofrecen numerosos beneficios a deportistas y personas que buscan mejorar su masa muscular, fuerza y recuperación (Antonio, 2024).

La dosis óptima de proteína varía según factores individuales como el peso corporal, la intensidad del entrenamiento y la ingesta total de proteínas. Las pautas generales sugieren que los atletas deben consumir entre 1.2 y 2.2 g de proteína por kilogramo de peso corporal al día para favorecer el crecimiento y la reparación muscular (Antonio 2024, Vasconcelos, 2021). Mientras que para desarrollar masa muscular y mantenerla a través de un balance positivo de proteínas musculares, una ingesta diaria total de proteínas en el rango de 1.4 a 2.0 g de proteína/kg de peso corporal/día (g/kg/d) es suficiente para la mayoría de las personas que hacen ejercicio (Jäger, 2017).

A pesar de la amplia difusión del documento de posición de la ISSN (Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva) de 2017 (Jäger, 2017) y de numerosas revisiones y metaanálisis sobre los suplementos a base de proteína (Morton 2018), persisten preguntas y conceptos erróneos con respecto a su ingesta. Uno de los conceptos erróneos más comunes es que las proteínas son perjudiciales para los riñones. Sin embargo, los atletas o las poblaciones que hacen ejercicio comúnmente consumen cantidades mayores de proteína en la dieta, y no hay evidencia de que esta población tenga un mayor riesgo de enfermedad renal (Antonio, 2024).



En el mercado existen diferentes formulaciones dependiendo de la fuente de proteína. Por ejemplo, entre los suplementos a base de proteínas de origen animal, se encuentra la proteína de suero de leche (Whey protein), con diferentes presentaciones de acuerdo con su composición en carbohidratos, habiendo presentaciones bajas en azúcar (Low-carb) o sin azúcar (Zero-carb). Otros suplementos de proteína de origen animal como la caseína o la albúmina de huevo también destacan por su alto valor biológico y excelente perfil de aminoácidos, siendo todas ellas ideales para el desarrollo muscular y la recuperación. Por otro lado, los suplementos a base de proteínas vegetales, como las de soya o chícharo, ofrecen alternativas aptas para veganos, ya que son formulaciones hipoalergénicas y presentan algunos beneficios como el ser altos en fibra o ácidos grasos esenciales. Sin embargo, requieren combinarse con otros suplementos como los basados en aminoácidos esenciales para lograr un perfil nutricional completo. En el mercado, también se pueden encontrar otros suplementos especializados, los cuales se caracterizan por tener elementos adicionales como el colágeno hidrolizado, enfocado en la salud articular y de la piel, o las proteínas hidrolizadas, que facilitan una absorción rápida y son útiles en casos de digestión sensible. Por lo que la elección adecuada del suplemento proteico dependerá de los objetivos individuales, preferencias dietéticas y posibles restricciones alimentarias (Lonnie, 2018).

Finalmente, también es importante considerar la calidad de la proteína para la ganancia y el mantenimiento de la masa muscular que depende de su digestibilidad, del perfil de aminoácidos y la disponibilidad de aminoácidos para apoyar la función metabólica. La proteína de suero de leche es una de las proteínas de mayor calidad debido a su contenido en aminoácidos (alto contenido en aminoácidos esenciales, de cadena ramificada y leucina) y su rápida digestibilidad. Por lo que el consumo de proteína de suero tiene una gran capacidad para estimular la síntesis de proteínas musculares (Devries, 2015).

Aminoácidos esenciales

Los aminoácidos “esenciales” para la dieta (AAEs) – histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina – se llaman “esenciales” porque no pueden ser producidos endógenamente y, por lo tanto, deben ser consumidos para la supervivencia humana. De manera comercial, existen suplementos deportivos se conocen como BCAAs (aminoácidos de cadena ramificada) ya que contienen en mayor medida una composición rica en valina, leucina e isoleucina. Algunas evidencias sostienen que mejoran el rendimiento de diversas formas, por ejemplo, aumentando la secreción de hormonas anabólicas o redirigiendo el tipo



de combustible durante el ejercicio, lo que conduce a la prevención de los efectos del sobre entrenamiento (Shimomura, 2004).

La magnitud del aumento en la síntesis de proteína muscular tras el consumo de AAEs depende de la cantidad ingerida. En reposo, se ha informado que una dosis oral de AEEs tan pequeña como 1.5 g estimula la síntesis, mientras que se cree que la dosis máxima efectiva (después de la cual no se logra una mayor estimulación de la síntesis de proteína en una sola dosis) es de 15 a 18 gramos de AAEs. Otro punto importante en el consumo de estos suplementos es el tiempo, ya que se ha observado que consumirlo antes de entrenar aumentará su disponibilidad. Finalmente, en ausencia de estímulos de ejercicio, la administración de AAEs en poblaciones resistentes anabólicamente, como el envejecimiento y patologías clínicas, ha demostrado ser eficaz en la restauración de la fuerza y el rendimiento funcional (Ferrando, 2023)

Hidroxi metilbutirato (HMB)

Es un metabolito de la leucina, uno de los tres aminoácidos de cadena ramificada. El HMB desempeña múltiples funciones en el cuerpo humano, de las cuales las más importantes son el metabolismo de las proteínas, la actividad de la insulina y la hipertrofia del músculo esquelético.

El HMB es un metabolito de la leucina, un aminoácido producido de forma natural tanto en humanos como en otros animales. Se ha utilizado ampliamente como suplemento dietético para atletas y personas físicamente activas. Se han estudiado dos formas: el HMB cálcico (HMB-Ca) y una forma de ácido libre de HMB (HMB-FA). Los datos disponibles sobre seguridad y toxicidad sugieren que el consumo crónico de HMB-Ca y HMB-FA es seguro para la suplementación oral de HMB en humanos hasta al menos un año. El HMB puede ayudar a reducir el daño muscular y promover la recuperación muscular, lo que a su vez promueve el crecimiento y la reparación muscular. El principal mecanismo de acción parece ser su doble mecanismo: mejora la síntesis de proteínas musculares y suprime su degradación (Rathmacher, 2025).

Sus efectos ergogénicos están relacionados con la mejora de la integridad del sarcolema, la inhibición de la degradación de proteínas (vía de la ubiquitina), la disminución de la apoptosis celular, el aumento de la síntesis de proteínas (vía mTOR), la estimulación del eje hormona de crecimiento / factor de crecimiento similar a la insulina-1 (GH / IGF-1) y la mejora de la proliferación y diferenciación de células madre musculares (Kaczka, 2019).



Efecto de suplementos ergogénicos en personas con diabetes, obesidad e hipertensión

A nivel mundial, la alta incidencia de enfermedades crónico-degenerativas, como la hipertensión, obesidad y diabetes, encabezan la lista de prioridades dentro de la salud pública, debido a los costos en la atención dentro de los sistemas de salud. Se ha demostrado que la combinación de una buena alimentación con la actividad física reduce los factores de riesgo cardio metabólicos. Ergogénicos como la proteína, creatina, y aminoácidos pueden ayudar a mantener la masa muscular y mejorar el rendimiento físico. Si bien, la mayoría de los suplementos dietéticos utilizados como ergogénicos son seguros, el consumo excesivo o periódico de estos productos podría llegar a ocasionar algunas complicaciones en usuarios que padecen enfermedades como la diabetes o la hipertensión. Por lo que su uso deberá ser supervisado por profesionales de salud, y de acuerdo con su condición establecer los suplementos dietéticos que pueden estar permitidos o restringidos (Tabla 2).

Tabla 2. Suplementos dietéticos permitidos o restringidos en personas con diabetes, obesidad o hipertensión

Condición	Suplementos permitidos								Suplementos restringidos	Referencias
	Cafeína	β-alanina	Potenciadores del ON	Carnitina	Creatina	Proteína	AAEs	HMB		
Diabetes tipo 2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Fórmulas ricas en carbohidratos	Lewgood, 2021
Obesidad	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Fórmulas ricas en carbohidratos	Cheah, 2023; Fappi, 2020
Hipertensión	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	Cafeína Potenciadores del óxido nítrico	Surma, 2023

ON: óxido nítrico, AAEs: aminoácidos esenciales, HMB: hidroximetilbutirato

Efecto de suplementos ergogénicos en personas con diabetes

El principal objetivo del uso de ergogénicos en diabetes es mejorar la actividad física mientras se mantienen bajo los niveles de azúcar en el cuerpo y prevenir a largo plazo complicaciones relacionadas con la enfermedad. Debido a que el músculo es el principal órgano encargado de captar la glucosa en sangre, mantenerlo fuerte y activo es una forma indirecta pero poderosa forma de mejorar el control glucémico. El paciente con diabetes se ve beneficiado tanto del ejercicio aeróbico como los ejercicios de resistencia, ya que incrementa la densidad mitocondrial, la sensibilidad



a la insulina, las enzimas oxidativas mitocondriales, así como el cumplimiento y la reactividad de los vasos sanguíneos, además de mejorar la función pulmonar, la función inmunitaria y el gasto cardíaco. En las personas con diabetes de tipo 2, el entrenamiento regular reduce la A1C (prueba de hemoglobina glicosilada), los triglicéridos, la presión arterial y la resistencia a la insulina. Mientras que los ejercicios de resistencia con peso adicional previenen la sarcopenia (disminución de masa muscular) (Hannon, 2020).

En los adultos mayores con diabetes tipo 2, las necesidades de proteína suelen ser más altas que en la población general. Para estos pacientes, se recomienda consumir al menos 1.0 a 1.2 g de proteína por kg de peso corporal al día, o incluso más, especialmente si el nivel de actividad física es bajo (Lewgood, 2021). Sin embargo, alcanzar este nivel de consumo proteico únicamente con los alimentos puede ser complicado, por ello el uso de suplementos dietéticos a base de proteína facilita alcanzar los niveles requeridos por cada persona. Por lo tanto, la proteína constituye un suplemento esencial en el sentido de que preserva e incrementa la masa muscular, mejora la sensibilidad a la insulina, aumenta el gasto calórico y ayuda al control del peso. Por otro lado, la creatina es un suplemento que también podría ser útil en adultos mayores con diabetes tipo 2, ya que favorece el aumento de masa muscular y la reducción de grasa corporal, mejora la captación de glucosa en el músculo, y puede potenciar los efectos del ejercicio físico sobre la salud metabólica (Solis, 2021).

Para estos pacientes la dosis recomendada es de 5 g/día de creatina con rutinas de ejercicio regular; sin embargo, vale la pena mencionar que la absorción de creatina depende de su consumo con bebidas glucosadas, ya que ambas moléculas son co-transportadas al intestino, con lo cual su uso en diabéticos tipo 2 debe ser vigilado de manera continua (Massimino, E., 2023, Antonio 2024). En el caso de los BCAAs, los cuales estimulan directamente la síntesis de proteína muscular y la secreción de insulina, dos procesos fundamentales en el manejo de la diabetes, existe controversia sobre su uso y efectividad especialmente de manera prolongada en personas con diabetes, por lo que se recomienda precaución y supervisión profesional (Tanasse, 2023).

Suplementos ergogénicos en pacientes con obesidad

En el manejo de la obesidad, las dietas altas en proteína y bajas en carbohidratos han mostrado ser eficaces para reducir el tejido adiposo. La restricción de carbohidratos promueve una rápida reducción de peso, en parte por la pérdida de agua asociada al descenso de glucógeno, y posteriormente por la movilización de los depósitos grasos. Al mismo tiempo, el aumento en la ingesta de proteínas ayuda a preservar



la masa muscular durante la pérdida de peso, mantiene el gasto energético basal y tiene un efecto termogénico superior, lo que potencia el déficit calórico. Las dietas ricas en proteína pueden mejorar parámetros metabólicos como la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el perfil lipídico, especialmente en pacientes con síndrome metabólico. Dentro de las proteínas más recomendadas se encuentran las de origen de suero de leche y caseína, ya que su absorción suele ser superior y contienen un mayor número de aminoácidos esenciales (Cheah, 2023).

La relación entre la ingesta de proteínas y la salud cardio metabólica es compleja y está influenciada por cambios concomitantes en el peso corporal y la composición general de la dieta. Aunque una dieta alta en proteínas, baja en carbohidratos y de energía reducida puede tener efectos beneficiosos en el peso corporal y en la glucosa plasmática, la ingesta habitual alta en proteínas, sin una restricción marcada de carbohidratos y energía, se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardio metabólicas, presumiblemente mediado por los cambios en el ambiente hormonal después de la ingesta alta en proteínas (Fappi, 2020).

Suplementos ergogénicos en personas con hipertensión

Las estrategias nutricionales, incluida la ingesta de proteínas, desempeñan un papel crucial en la rehabilitación cardiovascular al apoyar la salud y la recuperación en general (Houston M. 2014). Estudios observacionales y epidemiológicos demuestran una asociación consistente entre una alta ingesta de proteínas y una reducción en la presión arterial (Prokopidis, 2025). Una investigación reciente muestra que la suplementación por 12 semanas con 30 g de aislado de proteína (animal) en pacientes con insuficiencia cardíaca aumentaron la masa muscular esquelética y redujeron la grasa corporal (Pellegrini, 2025).

Al igual que la suplementación con creatina, donde se ha observado que tuvo efectos favorables en varios índices de la función vascular en adultos mayores (Clarke, 2024) y en la suplementación con L-Carnitina donde existen evidencias de que la arritmia y la disnea podrían mejorar (Askarpour, 2019).

Por otra parte, en un estudio con suplementación citrulina malato no se encontraron cambios significativos en la caída nocturna de la presión arterial posterior al ejercicio tras una sola dosis de suplementación. Pero si se observó una notable reducción en la presión arterial diastólica durante el periodo de vigilia y en el promedio del periodo de monitoreo de 24 horas (Domingues, 2024).

Finalmente, es importante señalar que el consumo de cafeína a niveles de hasta 600 mg/día causas efectos en su mayoría leves, transitorios y reversibles, sin efectos adversos duraderos, e incluso algunos autores resaltan efectos beneficiosos en



condiciones cardiovasculares (Turnbull, 2017). Pese a ello, los estimulantes están contraindicados en pacientes hipertensos por sus efectos en la presión arterial sistémica (Rasmussen, 2012). Por ejemplo, el uso de cafeína en individuos con comorbilidades cardíacas e hipertensión se ha relacionado con un mayor el riesgo de taquicardia, ansiedad o incluso provocar arritmias (Surma, 2023).

Conclusiones

El empleo de suplementos dietéticos con actividad ergogénica se ha extendido no solo entre los atletas y deportistas, sino también entre personas ajenas al deporte, o incluso por aquellas que padecen alguna enfermedad crónica. Esta práctica es favorecida por que dichos productos no se consideran medicamentos y, por lo tanto, no se encuentran sujetos a las normativas de seguridad que garanticen su inocuidad. Sin embargo, existe una tendencia creciente del abuso ó uso descontrolado de varios de estos suplementos por grupos de personas a los cuales sus efectos reales podrían estar mal interpretados/documentados. Por ejemplo, el consumo de suplementos destinados a la mejorar el rendimiento físico o a la ganancia de masa muscular pueden prevenir o revertir la pérdida de músculo en pacientes con diabetes; sin embargo, las formulaciones con alto contenido en carbohidratos pueden empeorar la hiperglucemia y ser un factor nocivo en la dieta. Así mismo, podría considerarse con el uso excesivo de cafeína o productos potenciadores del ácido nítrico pueden ser perjudiciales en pacientes con hipertensión. Aunque no son medicamentos, la suplementación en personas con enfermedades crónico-degenerativas podría regularse para garantizar que se priorice la salud del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Referencias

- Alsharif, N. S., Clifford, T., Alhebshi, A., Rowland, S. N., & Bailey, S. J. (2023). Effects of Dietary Nitrate Supplementation on Performance during Single and Repeated Bouts of Short-Duration High-Intensity Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Antioxidants*, *12*(6), 1194. <https://doi.org/10.3390/antiox12061194>
- Antonio, J., Pereira, F., Curtis, J., Rojas, J., & Evans, C. (2024). The Top 5 Can't-Miss Sport Supplements. *Nutrients*, *16*(19), 3247. <https://doi.org/10.3390/nu16193247>



- Antonio, J., Evans, C., Ferrando, A. A., Stout, J. R., Antonio, B., Cintineo, H. P., ... Kreider, R. B. (2024). Common questions and misconceptions about protein supplementation: what does the scientific evidence really show? *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 21(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2024.2341903>
- Askarpour M, Hadi A, Dehghani Kari Bozorg A, Sadeghi O, Sheikhi A, Kazemi M, & Ghaedi E. (2019). Effects of L-carnitine supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Human Hypertension*, 33(10), 725-734. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0248-1>
- Caballero-García, A., Noriega-González, D. C., Roche, E., Drobnic, F., & Córdova, A. (2023). Effects of L-Carnitine Intake on Exercise-Induced Muscle Damage and Oxidative Stress: A Narrative Scoping Review. *Nutrients*, 15(11), 2587. <https://doi.org/10.3390/nu15112587>
- Cheah K. J., & Cheah L. J. (2023). Benefits and side effects of protein supplementation and exercise in sarcopenic obesity: A scoping review. *Nutrition Journal*, 22(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00880-7>
- Clarke, H. E., Akhavan, N. S., Behl, T. A., Ormsbee, M. J., & Hickner, R. C. (2024). Effect of Creatine Monohydrate Supplementation on Macro- and Microvascular Endothelial Function in Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*, 17(1), 58. <https://doi.org/10.3390/nu17010058>
- Devries, M. C., & Phillips, S. M. (2015). Supplemental protein in support of muscle mass and health: advantage whey. *Journal of food science*, 80 Suppl 1, A8–A15. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12802>
- Domingues, V., Cavalari, J. V., Grandolfi, K., Aguiar, A. F., Borghi, S. M., & Casonatto, J. (2024). Acute Effects of Citrulline Malate Supplementation on Nocturnal Blood Pressure Dipping After Exercise in Hypertensive Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements*, 21(6), 868–880. <https://doi.org/10.1080/19390211.2024.2414052>
- Derave, W., Eijnde, B. O., Verbessem, P., Ramaekers, M., Van Leemputte, M., Richter E.A., & Hespel, P. (1985). Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. *Journal of Applied Physiology*, 94(5), 1689-2105. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00977.2002>
- Fappi, A., & Mittendorfer, B. (2020). Dietary protein intake and obesity-associated cardiometabolic function. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 23(6), 380-386. <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000689>



- Fielding, R., Riede, L., Lugo, J. P., & Bellamine, A. (2018). L-Carnitine Supplementation in Recovery after Exercise. *Nutrients*, *10*(3), 349. <https://doi.org/10.3390/nu10030349>
- Ferrando, A. A., Wolfe, R. R., Hirsch, K. R., Church, D. D., Kviatkovsky, S. A., Roberts, M. D., ... Antonio, J. (2023). International Society of Sports Nutrition Position Stand: Effects of essential amino acid supplementation on exercise and performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *20*(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2263409>
- Gough, L. A., Sparks, S. A., McNaughton, L. R., Higgins, M. F., Newbury, J. W., Trexler, E., Faghy, M. A., & Bridge, C. A. (2021). A critical review of citrulline malate supplementation and exercise performance. *European journal of applied physiology*, *121*(12), 3283–3295. <https://doi.org/10.1007/s00421-021-04774-6>
- Guest, N. S., VanDusseldorp, T. A., Nelson, M. T., Grgic, J., Schoenfeld, B. J., Jenkins, N. D. M., Arent, S. M., Antonio, J., Stout, J. R., Trexler, E. T., Smith-Ryan, A. E., Goldstein, E. R., Kalman, D. S., & Campbell, B. I. (2021). International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *18*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00383-4>
- Gunes-Bayir, A., & Çemberci, M. (2023). A review of ergogenic nutritional supplements for athletes. *Archives of Sports Medicine and Physiotherapy*, *8*(1), 003-010. <https://doi.org/10.17352/asmp.000017>
- Hall, M., Manetta, E., & Tupper, K. (2021). Creatine Supplementation: An Update. *Current sports medicine reports*, *20*(7), 338–344. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000863>
- Hannon, B. A., Fairfield, W. D., Adams, B., Kyle, T., Crow, M., & Thomas, D. M. (2020). Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. *Nutrition & diabetes*, *10*(1), 14. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0117-6>
- Hobson, R. M., Saunders, B., Ball, G., Harris, R. C., & Sale, C. (2012). Effects of β -alanine supplementation on exercise performance: a meta-analysis. *Amino acids*, *43*(1), 25–37. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1200-z>
- Hoffman, J. R., Emerson, N. S., & Stout, J. R. (2012). β -Alanine supplementation. *Current sports medicine reports*, *11*(4), 189–195. <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e3182604983>
- Houston, M. (2014). The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World Journal of Cardiology*, *6*(2), 38-66. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i2.38>



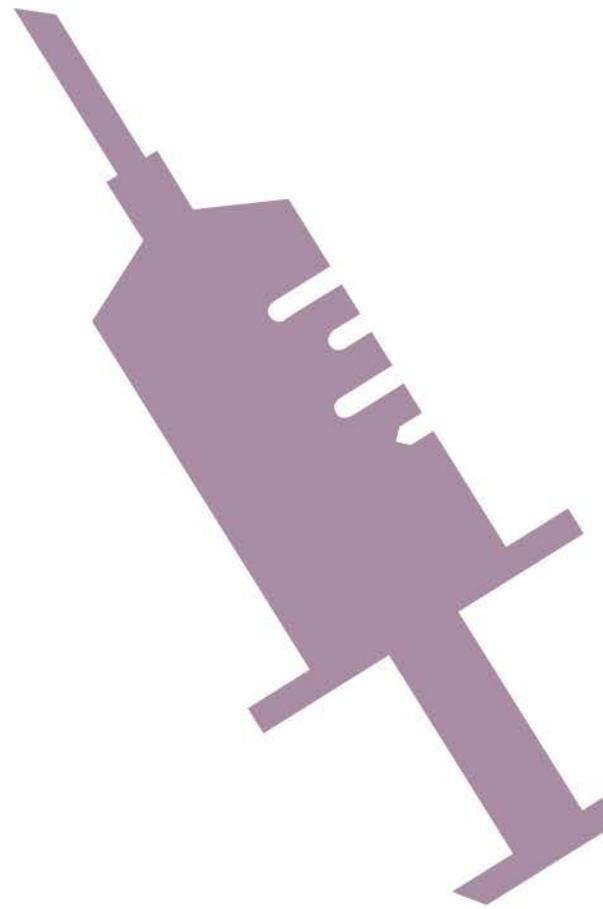
- Jäger, R., Kerksick, C. M., Campbell, B. I., Cribb, P. J., Wells, S. D., Skwiat, T. M., ... Antonio, J. (2017). International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8>
- Kaczka, P., Michalczyk, M. M., Jastrzab, R., Gawelczyk, M., & Kubicka, K. (2019). Mechanism of Action and the Effect of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Different Types of Physical Performance - A Systematic Review. *Journal of human kinetics*, 68, 211–222. <https://doi.org/10.2478/hukin-2019-0070>
- Kerksick, C. M., Wilborn, C. D., Roberts, M. D., Smith-Ryan, A., Kleiner, S. M., Jäger, R., ... Kreider, R. B. (2018). ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0242-y>
- Kreider, R. B., Kalman, D. S., Antonio, J., Ziegenfuss, T. N., Wildman, R., Collins, R., ... Lopez, H. L. (2017). International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>
- Lewgood, J., Oliveira, B., Korzepa, M., Forbes, S. C., Little, J. P., Breen, L., Bailie, R., & Candow, D. G. (2021). Efficacy of Dietary and Supplementation Interventions for Individuals with Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 13(7), 2378. <https://doi.org/10.3390/nu13072378>
- Lonnie, M., Hooker, E., Brunstrom, J. M., Corfe, B. M., Green, M. A., Watson, A. W., Williams, E. A., Stevenson, E. J., Penson, S., & Johnstone, A. M. (2018). Protein for Life: Review of Optimal Protein Intake, Sustainable Dietary Sources and the Effect on Appetite in Ageing Adults. *Nutrients*, 10(3), 360. <https://doi.org/10.3390/nu10030360>
- Massimino, E., Izzo, A., Castaldo, C., Amoroso, A. P., Rivellesse, A. A., Capaldo, B., & Della Pepa, G. (2023). Protein and Leucine Intake at Main Meals in Elderly People with Type 2 Diabetes. *Nutrients*, 15(6), 1345. <https://doi.org/10.3390/nu15061345>
- Morton, R.W., Murphy, K.T., McKellar, S.R., Schoenfeld, B.J., Henselmans, M., Helms, E., Aragon, A.A., Devries, M.C., Banfield, L., Krieger, J.W., & Phillips, S.M. (2018). A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *British Journal Sports Medicine*, 52(6), 376–384. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097608>



- Pellegrini, C.S., Lima, L.L.C.B., Rodrigues, T.C., Silva, L.A., Ghisi, G.L.M., Maurício, S.F., & Duarte, C.K. (2025). Effect of protein consumption and supplementation on body composition and functional capacity in cardiovascular disease patients undergoing cardiovascular rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, *136*, 112773. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2025.112773>
- Porrini, M., & Del Bo', C. (2016). Ergogenic Aids and Supplements. En F. Lanfranco, & C.J. Strasburger (eds.), *Sports Endocrinology* (pp. 128-152). Karger. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-05869-7>
- Prokopidis, K., Morgan, P.T., Veronese, N., Morwani-Mangnani, J., Triantafyllidis, K.K., Kechagias, K.S., Roberts, J., Hurst, C., Stevenson, E., Vlachopoulos, D., & Witard, O.C. (2025). The effects of whey protein supplementation on indices of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, *44*, 109-121. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.12.003>
- Rasmussen, C. B., Glisson, J. K., & Minor, D. S. (2012). Dietary supplements and hypertension: potential benefits and precautions. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, *14*(7), 467–471. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00642.x>
- Rathmacher, J. A., Pitchford, L. M., Stout, J. R., Townsend, J. R., Jäger, R., Kreider, R. B., ... Antonio, J. (2024). International society of sports nutrition position stand: β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB). *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *22*(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2024.2434734>
- Solis, M. Y., Artioli, G. G., & Gualano, B. (2021). Potential of Creatine in Glucose Management and Diabetes. *Nutrients*, *13*(2), 570. <https://doi.org/10.3390/nu13020570>
- Surma, S., Romańczyk, M., Filipiak, K. J., & Lip, G. Y. H. (2023). Coffee and cardiac arrhythmias: Up-date review of the literature and clinical studies. *Cardiology journal*, *30*(4), 654–667. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0068>
- Shimomura, Y., Murakami, T., Nakai, N., Nagasaki, M., & Harris, R. A. (2004). Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *The Journal of nutrition*, *134*(6 Suppl), 1583S–1587S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.6.1583S>
- Tanase, D. M., Gosav, E. M., Botoc, T., Floria, M., Tarniceriu, C. C., Maranduca, M. A., Haisan, A., Cucu, A. I., Rezus, C., & Costea, C. F. (2023). Depiction of Branched-Chain Amino Acids (BCAAs) in Diabetes with a Focus on Diabetic Microvascular Complications. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(18), 6053. <https://doi.org/10.3390/jcm12186053>



- Tarnopolsky, M.A. (2008). Effect of caffeine on the neuromuscular system — potential as an ergogenic aid. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33(6), 1284-1289. <https://doi.org/10.1139/H08-121>
- Turnbull, D., Rodricks, J.V., Mariano, G.F., & Chowdhury, F. (2017). Caffeine and cardiovascular health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 89, 165-185. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.025>
- Vega, J., & Huidobro E, J. P. (2019). Efectos en la función renal de la suplementación de creatina con fines deportivos [Effects of creatine supplementation on renal function]. *Revista médica de Chile*, 147(5), 628–633. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000500628>
- Vasconcelos, Q. D. J. S., Bachur, T. P. R., & Aragão, G. F. (2021). Whey protein supplementation and its potentially adverse effects on health: a systematic review. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 46(1), 27–33. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0370>
- Wu, S.-H., Chen, K.-L., Hsu, C., Chen, H.-C., Chen, J.-Y., Yu, S.-Y., & Shiu, Y.-J. (2022). Creatine Supplementation for Muscle Growth: A Scoping Review of Randomized Clinical Trials from 2012 to 2021. *Nutrients*, 14(6), 1255. <https://doi.org/10.3390/nu14061255>



Tuberculosis humana, bovina y zoonótica en México: un desafío para la salud pública y la ganadería desde el enfoque Una Salud

Human, bovine, and zoonotic tuberculosis in Mexico: a challenge for public health and livestock from a One Health perspective

Susana Flores-Villalva¹, Eric Iván Barajas-Rico², y Cristian Alfredo Segura-Cerda^{3*}

¹ Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Salud Animal e Inocuidad. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP), CDMX, México.

² Posgrado en Innovación Biotecnológica. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. (CIATEJ), Guadalajara, México.

³ Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación SECIHTI- CIATEJ. CDMX, México.

*Autor de correspondencia: Cristian Alfredo Segura-Cerda, csegura@ciatej.mx

Palabras clave:

Una Salud, tuberculosis bovina, tuberculosis humana, tuberculosis zoonótica, vacunas.

Keywords:

One Health, bovine tuberculosis, human tuberculosis, zoonotic tuberculosis, vaccines.

Resumen

La tuberculosis es un desafío para la salud humana y la salud animal en México. Su incidencia ha aumentado considerablemente en los últimos años en ambos contextos y requiere estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento efectivos con urgencia. La circulación de las micobacterias entre humanos y animales es un punto crítico para la atención de la enfermedad. Ante este panorama, el enfoque *Una Salud* de la Organización Mundial de la Salud provee de un redimensionamiento del problema y coloca en el centro estrategias compartidas de diagnóstico y prevención que tienen potencial de generar un impacto en la incidencia de la tuberculosis en humanos y animales. Este artículo analiza el contexto de la tuberculosis en humanos y animales, así como la aplicación potencial del enfoque *Una Salud* en México, reconociendo los retos que se enfrentan y las tecnologías que buscan mitigar el impacto de la tuberculosis en la salud pública y la producción pecuaria.

Abstract

Tuberculosis presents a significant challenge to both human and animal health in Mexico. Its incidence has increased considerably in recent years in both contexts, urgently necessitating effective strategies for prevention, diagnosis, and treatment. The circulation of mycobacteria between humans and animals represents a critical point in addressing the disease. Against this backdrop, the One Health approach advocated by the World Health Organization provides a reframing of the problem, highlighting shared diagnostic and prevention strategies that have the potential to reduce the incidence of tuberculosis in both humans and animals. This article analyzes the context of tuberculosis in humans and animals, as well as the potential application of the One Health approach in Mexico, acknowledging the challenges faced and the technologies that aim to mitigate the impact of tuberculosis on public health and livestock production.

Recibido: 18 de marzo 2025

Revisado: 20 de mayo 2025

Aceptado: 28 de mayo 2025

Publicado: 21 de julio 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

Las micobacterias patógenas son microorganismos ubicuos que producen enfermedades en humanos y animales. Desde el punto de vista microbiológico, se reconocen micobacterias patógenas de lento crecimiento, micobacterias oportunistas de lento crecimiento, micobacterias oportunistas de rápido crecimiento y micobacterias saprófitas de rápido crecimiento (Johansen et al., 2024). Entre ellas, las micobacterias patógenas de lento crecimiento, representadas por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que incluyen a *M. tuberculosis*, *M. canettii*, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. orygis*, *M. mungi*, *dassie bacillus*, *chimpanzee bacillus*, *M. bovis* (Macedo Couto et al., 2019), son las que producen enfermedad en humanos y animales (Figura 1).

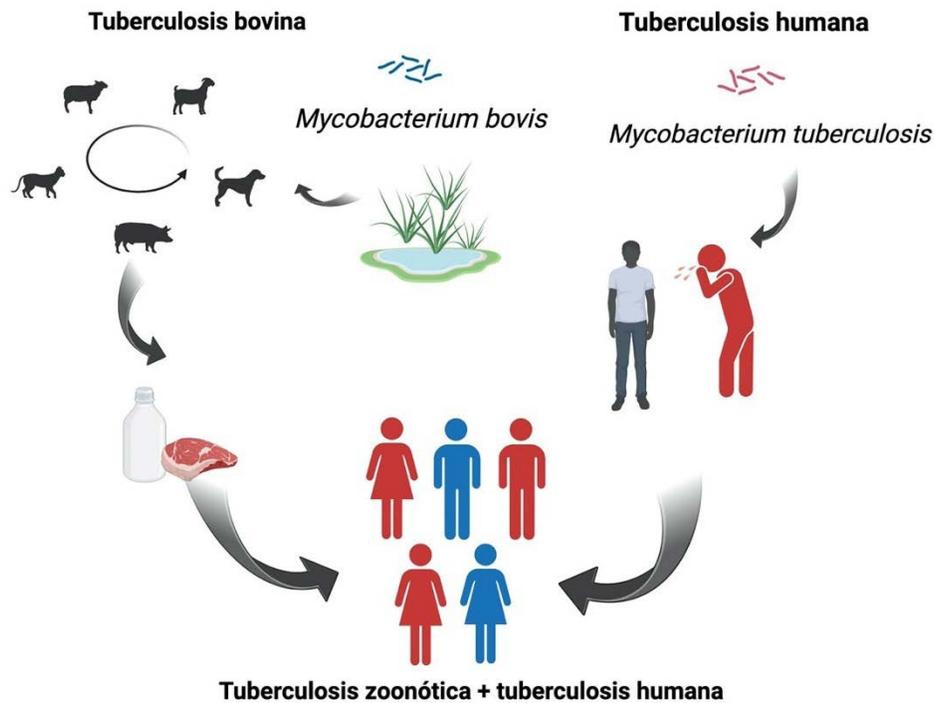


Figura 1. Interconexión entre tuberculosis humana, bovina y zoonótica. Distintas cepas del complejo *Mycobacterium* infectan a humanos (hTB), animales domésticos y de vida silvestre (bTB). La transmisión de tuberculosis de ganado a humanos por diversas vías genera casos de tuberculosis zoonótica (zTB). En México, las tres entidades se encuentran activas y requieren un enfoque integral para su atención.

Fuente: elaboración propia

En humanos, la tuberculosis es producida por *Mycobacterium tuberculosis*, mientras que, en animales, principalmente ganado, el agente etiológico es *Mycobacterium bovis*. Además, existe evidencia de la transmisión de *M. bovis* de ganado a los humanos, lo que se conoce como tuberculosis zoonótica (Olea-Poppelka et al., 2017). La infección de humanos, ganado y la transmisión entre ambos producen tres entidades



de relevancia epidemiológica: la tuberculosis humana (hTB), la tuberculosis bovina (bTB) y la tuberculosis zoonótica (zTB). Estas forman parte de un ciclo de infección natural, que se ve favorecido por la constante interacción entre humanos y animales.

En México, estas tres entidades (hTB, bTB y zTB) se encuentran activas y contribuyen a la propagación de la enfermedad entre humanos y el ganado. Su interacción genera daños a la salud humana, pérdida de vidas y costos asociados al tratamiento de la enfermedad, mientras que en animales afecta la salud y la productividad del sector ganadero del país. En conjunto, las tres entidades tienen afectaciones a la economía, la sociedad y el ambiente (Tabla 1). La atención de estas entidades requiere un enfoque holístico e integrador, que permita comprender las variaciones en la patogenia y transmisión de la enfermedad, que deriven en la creación de programas de control y prevención que protejan simultáneamente la salud humana y animal (Miller & Olea-Popelka, 2013).



Tabla 1. Aspectos relevantes de las características, el impacto económico y los medios de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis humana, bovina y zoonótica en México

Aspecto	Tuberculosis humana (hTB)	Referencia	Tuberculosis bovina (bTB)	Referencia	Tuberculosis zoonótica (zTB)	Referencia
Agente etiológico	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	(Mokrousov et al., 2024)	<i>Mycobacterium bovis</i>	(Khairullah et al., 2024)	<i>Mycobacterium bovis</i>	(Duffy et al., 2024)
Hospederos	Humanos	(Mokrousov et al., 2024)	Ganado doméstico (vacas y cabras), reservorios (ovejas, cerdos, perros y gatos) y otros en vida silvestre como civetas, zarigüeyas y ciervos	(Mohamed, 2020)	Humanos	(Duffy et al., 2024)
Mecanismo de transmisión	Inhalación de aerosoles infecciosos	(Mokrousov et al., 2024)	Inhalación de aerosoles infecciosos. Ingesta de pastos, alimentos o agua contaminados. En menor medida por vía transplacentaria	(Khairullah et al., 2024)	Consumo de leche no pasteurizada, alimentos contaminados o adquisición por exposición ocupacional y aerosoles entre vida silvestre	(Khairullah et al., 2024; Mia et al., 2022)
Incidencia en México	27,000 casos en 2023	(WHO, 2024)	16% en ganado productor de leche y 1% en ganado productor de carne. Estimación nacional de la prevalencia entre 0.1 y 0.5%	(Pérez-Guerrero et al., 2008), SENASICA, 2025	Se estima que 26% de los casos de TB corresponden a zTB	(Bobadilla-del Valle et al., 2015)
Impacto económico	El costo promedio de la atención de pacientes con tuberculosis no complicada es de \$937,789 dólares americanos anuales	(Pando, 2019)	Estimaciones sugieren pérdidas de 70,000 dólares americanos anuales por finca infectada	(Céspedes Meneses, 2022)	Las pérdidas económicas producidas por la zTB no han sido estimados en México	
Diagnóstico de la enfermedad	Síntomas clínicos y además: prueba de tuberculina y ensayo de liberación de interferón gamma, tomografías de tórax, cultivo de <i>M. tuberculosis</i> .	(Kontsevaya et al., 2024)	Signología clínica y además examinación <i>ante-mortem</i> : prueba de tuberculina, simple o comparativa, ensayo de liberación de interferón gamma, ELISA. Examinación post-mortem, inspección sanitaria, cultivo de <i>M. bovis</i> .	(Borham et al., 2022)	Los procedimientos de laboratorio más comúnmente utilizados para diagnosticar la tuberculosis no diferencian <i>M. tuberculosis</i> de <i>M. bovis</i>	(World Health Organization, 2017)
Tratamiento	Antibióticos de primera y segunda línea.	(Alsayed & Gunosewoyo, 2023)	No se aplican tratamientos al ganado diagnosticado.		Antibióticos de primera y segunda línea	(Alsayed & Gunosewoyo, 2023)
Vacunación	El Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es la única vacuna indicada para prevenir la tuberculosis miliar y su uso es extendido.	(WHO, 2024)	BCG no autorizada para su uso en animales debido a que interfiere con el resultado de pruebas diagnósticas.	(Chandran et al., 2019)	El Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) produce niveles variables de protección contra la zTB.	(Fromsa et al., 2024)



La tuberculosis humana, bovina y zoonótica en México

Tuberculosis humana (hTB) en México

La hTB ha resurgido como la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa tras la pandemia de COVID-19. Entre 2020 y 2023, el número de nuevos casos en México aumentó un 50 %, alcanzando su nivel más alto en los últimos 15 años, con 27,000 casos reportados y 4,589 muertes durante 2023 (World Health Organization [WHO], 2024). Entre estos casos, la forma más frecuente de la hTB es la pulmonar (81% de los casos), mientras que la infección extrapulmonar es menos frecuente (WHO, 2024). Más de la mitad de los municipios de México reportan casos activos de tuberculosis cada año, y la mayor incidencia de casos se reporta en los estados de Baja California, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas y Tabasco, que tienen una incidencia de hTB mayor al doble que el promedio de la incidencia nacional (SINAVE, 2023). A pesar de que México se considera un país con baja incidencia de hTB, los daños que causa a la salud y sus implicaciones sociales y económicas impactan negativamente la calidad de vida de los pacientes.

La incidencia de la hTB en México tiene como factores determinantes los factores sociodemográficos. En un reporte de caso en 2004 donde se realizó la prueba de Mantoux en una comunidad indígena del estado de Puebla, se encontró una prevalencia de 24.3% de pruebas de tuberculina positivas (Hernández Zarza, 2004), mientras que ese mismo año la incidencia de tuberculosis en el país se estimó en 21 casos por cada 100,000 habitantes en la población general (WHO, 2005). Más adelante, en el 2016, un reporte donde se realizó la prueba de tuberculina en migrantes que cruzan la frontera norte de México y San Luis, en Estados Unidos, mostró un porcentaje de positividad del 34 al 50% (Oren et al., 2016), cuando la estimación de casos de hTB se estimó en 23 casos por cada 100,000 habitantes en la población general (WHO, 2017). El contraste de la incidencia encontrada en la población indígena en el estudio de 2004 y en población migrante con los reportes nacionales sugiere que los factores sociales y demográficos a los que están expuestas estas poblaciones son clave para la estimación de la prevalencia de la enfermedad.

La influencia de comorbilidades como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) o la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) contribuye de manera importante en la incidencia de hTB, como han reportado estudios en Sinaloa y Nuevo León, donde se estima que los casos de comorbilidad de hTB con DM2 o HIV contribuyen con el 21.64 y 24.5% en los casos totales reportados, respectivamente (Medrano et al., 2023; Zacarias-Hernandez et al., 2025). Un estudio realizado en el estado de Oaxaca sugiere que la contribución de la DM2 a los casos de hTB se



debe, en parte, a que esta comorbilidad aumenta la falla al tratamiento de la hTB y la tasa de progresión de la tuberculosis latente a activa de manera significativa, debido a la influencia de la hiperglucemia sobre los mecanismos infectivos de *M. tuberculosis* y a que el control de la tuberculosis en su estado latente depende del ambiente metabólico en el que se desarrolla (Yague-Santiago et al., 2022). Por otro lado, la contribución del HIV a la incidencia de tuberculosis se estima en 11% de los casos totales de hTB en el país (WHO, 2024). Esta co-incidencia resulta de una asociación directa entre la carga viral y la progresión de la hTB, como sugiere un estudio realizado entre pacientes de Ciudad de México, el Estado de México, Hidalgo, Puebla, Veracruz, Guerrero y Morelos (Valencia-Trujillo et al., 2024). Estudios de grupos internacionales destacan que esta conexión se debe a la inmunosupresión que induce el HIV en los pacientes permite la reactivación de la tuberculosis y su rápida progresión (Girardi et al., 2022). En conjunto, estas comorbilidades contribuyen significativamente sobre la incidencia de la hTB en México.

La presencia de la hTB deriva en costos asociados que afectan a la población. El costo promedio de la atención de pacientes con tuberculosis no complicada ha sido estimado en \$3,892 dólares americanos por año, mientras que para pacientes con complicaciones estos costos ascienden a \$17,952 dólares americanos en el centro del país en 2003 (Vargas RM, 2003), mientras que en 2018 esta cifra ascendió a \$937,789 dólares americanos (Pando, 2019). Además, estudios recientes muestran que en México el 51.93% de los hogares de personas que son diagnosticadas con tuberculosis enfrentan costos catastróficos asociados con ella, incluyendo gastos médicos directos, gastos médicos no directos y costos indirectos (Portnoy et al., 2023). En contraste con estos costos, la mayor parte de los pacientes que son atendidos en el centro del país pertenecen a un sector sociodemográfico bajo. Estudios retrospectivos han asociado la disminución de la inversión en el tratamiento y prevención de la tuberculosis con aumentos en la incidencia de la hTB en México (Paz-Ayar, 2018), mostrando que la hTB produce no sólo daños a la salud sino a la economía del país.

Tuberculosis bovina (bTB) en México

La bTB es causada primariamente por *M. bovis*, una bacteria con un amplio rango de hospederos, incluidos animales domésticos y animales silvestres. Entre los animales domésticos, el ganado vacuno y las cabras son considerados reservorios de *M. bovis*; mientras que las ovejas, cerdos, perros y gatos se consideran huéspedes amplificadores (Bezoz et al., 2014).

Al igual que en los humanos, la infección en el ganado bovino se produce principalmente por inhalación de aerosoles infecciosos, afectando primariamente



el tracto respiratorio, aunque también ocurre por ingestión de pastos, alimentos y agua contaminados, y con menor frecuencia por vía transplacentaria (Khairullah et al., 2024). Así mismo, recientemente ha aumentado el interés en caracterizar la transmisión de *M. bovis* entre especies domésticas y silvestres, mostrándose aspectos relevantes como la transmisión intra e inter especies por convivencia (Bouchez-Zacria et al., 2024), además de evidencias que sugieren persistencia del bacilo en algunas especies (Sabio et al., 2020). Los animales infectados no muestran signos clínicos en etapas tempranas de la enfermedad, aunque hay secreción intermitente de la bacteria en secreciones nasales, orales y en leche. En etapas avanzadas puede haber fiebre, debilidad y emaciación gradual, aunque con frecuencia algunos animales no presentan signos clínicos incluso cuando presentan lesiones graves de tuberculosis miliar (Khairullah et al., 2024).

La incidencia de tuberculosis bovina (bTB) en México presenta variaciones importantes según el tipo de ganado y la región, según datos más recientes de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural [SADER], la mayor prevalencia de bTB se concentra en aproximadamente el 30% de los estados, siendo Jalisco, Baja California, Michoacán, Veracruz, Guanajuato, Durango, Nayarit, Zacatecas, Chihuahua, Puebla, Ciudad de México, Estado de México e Hidalgo los estados con las tasas más altas, aunque existen variaciones regionales significativas dentro de cada entidad (SADER, 2025). A nivel nacional, el Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria indica que la mayor parte del territorio se encuentra en fase de escasa prevalencia nivel I, con prevalencias que oscilan entre 0.1% y 0.5% (SENASICA, 2025).

En México, la industria ganadera genera ganancias de \$171,507 millones de pesos por la producción de carne y \$73,955 millones de pesos por la producción de leche (Pesquera, 2023; Van Der Zwan et al., 2024). La bTB causa severas pérdidas económicas en la industria ganadera, debido a que, tras el diagnóstico, los animales infectados son cuarentenados y sacrificados de acuerdo con el “Acuerdo para la operación de la Campaña Nacional contra la Tuberculosis Bovina (*Mycobacterium bovis*)”. Aunque no existen cifras económicas nacionales sobre los efectos de la bTB, un estudio donde se estimó el valor de la pérdida económica en una finca donde se encuentra un foco de infección estima que ésta podría alcanzar los 790,000 dólares americanos (Céspedes Meneses et al., 2022).

El control de la bTB en México incluye la detección de la enfermedad por prueba de tuberculina y ensayo de liberación de interferón gamma (SADER, 2024). Sin embargo, estas pruebas están limitadas para detectar la infección con certeza en los animales, debido a la reactividad cruzada por exposición a otras micobacterias no pa-



tógenas, así como los costos asociados a su implementación y características logísticas, que las hacen de limitado acceso (Rothe et al., 1992). Por otro lado, el actual Acuerdo para la operación de la campaña nacional contra la tuberculosis bovina sugiere eliminar progresivamente animales infectados con *M. bovis* y criar reemplazos libres de la infección, estrategia que ha demostrado reducir la prevalencia de la enfermedad en ciertos escenarios (Lakew et al., 2024). Sin embargo, la aplicación de estas acciones requiere evaluaciones a largo plazo que consideren su viabilidad, aplicabilidad y los costos económicos y operativos en las distintas unidades de producción lechera.

Riesgo de infección entre humanos y animales: la tuberculosis zoonótica (zTB)

En la última década, la TB zoonótica ha llamado la atención de las autoridades sanitarias internacionales quienes incluyeron esta zoonosis entre las enfermedades infecciosas desatendidas reemergentes (Macedo Couto et al., 2019).

Aunque existe en forma pulmonar, usualmente la zTB está asociada a formas extrapulmonares y suele transmitirse a través del consumo de leche no pasteurizada (WHO, 2017). A pesar de que en México, el 72% de la producción láctea se pasteuriza o industrializa y el 28% se consume cruda o se transforma en derivados lácteos (SADER, 2024), un estudio retrospectivo de los casos de hTB durante 15 años mostró que el 26% de los casos de TB correspondieron a casos de zTB, una cifra mucho más alta de lo esperada, de los cuales el 65% de los casos correspondieron a casos de TB extrapulmonar, mientras que el 35% fueron casos de TB pulmonar (Bobadilla-del Valle et al., 2015).

La TB zoonótica es más frecuente en los grupos ocupacionales que tienen un mayor riesgo de exposición a la infección, como los granjeros, veterinarios y trabajadores de rastro (Devi et al., 2021). La infección por *M. bovis* en humanos es clínicamente indistinguible en términos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos en comparación de los casos de infección por *M. tuberculosis*. Además, algunos estudios indican una mayor letalidad entre los pacientes infectados por *M. bovis* en comparación de aquellos infectados por *M. tuberculosis*, posiblemente debido a la mayor frecuencia de tuberculosis miliar, mayor mortalidad en pacientes coinfectados con VIH, o incluso la presencia de resistencia a medicamentos. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar estos datos (Macedo Couto et al., 2019; Olea-Popelka et al., 2017).

Debido a su contribución a los daños generados a la salud humana y animal, la zTB fue incluida en el plan mundial para poner fin a la TB 2016-2020 y representa uno de los 17 objetivos de desarrollo sostenible propuestos por la Naciones Unidas (Nations, 2015).



El enfoque *Una Salud* para prevenir y diagnosticar la tuberculosis humana, bovina y zoonótica

El enfoque *Una Salud* de la Organización Mundial de la Salud es un enfoque integrado que tiene por objetivo balancear y optimizar la salud de personas, animales y ecosistemas. Esta estrategia reconoce la conexión directa que existe entre el ambiente, los animales, plantas y humanos, y la describe como entes interdependientes (One Health High-Level Expert et al., 2022). En el caso de la tuberculosis, el enfoque *Una Salud* reconoce la necesidad de contar con métodos diagnósticos y preventivos de la tuberculosis humana, bovina y zoonótica, que produzcan bienestar simultáneo en humanos y animales.

Trabajar el problema conjunto de la hTB, bTB y zTB en México requiere balancear el conocimiento de frontera de la tuberculosis en humanos y animales. Mientras que gran parte de la evidencia sobre la interacción hospedero-patógeno se ha descrito para la hTB, poco se conoce sobre los mecanismos inmunes y la relación bovino-bacteria en la bTB. En relación con este tema, actualmente se desarrolla en México un proyecto con el objetivo de caracterizar cómo una infección natural por *M. bovis* influye en el fenotipo y la función de los neutrófilos bovinos mediante el análisis de subpoblaciones de neutrófilos y células T $\gamma\delta$ en ganado bovino infectado de forma natural, con el objetivo de identificar nuevas vías para modificar las respuestas de estas células *in vivo* y potenciar la respuesta a la vacunación (Flores Villalva, 2024). Además de este avance, se requiere caracterizar respuestas celulares y humorales que permitan comprender las bases necesarias para desarrollar vacunas y métodos diagnósticos eficientes para la bTB.

La vacunación contra la hTB, bTB y zTB puede ser un método efectivo para controlar la incidencia de la tuberculosis; sin embargo, enfrenta retos en los tres frentes. En la hTB, la vacunación con BCG ha resultado poco eficaz para reducir la incidencia de la tuberculosis, principalmente porque no reduce la transición de la forma latente a la forma activa de la enfermedad, y por tanto no reduce la diseminación de la bacteria (Kuan et al., 2020). El desarrollo de reemplazos o refuerzos de BCG para prevenir la hTB enfrenta múltiples retos técnicos, de los cuales resultan relevantes al menos dos: la ausencia de marcadores de protección replicables que puedan usarse como indicadores de eficacia de candidatos a vacuna en sus etapas tempranas de desarrollo, lo cual produce que candidatos vacunales avancen en su evaluación clínica y finalmente sean descartados en etapas avanzadas de su estudio (Wang et al., 2024), la ausencia de modelos animales de experimentación que imiten todos los aspectos de la hTB, que reduce la posibilidad de evaluar el efecto de los



candidatos a vacuna sobre aspectos relevantes de la inmunopatología de la infección por *M. tuberculosis* y la progresión de esta (Hunter et al., 2023).

En el caso de la bTB, la vacuna BCG no induce protección contra la infección por *M. tuberculosis*; sin embargo, presenta ventajas como reducir la gravedad de la enfermedad (Milián-Suazo et al., 2022) y reducir la transmisión natural de la enfermedad (Fromsa et al., 2024). El desarrollo de vacunas efectivas para prevenir la bTB enfrenta como principales retos: (1) que la vacunación con bacterias vivas atenuadas, como BCG, induce respuestas inmunes que interfieren en las pruebas diagnósticas, como la prueba de la tuberculina, induciendo falsos positivos al diagnóstico de la enfermedad (Balseiro et al., 2020; Flores-Villalva et al., 2012) y (2) la brecha de conocimiento sobre los mecanismos de transmisión de *M. bovis* intra e interespecie, así como la ausencia de tecnologías diagnósticas específicas de la bTB, que permitan la evaluación de candidatos a vacuna en ganado y especies con las que conviven (Miller et al., 2025). En el caso de la zTB, la vacunación es un aspecto que no ha sido explorado; sin embargo, los desarrollos vacunales para prevenir la hTB y la bTB podrían tener un efecto sobre la incidencia de esta forma de tuberculosis en la comunidad. Los primeros desarrollos de vacunas contra TB con un enfoque *Una Salud* han propuesto aproximaciones computacionales que permiten desarrollar epítomos vacunales probando antigenicidad en modelos *in silico* de humanos y bovinos (Shey et al., 2025). No obstante, este enfoque se enfrenta a limitaciones en el conocimiento hospedero-patógeno en el caso de la bTB y requiere futura validación para desarrollar vacunas trans-especie.

En el área de diagnóstico, abordar la problemática de la hTB, la bTB y la zTB con un enfoque *Una Salud* requiere el desarrollo de plataformas especie-específicas. En el caso de la hTB y zTB, se requieren diagnósticos que tomen en cuenta aspectos comunes de *M. tuberculosis* y *M. bovis* en humanos y ganado con alta sensibilidad y especificidad, de manera que permitan diferenciar la infección por estas bacterias en la clínica. En este sentido, se están desarrollando pruebas diagnósticas empleando el uso de targets moleculares, uso de inteligencias artificiales y el screening de moléculas expresadas en diferentes etapas de la enfermedad para su aplicación en hTB y zTB (Huang et al., 2022). Por otro lado, para enfrentar el reto de los diagnósticos falsos positivos de bTB en el ganado, se han propuesto desarrollos de pruebas diagnósticas que diferencien a los animales infectados de los vacunados (DIVA, por las siglas en inglés de “Detecting Infected amongst Vaccinated Animals”), que utilizan antígenos que no son expresados ni secretados por BCG como ESAT6 y CFP10, y que resultan en una detección altamente sensible y específica (Flores-Villalva et al., 2012). Actualmente no existen plataformas diagnósticas desarrolladas con enfoque



One Health para hTB y bTB en simultáneo, y esto constituye un área que necesita ser abordada con especial énfasis en países donde la zTB es prevalente.

Conclusiones

La tuberculosis humana, bovina y zoonótica están estrechamente ligadas en México. La propagación de la infección se ve favorecida por una continua convivencia entre personas y el ganado. El desarrollo de intervenciones profilácticas y diagnósticas de la tuberculosis en sus tres formas requiere del enfoque *Una Salud*. Bajo este esquema, los desarrollos de vacunas y diagnósticos deben tener un carácter inter-especie, soportado por una mejor comprensión de las interacciones hospedero-patógeno en humanos y ganado, además de contemplar aspectos regulatorios específicos en cada escenario. La atención de la tuberculosis en México con el enfoque *Una Salud* podría impactar positivamente en la calidad de vida de las personas, reduciendo costos de tratamiento y mejorando el bienestar social, y también puede impactar económicamente en las actividades relacionadas con la ganadería. Se requiere que las nuevas investigaciones de hTB, bTB y zTB tengan un enfoque transversal y amplio, que incluya aspectos humanos y bovinos para su desarrollo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores reciben financiamiento de The VALIDATE Network para desarrollar investigación de vacunas contra la tuberculosis en México a través de los fellowships “Evaluation of the efficacy of BCG Δ BCG1419c vaccination plus a booster of EsxG/EsxH-derived peptides to prevent tuberculosis progression caused by *Mycobacterium tuberculosis* strains prevalent in Latin America” y “Elucidating the microbicidal and regulatory functions of bovine neutrophils during a natural *Mycobacterium bovis* infection”.

Referencias

Alsayed, S. S. R., & Gunosewoyo, H. (2023). Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5202. <https://doi.org/10.3390/ijms24065202>



- Balseiro, A., Thomas, J., Gortázar, C., & Rivalde, M. A. (2020). Development and Challenges in Animal Tuberculosis Vaccination. *Pathogens*, *9*(6), 472. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060472>
- Bezoz, J., Álvarez, J., Romero, B., de Juan, L., & Domínguez, L. (2014, 2014/10/01/). Bovine tuberculosis: Historical perspective. *Research in Veterinary Science*, *97*, S3-S4. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.09.003>
- Bobadilla-del Valle, M., Torres-González, P., Cervera-Hernández, M. E., Martínez-Gamboa, A., Crabtree-Ramírez, B., Chávez-Mazari, B., Ortiz-Conchi, N., Rodríguez-Cruz, L., Cervantes-Sánchez, A., Gudiño-Enríquez, T., Cinta-Severo, C., Sifuentes-Osornio, J., & Ponce de León, A. (2015, Sep). Trends of *Mycobacterium bovis* Isolation and First-Line Anti-tuberculosis Drug Susceptibility Profile: A Fifteen-Year Laboratory-Based Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis*, *9*(9), e0004124. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004124>
- Borham, M., Oreiby, A., El-Gedawy, A., Hegazy, Y., Khalifa, H. O., Al-Gaabary, M., & Matsumoto, T. (2022, Jun 21). Review on Bovine Tuberculosis: An Emerging Disease Associated with Multidrug-Resistant *Mycobacterium* Species. *Pathogens*, *11*(7), 715. <https://doi.org/10.3390/pathogens11070715>
- Bouchez-Zacria, M., Jabert, P., Reveillaud, E., Richomme, C., & Marsot, M. (2024, Apr). Intra- and interspecies infectious neighbourhoods as determinant parameters for *Mycobacterium bovis* infection among badgers in southwestern France. *Preventive Veterinary Medicine*, *225*, 106146. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2024.106146>
- Céspedes Meneses, L. M., & Ospina Castillo, J. A. (2022). *Afectación económica de la tuberculosis en la producción ganadera y la salud pública* [tesis de pregrado, Universidad Cooperativa de Colombia]. Repositorio institucional UC. <https://hdl.handle.net/20.500.12494/46480>
- Chandran, A., Williams, K., Mendum, T., Stewart, G., Clark, S., Zadi, S., Lanni, F., McLeod, N., Williams, A., Villarreal-Ramos, B., Vordermeier, M., Maroudam, V., Prasad, A., Bharti, N., Banerjee, R., Manjari Kasibhatla, S., & McFadden, J. (2019, Nov 28). Development of a diagnostic compatible BCG vaccine against Bovine tuberculosis. *Scientific Report*, *9*(1), 17791. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54108-y>
- Devi, K. R., Lee, L. J., Yan, L. T., Syafinaz, A. N., Rosnah, I., & Chin, V. K. (2021, Aug). Occupational exposure and challenges in tackling *M. bovis* at human-animal interface: a narrative review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *94*(6), 1147-1171. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01677-z>

- Dirección General del Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera. (2024). *La ganadería mexicana en cifras*. <https://www.gob.mx/agricultura/dgsiap/es/articulos/la-ganaderia-mexicana-en-cifras?tab=>
- Duffy, S. C., Marais, B., Kapur, V., & Behr, M. A. (2024, Apr). Zoonotic tuberculosis in the 21st century. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(4), 339-341. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00059-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00059-8)
- Flores Villalva, S. (2024). *Elucidating the microbicidal and regulatory functions of bovine neutrophils during a natural Mycobacterium bovis infection*. Validate. <https://www.validate-network.org/fellowship-susana-flores-villalva>
- Flores-Villalva, S., Suárez-Güemes, F., Espitia, C., Whelan, A. O., Vordermeier, M., & Gutiérrez-Pabello, J. A. (2012). Specificity of the Tuberculin Skin Test Is Modified by Use of a Protein Cocktail Containing ESAT-6 and CFP-10 in Cattle Naturally Infected with *Mycobacterium bovis*. *Clinical and Vaccine Immunology*, 19(5), 797-803. <https://doi.org/10.1128/CVI.05668-11>
- Fromsa, A., Willgert, K., Srinivasan, S., Mekonnen, G., Bedada, W., Gumi, B., Lakew, M., Tadesse, B., Bayissa, B., Sirak, A., Girma Abdela, M., Gebre, S., Chibssa, T., Veerasami, M., Vordermeier, H. M., Bakker, D., Berg, S., Ameni, G., Juleff, N., de Jong, M. C. M., Wood, J., Conlan, A., & Kapur, V. (2024). BCG vaccination reduces bovine tuberculosis transmission, improving prospects for elimination. *Science*, 383(6690), eadl3962. <https://doi.org/doi:10.1126/science.adl3962>
- Girardi, E., Caro-Vega, Y., Cozzi-Lepri, A., Musaazi, J., Carriquiry, G., Castelnuovo, B., Gori, A., Manabe, Y. C., Gotuzzo, J. E., D'Arminio Monforte, A., Crabtree-Ramirez, B., & Mussini, C. (2022). The contribution of late HIV diagnosis on the occurrence of HIV-associated tuberculosis. *AIDS*, 36(14), 2005-2013. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003321>
- Hernández Zarza, N. M., Sánchez Castillo, L., Olvera Castillo, R., & García Cruz, A. (2004). La técnica de mantoux en población indígena. Caso de estudio. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 17(2), 73-79. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=751>
- Huang, Y., Ai, L., Wang, X., Sun, Z., & Wang, F. (2022, Sep 30). Review and Updates on the Diagnosis of Tuberculosis. *Journal Clinical Medicine*, 11(19), 5826 <https://doi.org/10.3390/jcm11195826>
- Hunter, L., Ruedas-Torres, I., Agullo-Ros, I., Rayner, E., & Salguero, F. J. (2023). Comparative pathology of experimental pulmonary tuberculosis in animal models. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1264833. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1264833>



- Johansen, M. D., Spaink, H. P., Oehlers, S. H., & Kremer, L. (2024). Modeling nontuberculous mycobacterial infections in zebrafish. *Trends Microbiol*, *32*(7), 663-677. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.11.011>
- Khairullah, A. R., Moses, I. B., Kusala, M. K. J., Tyasningsih, W., Ayuti, S. R., Rantam, F. A., Fauziah, I., Silaen, O. S. M., Puspitasari, Y., Aryaloka, S., Raharjo, H. M., Hasib, A., Yanestria, S. M., & Nurhidayah, N. (2024). Unveiling insights into bovine tuberculosis: A comprehensive review. *Open Veterinary Journal*, *14*(6), 1330-1344. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2024.v14.i6.2>
- Kontsevaya, I., Cabibbe, A. M., Cirillo, D. M., DiNardo, A. R., Frahm, N., Gillespie, S. H., Holtzman, D., Meiwes, L., Petruccioli, E., Reimann, M., Ruhwald, M., Sabiiti, W., Saluzzo, F., Tagliani, E., & Goletti, D. (2024, Sep). Update on the diagnosis of tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, *30*(9), 1115-1122. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.07.014>
- Kuan, R., Muskat, K., Peters, B., & Lindestam Arlehamn, C. S. (2020, Dec). Is mapping the BCG vaccine-induced immune responses the key to improving the efficacy against tuberculosis? *Journal of Internal Medicine*, *288*(6), 651-660. <https://doi.org/10.1111/joim.13191>
- Lakew, M., Tadesse, B., Srinivasan, S., Aschalew, M., Andarge, B., Kebede, D., Etifu, A., Alemu, T., Yalew, B., Benti, T., Olani, A., Abera, S., Bedada, W., Fromsa, A., Mekonnen, G. A., Almaw, G., Ameni, G., Ashenafi, H., Gumi, B., Bakker, D., & Kapur, V. (2024, Jun 21). Assessing the feasibility of test-and-cull and test-and-segregation approaches for the control of high-prevalence bovine tuberculosis in Ethiopian intensive dairy farms. *Scientific Report*, *14*(1), 14298. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64884-x>
- Macedo Couto, R., Ranzani, O. T., & Waldman, E. A. (2019, Jan 31). Zoonotic Tuberculosis in Humans: Control, Surveillance, and the One Health Approach. *Epidemiologic Reviews*, *41*(1), 130-144. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxz002>
- Medrano, B. A., Lee, M., Gemeinhardt, G., Rodriguez-Herrera, J. E., Garcia-Viveros, M., & Restrepo, B. I. (2023, Oct 13). Tuberculosis presentation and outcomes in older Hispanic adults from Tamaulipas, Mexico. *Medicine (Baltimore)*, *102*(41), e35458. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035458>
- Mia, M. M., Hasan, M., & Pory, F. S. (2022, Dec). Occupational exposure to livestock and risk of tuberculosis and brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *One Health*, *15*, 100432. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2022.100432>
- Milián-Suazo, F., González-Ruiz, S., Contreras-Magallanes, Y. G., Sosa-Gallegos, S. L., Bárcenas-Reyes, I., Cantó-Alarcón, G. J., & Rodríguez-Hernández, E. (2022). Vaccination Strategies in a Potential Use of the Vaccine against Bovine Tuberculosis in Infected Herds. *Animals (Basel)*, *12*(23). <https://doi.org/10.3390/ani12233377>



- Miller, M., Gomez, M. A., Tanner, R., Vermaak, S., Villarreal-Ramos, B., & Group, V. N. O. H. W. (2025, Mar 1). Workshop report: One Health challenges and knowledge gaps in the control of intracellular infections with a focus on tuberculosis and leishmaniasis. *Vaccine*, *53*, 126929. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.126929>
- Miller, M., & Olea-Popelka, F. (2013). One Health in the shrinking world: Experiences with tuberculosis at the human–livestock–wildlife interface. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, *36*(3), 263-268. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cimid.2012.07.005>
- Mohamed, A. (2020). Bovine tuberculosis at the human-livestock-wildlife interface and its control through one health approach in the Ethiopian Somali Pastoralists: A review. *One Health*, *9*, 100113. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2019.100113>
- Mokrousov, I., Badleeva, M., Mudarisova, R., Kozhevnikov, V., Markhaev, A., Guntupova, A., & Vyazovaya, A. (2024). Increasing circulation of multi-drug resistant tuberculosis strains in Buryatia, high-burden and ethnically diverse region in the Russian Far East. *Tuberculosis (Edinb)*, *149*, 102555. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2024.102555>
- Olea-Popelka, F., Muwonge, A., Perera, A., Dean, A. S., Mumford, E., Erlacher-Vindel, E., Forcella, S., Silk, B. J., Ditiu, L., El Idrissi, A., Raviglione, M., Cosivi, O., LoBue, P., & Fujiwara, P. I. (2017). Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*-a call for action. *The Lancet Infectious Diseases*, *17*(1), e21-e25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30139-6)
- One Health High-Level Expert, P., Adisasmito, W. B., Almuhairi, S., Behraves, C. B., Bilivogui, P., Bukachi, S. A., Casas, N., Cediell Becerra, N., Charron, D. F., Chaudhary, A., Ciacci Zanella, J. R., Cunningham, A. A., Dar, O., Debnath, N., Dungu, B., Farag, E., Gao, G. F., Hayman, D. T. S., Khaita, M., Koopmans, M. P. G., Machalaba, C., Mackenzie, J. S., Markotter, W., Mettenleiter, T. C., Morand, S., Smolenskiy, V., & Zhou, L. (2022). One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog*, *18*(6), e1010537. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010537>
- Oren, E., Fiero, M. H., Barrett, E., Anderson, B., Núñez, M., & Gonzalez-Salazar, F. (2016). Detection of latent tuberculosis infection among migrant farmworkers along the US-Mexico border. *BMC Infectious Diseases*, *16*(1), 630. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1959-3>
- Pando, D. A. H. (2019). *Estimación del costo de atención de pacientes con tuberculosis pulmonar para el año 2018 en México* [tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México]. Repositorio institucional UNAM. <https://hdl.handle.net/20.500.14330/TES01000785366>



- Paz-Ayar, N., Mejía-Rodríguez, I., García-Velasco, L., Alcalá-Martínez, E., Martínez-Vivar, J. C., & Niebla-Fuentes, M. (2018). Determinantes económicos en la incidencia de tuberculosis en México. *Revista de sanidad militar*, 72, 295-299. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000400295&lng=es&tlng=es.
- Pérez-Guerrero, L., Milián-Suazo, F., Arriaga-Díaz, C. a., Romero-Torres, C., & Escartín-Chávez, M. (2008). Epidemiología molecular de las tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. *Salud Pública de México*, 50(4), 286-291.
- Portnoy, A., Yamanaka, T., Nguhiu, P., Nishikiori, N., Garcia Baena, I., Floyd, K., & Menzies, N. A. (2023). Costs incurred by people receiving tuberculosis treatment in low-income and middle-income countries: a meta-regression analysis. *Lancet Glob Health*, 11(10), e1640-e1647. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00369-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00369-8)
- Rothel, J. S., Jones, S. L., Corner, L. A., Cox, J. C., & Wood, P. R. (1992, Jan). The gamma-interferon assay for diagnosis of bovine tuberculosis in cattle: conditions affecting the production of gamma-interferon in whole blood culture. *Australian Veterinary Journal*, 69(1), 1-4. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1992.tb09848.x>
- Sabio, Y. G. J., Bigi, M. M., Klepp, L. I., Garcia, E. A., Blanco, F. C., & Bigi, F. (2020). Does *Mycobacterium bovis* persist in cattle in a non-replicative latent state as *Mycobacterium tuberculosis* in human beings? *Veterinary Microbiology*, 247, 108758. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108758>
- Shey, R. A., Nchanji, G. T., Stong, T. Y. A., Yaah, N. E., Shintouo, C. M., Yengo, B. N., Nebangwa, D. N., Efeti, M. T., Chick, J. A., Ayuk, A. B., Gwei, K. Y., Lemoge, A. A., Vanhamme, L., Ghogomu, S. M., & Souopgui, J. (2025). One Health Approach to the Computational Design of a Lipoprotein-Based Multi-Epitope Vaccine Against Human and Livestock Tuberculosis. *International Journal Molecular Sciences*, 26(4), 1587. <https://doi.org/10.3390/ijms26041587>
- Sistema Nacional de Evaluación de los Derechos Humanos. (s.f.). *Incidencia de tuberculosis pulmonar (por cada 100 mil habitantes)*. Consultado el 12 de junio de 2025 de <https://snedh.segob.gob.mx/indicadores.php?codigo=PUDH:INDI:SaR07b>
- Valencia-Trujillo, D., Ávila-Trejo, A. M., García-Reyes, R. L., Narvaez-Díaz, L., Segura Del Pilar, M., Mujica-Sánchez, M. A., Becerril-Vargas, E., León-Juárez, M., Mata-Miranda, M. M., Rivera-Gutiérrez, S., & Cerna-Cortes, J. F. (2024). Genetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* Strains Isolated from HIV-Infected Patients in Mexico. *Pathogens*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/pathogens13050428>



- Van Der Zwan, A., Campbell, P. T., Shi, N., De Bortoli, N., & Villanueva-Cabezas, J. P. (2024). Systematic review of knowledge, attitudes, and practices of dairy farmers and consumers towards bovine tuberculosis in low- and middle-income countries. *Preventive Veterinary Medicine*, 232, 106314. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2024.106314>
- Vargas RM, R. N., Salazar LMA, Cano F (2003). Cost of Lung Tuberculosis Treatment: Case National Institute of Respiratory Diseases (INER). *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 16, 219-225. <https://www.medicigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=6335>
- Wang, J., Fan, X. Y., & Hu, Z. (2024). Immune correlates of protection as a game changer in tuberculosis vaccine development. *NPJ Vaccines*, 9(1), 208. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-01004-w>
- World Health Organization. (2005). *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005*. Recuperado de https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/144569/9241562919_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization. (2017). *Global tuberculosis report 2017*. Recuperado de <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565516>
- World Health Organization. (2024). *Global tuberculosis report 2024*. Recuperado de <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
- World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Organisation for Animal Health. (2017). *Roadmap for zoonotic tuberculosis*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/259229>
- Yague-Santiago, Z. L., Ramirez-Diaz, M. D. P., Velazquez-Ramirez, D. D., Zenteno-Cuevas, R., & Luna-Hernandez, J. F. (2022). Factors associated with tuberculosis-diabetes mellitus type 2 binomial in rural population of Oaxaca, Mexico. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(4), 650-658. <https://doi.org/10.3855/jidc.15543>
- Zacarias-Hernández, J. L., Flores-Arechiga, A., Támez-Guerra, R. S., Rivera-Morales, L. G., Castro-Garza, J., Becerril-Montes, P., Vázquez-Cortés, C. G., de la, O. C. M., Vázquez-Guillen, J. M., & Rodríguez-Padilla, C. (2025). Geographical location and genotyping analysis of pulmonary tuberculosis in the state of Nuevo Leon, Mexico. *Scientific Reports*, 15(1), 7098. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90579-y>

