

Entorno

INVESTIGACIÓN
CÁNCER DE
MAMA: UNA
PERSPECTIVA
ACTUAL
MEXICANA

REVISTA DE CONOCIMIENTO E INNOVACIÓN **UDLAP**



#BrainDrain

udlap.mx



DISTRIBUCIÓN GRATUITA SEP-DIC 2020

#12

»» ISSN 2594-0147

»» Indizada en Latindex

UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA



UDLAP[®]

JENKINS GRADUATE SCHOOL

Maestrías

- **Administración de Empresas (MBA)**

RVOE: 20160808

- **Especialidad en Finanzas**

RVOE: 20160810

- **Especialidad en Mercadotecnia**

RVOE: 20160809

- **Gobernanza Global**

RVOE: 20170003

- **Finanzas**

RVOE: 20170311

- **Gestión y Liderazgo de Instituciones Educativas**

RVOE: 20170847

- **Defensa Fiscal**

RVOE: 20171134

- **Impuestos**

RVOE: 20171135



CDMX

PROGRAMAS DE **EDUCACIÓN CONTINUA**

www.udlapjenkins.mx

✉ informes@udlapjenkins.mx

☎ Tel.: (55) 47 47 62 89

📞 (+521) 222 577 38 29

f /udlapjenkinsgs

🐦 @udlapjenkinsgs

in UDLAP Jenkins Graduate School

Av. Paseo de la Reforma 180 · Piso 16 Col. Juárez, CDMX.

#BrainDrain

1

FUGA DE CEREBROS EN MÉXICO:

¿oportunidad o desventaja?

► 24. PORTADA

4. EL LÍMITE DE LA VIDA: la frontera entre la autobiografía y la ficción narrativa en el cine de Jonas Mekas

► The limit of life: the border between autobiography and narrative fiction in the cinema of Jonas Mekas

Por: Juan Carlos Reyes Vázquez

14. Actividad antimicrobiana del aceite esencial de orégano NANOENCAPSULADO CONTRA STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN JUGO DE TOMATE Y JUGO VERDE

► Antimicrobial activity of nanoencapsulated oregano essential oil against Staphylococcus aureus in tomato juice and green juice

Por: Nancy Ruiz-González • Aurelio López-Malo
• Enrique Palou • Nelly Ramírez-Corona • María
Teresa Jiménez-Munguía

FUGA DE CEREBROS EN MÉXICO: ¿Oportunidad o desventaja?

► Brain drain in Mexico: opportunity or disadvantage?

Por: Gabriela Guzmán Lima ► **24. PORTADA**

34. POLIMORFISMOS DE LAS SUPERFAMILIAS de transportadores de membrana ABC, SLC y su efecto farmacocinético

► Polymorphisms of the ABC, SLC membrane transporter superfamilies and their pharmacokinetic effect

Por: Yessica Zapata-Vázquez • Blanca P. Lazalde-Ramos •
Marisol Galván-Valencia • Martha G. Sosa-Macías •
Argelia López-Luna

50. CÁNCER DE MAMA: UNA PERSPECTIVA ACTUAL MEXICANA

► Breast Cancer: a current Mexican perspective

Por: Jessica Andrea Flood-Garibay • Alejandro
Porrás-Bojalil • Erwin J. Pérez-Cortés

PRESIDENCIA

José Ramón Valdés Parra

EDITOR GENERAL

Poliopro Fortunate Martínez Austria

CONSEJO EDITORIAL

Dirección Ejecutiva
Martín Alejandro Serrano Meneses
*Decano de Investigación
y Posgrado*

Secretaría Ejecutiva
Lorena Martínez Gómez
*Directora general de Planeación y
Gestión Institucional*

**Coordinación
Editorial**
Izraim Marrufo Fernández
Director de Comunicación

Editora Gráfica
Sonia Gisella
Aguirre Narváez
*Profesora de la Licenciatura de
Diseño de Información Visual*

Tecnologías de la Información
Fernando Thompson
de la Rosa
*Director general de Tecnologías de
la Información*

Biblioteca
María Elvia Catalina
Morales Juárez
*Directora de
Bibliotecas*

DISEÑO EDITORIAL
Andrea M. Flores Santaella

CORRECCIÓN DE ESTILO
Aldo Chiquini Zamora
Andrea Garza Carbajal

FOTOGRAFÍAS
www.shutterstock.com

COMITÉ EDITORIAL

EDITORES ASOCIADOS

Artes y Humanidades
Enrique Ajuria Ibarra

Ciencias
Miguel Ángel Méndez Rojas

Ciencias Sociales
Leandro Rodríguez Medina

Ingeniería e Innovación
Aurelio López Malo Vigil

Negocios y Economía
Raúl Bringas Nostti

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Ileana Azor Hernández
Universidad de las Américas Puebla

Antonio Alcalá González
Tecnológico de Monterrey

Cecilia Anaya Berríos
Universidad de las Américas Puebla

Jorge Gamaliel Arenas Basurto
Universidad de las Américas Puebla

Lucila Castro Pastrana
Universidad de las Américas Puebla

Miguel Doria
UNESCO

Jorge Alberto Durán Encalada
Universidad de las Américas Puebla

Alexander James Hope
Universidad Autónoma de Madrid

Juan Enrique Martínez-Legaz
Barcelona Graduate School of Economics

Raúl Mújica García
Instituto Nacional de Astrofísica,
Óptica y Electrónica

René Reyes Mazzoco
Universidad de las Américas Puebla

Ulises Sandal Ramos Koprivtza
Universidad de las Américas Puebla

Manuel Francisco Suárez Barraza
Universidad de las Américas Puebla

María Luisa Torregrosa y Armentia
Facultad Latinoamericana de
Ciencias Sociales

EDITORIAL

Fiel a su política editorial, este número de la revista *Entorno UDLAP* destaca por su contenido multidisciplinario, que abarca temas de ingeniería, negocios, ciencias y desarrollo tecnológico. De esta manera, incluimos artículos relativos a la industria alimentaria, en particular el uso de conservadores de origen natural en los alimentos; de arte y humanidades, ejemplificados con un sobresaliente análisis del cine de Jonas Mekas, que nos plantea los límites entre la narrativa y la autobiografía en este destacado cineasta; otro más sobre la situación del cáncer de mama en México, basado en estudios de campo; y un estudio de sólida base científica que analiza los efectos farmacocinéticos de transportadores de membrana.

El artículo central de este número, que da tema a la portada, es el relativo a la fuga de cerebros en México. Esta triste realidad es una de las que más preocupan a los científicos mexicanos. Atestiguar la salida al extranjero de jóvenes investigadores formados en nuestro país con gran esfuerzo, en primer lugar, por parte de ellos mismos, pero también de sus profesores e instituciones, debe ser una de las realidades que es más urgente cambiar, si se quiere impulsar realmente a la ciencia y la tecnología mexicanas y, en último término, a nuestra sociedad. Este fenómeno, que ha ocurrido siempre, se ha exacerbado recientemente por un conjunto de factores: por recortes al gasto de ciencia y tecnología, además de una miope política pública que canceló las cátedras CONACYT, que se habían constituido en un mecanismo de retención e impulso de los jóvenes talentos de la ciencia mexicana. Esta realidad, ahora, se ha visto agravada por la crisis económica y social derivada de la pandemia de COVID-19. La autora del artículo «Fuga de cerebros en México ¿Oportunidad o desventaja?», propone una visión parcialmente optimista, destacando algunas de las posibles oportunidades que pueden producirse para la ciencia y la tecnología de México con la estancia de investigadores mexicanos en el extranjero. Estas oportunidades, sin embargo, sólo podrán aprovecharse si la política pública en nuestro país se corrige, y si las instituciones privadas que realizan –o debieran realizar– investigación y desarrollo tecnológico adoptan un papel más protagónico, aumentando la inversión en ciencia y tecnología y abriendo plazas para los nuevos investigadores.

Con este número, *Entorno UDLAP* completa cuatro años de ediciones para la difusión del conocimiento. En este lapso, la revista ha alcanzado una etapa de crecimiento en la que cuenta ya con un amplio padrón de autores, árbitros y editores, pero sobre todo de lectores, que la van consolidando como un proyecto editorial único, que destaca por su orientación multidisciplinaria y su calidad científica, avalada por la revisión rigurosa por pares, junto con un diseño gráfico diferente y atractivo, que hace más sencillo y agradable el acercamiento a la ciencia, la tecnología y las humanidades.

Quienes colaboramos en *Entorno UDLAP* esperamos que nuestros lectores disfruten este nuevo ejemplar de nuestra revista.

Poliopetro F. Martínez Austria
Editor general

ENTORNO UDLAP, Año 4, núm. 12, septiembre-diciembre 2020, es una publicación cuatrimestral editada por la Fundación Universidad de las Américas, Puebla. Exhacienda Santa Catarina Mártir s/n, San Andrés Cholula, Puebla, C. P. 72810. Tel.: 222 229 20 00. www.udlap.mx, revista. entornoudlap@udlap.mx
Editor responsable: Poliopetro Fortunato Martínez Austria. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2018-070912041700-102, ISSN: 2594-0147, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Licitud de Título y Contenido núm. 16817, otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa en los Talleres de la Universidad de las Américas Puebla, Exhacienda Santa Catarina Mártir s/n, San Andrés Cholula, Puebla, C. P. 72810. Este número se terminó de imprimir el 24 de agosto de 2020, con un tiraje de 1100 ejemplares. Su distribución es gratuita.

Los artículos, así como su contenido, su estilo y las opiniones expresadas en ellos, son responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan la opinión de la UDLAP.

«Esta revista se publica bajo licencia de Creative Commons Atribución-No comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. CC BY-NC-SA 4.0» <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



Los artículos publicados en *Entorno UDLAP* se someten a revisión por pares, en el sistema de «doble ciego», es decir que los árbitros no conocen el nombre de los autores del texto que revisan, ni los autores los nombres de quienes lo revisan. La responsabilidad del contenido de los artículos corresponde exclusivamente a los autores, y no necesariamente refleja la postura de los editores, miembros del consejo y comité editoriales o de la Universidad de las Américas Puebla.

SIMBOLOGÍA / SECCIÓN

 **AUTOR INTERNO**

 **AUTOR EXTERNO**

UDLAP[®]

►The limit of life: the border between autobiography

EL LÍMITE

la frontera entre

4

UDLAP®



and narrative fiction in the cinema of Jonas Mekas.

DE LA VIDA:

la autobiografía y la ficción narrativa en el cine de

JONAS MEKAS

5

www.udlap.mx

Por:  Juan Carlos Reyes Vázquez

RESUMEN

Dentro del mundo del cine experimental y documental, Jonas Mekas (Lituania, 1922-Estados Unidos, 2019) ocupa un lugar indudablemente particular otorgado por la crítica especializada. Parte de su obra como cineasta se caracterizó por el uso de material casero capturado a lo largo de toda su vida, por lo cual el tono y ejercicio formal de dichas obras se mantiene en un delgado margen entre la ficción narrativa y el documental autobiográfico. Esta hipótesis proviene, en buena medida, de un análisis formal de las películas, así como de una

revisión de su historia de vida que sus propios filmes, pero también sus diarios escritos permiten. Así, podemos encontrar que dichas cintas exponen y detonan inevitables paradojas sobre asuntos como la «realidad» del cine, la objetividad del documentalista, el estatuto de indexicalidad de la imagen, así como el registro vital que el autor deja plasmado en su obra.

PALABRAS CLAVE

Mekas • Cine documental • Biografía • Ficción

◆ ABSTRACT

Within the world of experimental and documentary cinema, Jonas Mekas (Lithuania, 1922 – United States, 2019) occupies an undoubtedly particular place granted by specialized critic. Part of his work as a filmmaker was characterized by the use of homemade material captured throughout his life, so the tone and formal exercise of these works has remained in a thin margin between narrative fiction and autobiographical documentary. This hypothesis comes largely from a formal analysis of the films, as well as from a review of his life history that his films, but also his written diaries allow. Thus, we can find that these films expose and detonate inevitable paradoxes on issues such as the “reality” of the cinema, the objectivity of the documentary filmmaker, the statute of index of the image, and on the vital record that the auteur decides to leave reflected in his work.

◆ KEYWORDS

**Mekas • Cinema • Documentary
• Biograph • Fiction**

El 23 de enero de 2019 murió al que la crítica cinematográfica y cultural considera uno de los más importantes realizadores de cine experi-

mental en la historia de la disciplina: el cineasta lituano Jonas Mekas. Nacido un día de Navidad de 1922 en Seminiskiai, Lituania, murió en Estados Unidos a los 97 años. Mekas tuvo sin duda una larga y prolífica carrera como cineasta, poeta, crítico cinematográfico y activista cultural. Fue una de las voces más interesantes y originales de la crítica cinematográfica desde el *Village Voice* de Nueva York desde 1958, y durante muchos años su columna fue referencia del cine de vanguardia y experimental. En 1962 fundó la cooperativa llamada *The Film Makers*, y en 1970, lo que se constituyó en el archivo más grande de cine experimental de la actualidad: el *Anthology Film Archive*. Una vida de constante dolor, búsqueda, desplazamiento y migración forzada, que tuvo como puntal el llegar a ocupar un privilegiado y único lugar entre los realizadores de vanguardia de toda la historia del cine. Su actividad artística lo llevó a estar estrechamente relacionado con la escena estadounidense y, posteriormente, internacional del cine experimental y el *pop-art*, estando en contacto con artistas como Andy Warhol, Allen Ginsberg, John Lennon o Salvador Dalí.

Es debido a la importancia que consideramos que Jonas Mekas tiene para el cine a nivel internacional, así como la influencia que éste significó para distintos cineastas que desarro-



NACE EN **1922**,
EN SEMINISKIAI,
LITUANIA

ES UNO DE UNO DE LOS MÁS
IMPORTANTES REALIZADORES
DE CINE EXPERIMENTAL

EN 1944 MEKAS DEJÓ
LITUANIA JUNTO CON SU
HERMANO ADOLFAS DEBIDO
AL INMINENTE PELIGRO DE LA
SEGUNDA GUERRA MUNDIAL

UNA DE LAS VOCES MÁS
INTERESANTES Y ORIGINALES DE LA
CRÍTICA CINEMATOGRAFICA DESDE
EL VILLAGE VOICE DE NUEVA YORK
DESDE 1958

llaron su obra durante el siglo xx y los albores del XXI, que este texto plantea la elaboración de un análisis de la frontera casi invisible, entre el cine documental y la autobiografía que Mekas exploró a lo largo de toda su filmografía. Así, el enfoque específico se encontrará en la continua búsqueda y confrontación que es perceptible en la frontera que irremediamente se establece entre la ficción y el documental; y por otro lado en la, a veces evidente, otra ilusoria, frontera entre su vida y la realidad construida en cada película. Umberto Eco, en *Seis paseos por los bosques narrativos*, se refiere a esta construcción narrativa ficcional de la vida de una forma muy particular, ya que plantea que ésta

«retrata bastante bien nuestra tendencia a entender lo que nos sucede en términos de lo que Barthes llamaba un texto lisible. Puesto que la ficción narrativa parece más confortable que la realidad, intentamos interpretar esta última como si fuera ficción narrativa (Umberto Eco, 1997)».

Para cumplir dichos objetivos, este análisis se centrará en las que consideramos las cintas en las que dicha frontera de la que antes hablaba se hace más evidente. Tres de sus películas más personales y autobiográficas: *Reminiscences of a Journey to Lithuania* (1971-1972), *Lost, Lost, Lost* (1976), y *As I was Moving Ahead*

Occasionally I Saw Brief Glimpses of Beauty (2000).

En 1944 Mekas dejó Lituania junto con su hermano Adolfas debido al inminente peligro de la Segunda Guerra Mundial. Ambos fueron prisioneros en el campo de concentración de Elmshorn en Alemania, pero después de ocho meses de trabajos forzados pudieron escapar hacia Dinamarca. No fue hasta finales de 1949 que ambos tuvieron la oportunidad de emigrar a Estados Unidos, específicamente al barrio de Williamsburg, en Brooklyn, Nueva York. Únicamente dos semanas después de su llegada, Mekas pidió un préstamo para comprar su primera cámara de cine: una Bolex de 16 mm y comenzó a grabar fragmentos de su vida diaria, y contexto más cercano y familiar, actividad que se volvería en una obsesión durante toda su vida. Como lo plantea Efrén Cuevas en su texto *Diálogo entre el documental y la vanguardia en clave autobiográfica*, podría considerarse uno de esos casos en que «la presencia de la cámara en los espacios íntimos en los que se despliegan las relaciones personales y familiares plantea a su vez la cuestión añeja de la representabilidad de esa intimidad personal o familiar» (Cuevas, E., 2005).



1962
FUNDÓ LA COOPERATIVA
LLAMADA THE FILM MAKERS



SU ACTIVIDAD ARTÍSTICA LO LLEVÓ A
ESTAR ESTRECHAMENTE RELACIONADO
CON LA ESCENA ESTADOUNIDENSE

1970
CONSTITUYÓ EL ARCHIVO MÁS GRANDE DE
CINE EXPERIMENTAL DE LA ACTUALIDAD: EL
ANTHOLOGY FILM ARCHIVE

SIGUE EN LA PÁG. 10 →





**MEKAS PERDIÓ
EN LITUANIA SU
POESÍA, FACETA
POR LA QUE AÚN ES
MÁS RECONOCIDO
EN SU PAÍS, Y EN
BUENA MEDIDA SU
LENGUAJE, Y CON
ELLO, EN PALABRAS
DEL FILÓSOFO
Y LINGÜISTA
AUSTRIACO LUDWIG
WITTGENSTEIN, LOS
LÍMITES DE
SU MUNDO.**

José Luis Brea afirma que:

*«el extraordinario aumento de las movi-
lidades –geográficas, pero también so-
ciales, culturales, genéricas, etnográficas,
biopolíticas, económicas– produce
una desterritorialización sistemática de
esa ecuación posesiva, despolitizadora
del mundo, que hemos llamado globali-
zación (Brea, J. L., 2004)».*

Citamos a Brea con la intención de exponer cómo es, en buena medida, por esta migración forzada que puede significar la pérdida de la propia identidad, no sólo nacional, sino la más íntima y personal, que Mekas se pasa la vida en una frontera simbólica que se materializa en una mucho más visible entre la ficción y el documental en su cine, la mayoría autobiográfico. No es gratuito que el mismo Mekas anote en su diario, titulado *Ningún lugar adonde ir*:

*«Te invito a leer todo esto como fragmen-
tos de la vida de alguien. O como una car-
ta de un extranjero que siente nostalgia. O
como una novela, ficción pura. Sí, te invi-
to a leer esto como una ficción. El tema, la
trama que anuda estas piezas es mi vida,
mi desarrollo. ¿El villano? El villano es el
siglo veinte (s. p.)».*

Como antes anotábamos, Jonas Mekas fue un artista en una eterna búsqueda de la belleza y lo sublime en las cosas más cotidianas y vivenciales que ocurrían en su día a día. Aquello que Mekas aparentemente buscó durante toda su vida fue a sí mismo, en otras palabras, un «lugar adonde ir». Un hombre que extravió todo, que perdió especialmente su hogar y, con ello, su vida, o al menos su modo de habitar el mundo, de ser en el mundo. Ante ese desplazamiento y su propia disonancia con la mal llamada modernidad es imposible no recordar las últimas palabras escritas por Martin Heidegger, «[...] de qué manera puede haber patria (hogar) en esta era de la civilización mundial

mecanizada y uniforme» (Carranza, J. E., 2017). Mekas perdió en Lituania su poesía, faceta por la que aún es más reconocido en su país, y en buena medida su lenguaje, y con ello, en palabras del filósofo y lingüista austriaco Ludwig Wittgenstein, los límites de su mundo. Como lo dijera Efrén Carranza: «En esta actualidad de refugiados y barbarie social ha sido inminente huir, migrar. Buscar hogar más allá de las fronteras. No obstante, el exilio más radical es el del lenguaje» (Carranza, J. E., 2017). Perdió su manera de habitar el mundo, y «por *habitar* debemos entender el transcurso que recorreremos las personas desde el nacimiento hasta la muerte, y este transcurso se traduce en el modo de existir» (Carranza, J. E., 2017). Para Mekas, el modo de existir se convirtió a la vez en el modo de subsistir, de guardar su vida en celuloide para nunca volver a extraviarla.

Como punto de partida analítico consideramos de suma importancia realizar ciertas puntualizaciones sobre el documental como género cinematográfico, así como de sus posibilidades relacionales con la biografía, la autobiografía visual, y, por otro lado, algunas de las construcciones formales que le son características al género, así como aquellas específicas con las que las cintas de Mekas se pueden abordar de manera puntual.

A decir de Bill Nichols, las películas documentales retratan situaciones sobre personas reales, es decir, sobre actores sociales que se presentan a sí mismos dentro de un marco formal específico, el cual proyecta una concreta perspectiva sobre las vidas, situaciones o eventos mostrados. Esto toma forma de distintas maneras dependiendo el punto de vista, es decir, el posicionamiento y régimen escópico que el director utilice para darle forma a ese mundo a través de una alegoría de ficción (Nichols, B., 2017). Esto nos permite comprender que existen, como en el cine de ficción dramática, muy

diversas aproximaciones tanto temáticas como formales al género documental, y que éstas dependerán en gran medida de las decisiones representacionales que el director tome durante todas las fases de la producción.

En búsqueda del lugar que los documentales de Mekas realizan con esa intención autobiográfica que hemos ya referido, nos parece necesario apuntar la división que Erik Barnouw realiza respecto a este particular tipo de enunciación en el cine documental. Nichols sistematiza lo propuesto por Barnouw en lo que consideramos tres categorías que bien podrían reflejar en parte lo que Jonas Mekas hace en las películas analizadas. En un principio se menciona que existe un modelo de *Ensayo en primera persona*, en donde el autor emplea su punto de vista como punto de partida, y el documento obtenido es muy parecido a la autobiografía, pero se centra en un desarrollo individual del cineasta (Nichols, B., 2017). En segundo lugar, se plantea un *Diario personal*, en el cual aparecen en pantalla impresiones diarias del autor sobre ciertos temas, o en algunos casos su propia vida. Una característica importante de esta estructura formal es que, en su montaje, dichas impresiones se editan en cierto sentido de una manera casi arbitraria (107). Por último, siendo este el caso que mayor confluencia encuentra con el trabajo realizado por Mekas, se encuentra el *Documental autobiográfico*, el cual consiste en la «revisión» personal de la experiencia de maduración, así como de una postura ante los eventos ocurridos durante la vida de un individuo que suele ser el propio director/autor del documental (107).

Hablando específicamente de las tres cintas a discutir, podemos decir que *Reminiscences of a Journey to Lithuania* (1971-1972) es considerada como una cinta documental en un sentido más tradicional y, como lo dice su título, relata el viaje de vuelta de Mekas, cer-

ca de 27 años después de su partida, a Semniskiai, Lituania. Este filme de 88 minutos de duración es considerado el Segundo *Diary Film* del autor –subgénero adjudicado a él casi en su totalidad– quien mostrando metraje profundamente íntimo del regreso a su lugar de nacimiento junto con su hermano, desarrolla una cinta profundamente personal, pero que, sin la siempre presente nostalgia por su pasado y origen, hubiera sido imposible. *Lost, Lost, Lost* (1976), de ya 178 minutos, está compuesta de seis latas completas filmadas entre 1949 y 1963. El documental autobiográfico da inicio con su llegada a Nueva York, pasa por su primera etapa como poeta ya en Estados Unidos, y su inicio emocional como un individuo siempre desplazado, siempre en constante búsqueda, y termina con un retrato de la comunidad lituana en otro país, así como sus esfuerzos por adaptarse a lo perpetuamente extranjero. Como lo plantea Cuevas (2005), «exceptuando lo rodado en los primeros años, que esta recogido en los primeros rollos de *Lost, Lost, Lost* (1976), el resto de su material filmado se aleja claramente de un estilo convencional» (Cuevas, E. 2005)., Esto conforma un estilo muy personal del autor en donde establece la mediación realizada por la cámara como una extensión de su visión del mundo (Cuevas, E. 2005). El propio Mekas afirma que *Lost, Lost, Lost* (1976) muestra el doloroso intento de evitar sentirse exiliado durante toda la vida –sensación que dice nunca poder superar–, pero también sobre quién era él en esos años y cómo es que intentaba descubrirlo y encontrarse a sí mismo en una pantalla. La terrible sensación de un migrante que no puede olvidar su lugar de origen, pero que no logra encontrar uno nuevo. Al final del documental, dice Mekas, una nueva vida comienza, y los momentáneos sentimientos de felicidad surgen. Finalmente, en *As I Was Moving Ahead Occasionally I Saw Brief Glimpses of Beauty* (2000) es

ya catalogado como un documental de corte experimental por la crítica.

Con un lugar ya decisivo en el cine experimental y de vanguardia, *As I Was Moving ...*, se estrenó en el Festival de Cine de Londres, y es una larga compilación de los rollos caseiros y más íntimos de Mekas. Con una duración de casi cinco horas, es uno de los filmes experimentales más largos jamás montados, y sin duda es un intento de Mekas de reconstruir su vida a través del cine. Una nostalgia particular se aprecia en la película, ya que aparecen hechos tan íntimos como cumpleaños, días de campo o los primeros pasos de su hijo. Como en muchas de sus cintas, Mekas comenta el material en voz en *off*, o con intertítulos que van apareciendo conforme la cinta avanza.

Podríamos casi asegurar que fue esa nostalgia cotidiana la que mantiene vivo y filmando todos los días de su vida a Mekas. Emilio Bernini lo plantea de una manera puntual en la introducción al diario del cineasta:

«La nostalgia es, ante todo, un afecto de elección, porque Mekas encuentra en ella la persistencia de un vínculo vital, con aquello que se ha perdido («mientras se siente nostalgia», [escribe el cineasta] hacia enero de 1949, «uno no está muerto. Uno sabe que todavía hay algo que ama») (17)».

Mekas busca entonces en esa frontera antes mencionada una posibilidad de recuperación de lo cotidiano que añora. Por un lado, filma ese material sin un fin específico, de no ser por los pocos casos en los que estructura alguna de sus películas antes de comenzar a rodar. Es hasta el momento que tiene los recuerdos capturados, bajo una imposibilidad de escape (como antes lo hiciera en su diario escrito), que decidía qué película conformaban esos fragmentos juntos. Me permito citar *in extenso* el diario de Mekas para ilustrar aquello que el autor apuntaba como añoranzas, y que después es claramente reflejado en casi todos sus documentales:

«Solíamos volver a casa, después del trabajo, percibiendo un olor a madera y a musgo y a tierra. En cada objeto de nuestro alrededor sentíamos la eternidad. La amistad de la tierra. Cada objeto a nuestro alrededor había sido tocado por nuestras manos. Nuestro padre y nuestros hermanos mayores cortaron los árboles, los talaron, y sacaron las piedras y colocaron los cimientos para la casa, construyeron el techo, cada marco de las ventanas, los bancos, golpearon la arcilla del piso. Y nosotros, los más chicos, lo observamos todo. Todo es familiar y real, cercano. Es bueno sentarse en una casa así, no sólo cuando



TRASCENDIÓ EN EL CINE A
NIVEL INTERNACIONAL

FUE UN ARTISTA EN UNA ETERNA BÚSQUEDA DE
LA BELLEZA Y LO SUBLIME EN LAS COSAS MÁS
COTIDIANAS Y VIVENCIAS QUE OCURRÍAN
EN SU DÍA A DÍA

INFLUYÓ PARA EL DESARROLLO
DE DISTINTOS CINEASTAS
DURANTE EL SIGLO XX

llueve o hace frío, es bueno simplemente sentarse y no hacer nada, hablar con los amigos (marzo de 1948) (18)».

Mekas fue migrando de su diario a los *Diary Films*. En parte, esta migración paulatina de la palabra escrita, con la que evidentemente realizaba su oficio como poeta, refuerza la idea de la existencia de una frontera casi borrosa entre su vida, siempre y cuando ésta fuera registrada de manera documental, por lo que no sería exagerado afirmar que su propia existencia se fue convirtiendo en su obra y viceversa. Como lo dice Bernini: «El diario es el primer registro [...] y es una práctica de escritura que se abandona casi en el mismo momento en que empieza a filmar» (Bernini, E., 2014). No es de extrañarse que sea entonces un director obsesivo con el control de sus filmes: con una obra de casi cincuenta películas, funge en cuarenta y siete como director, en veintinueve como director de fotografía, editó veintitrés de ellas, y produjo dieciséis en solitario. Tal control pareciera indicar que, para Jonas Mekas, la frontera entre su vida y sus películas, al ser todas documentales, era nebulosa y en algunos casos, como en *Autobiography of a Man Who Carried His Memory in His Eyes* (2000), casi invisible. Como lo dice el propio título de la cinta, Mekas fue un realizador que contempló casi toda su vida a través de una cámara de cine, y fue gra-

cias a ello que hizo potentes escisiones en el cine como objeto cultural, pero también en el cine visto como una práctica personal y vitalista. Bien se podría decir que esta «revalorización de la memoria es inseparable de una nueva forma de identificación colectiva» que se desdibuja durante la posmodernidad (Lipovetsky y Charles, 2006).

No habría que perder de vista que la imagen fotográfica y, por ende, posteriormente la cinematográfica, recorre un camino que, según lo plantea, se articula en tres momentos principales. En un primer lugar se pensaba en la fotografía como un espejo de lo real, una idea de semejanza entre la imagen y su referente directo, una esencia totalmente mimética. Posteriormente, como una transformación de lo real, y entonces el principio de realidad fue concebido como una impresión o efecto de lo real, no como un espejo, sino como algo culturalmente codificado. Y, finalmente, la fotografía como una huella de objeto real, es decir, el discurso sustentado en las ideas de índice y referencia (20-21). Después de lo propuesto por Dubbois aparecerán otras maneras de analizar la ontología de la imagen que suponen sugerentes maneras de explorar la manera en la que el cine documental de Mekas se articula de una manera mucho más completa con las imágenes capturadas desde su «vida real», asumiendo de

MURIÓ EN LOS EE. UU. A LOS 97 AÑOS, EL 23 DE ENERO DE 2019

LO QUE MEKAS APARENTEMENTE BUSCÓ DURANTE TODA SU VIDA FUE A SÍ MISMO, EN OTRAS PALABRAS, UN «LUGAR ADONDE IR»



nueva cuenta que la frontera entre la imagen capturada día a día y su «transformación» en filmes documentales, guarda una relación mucho más compleja que de simple indexicalidad.

Pareciera que es inevitable entonces preguntarse ¿por qué registrar, filmar, abrazar en cierto sentido, la confusión entre la vida y la captura visual de la vida? Como lo plantea Peter Geimer: «La cuestión no es, o al menos no exclusiva, ¿qué hace visible la imagen entonces? Pero, antes que nada, ¿de qué manera se materializa lo visible? Ambos aspectos, visibilidad y materialidad están inseparablemente interconectados entre sí» (Geimer, P., 2011)¹. Pero como antes decíamos, podría ser que «estos intentos de intrincar la indexicalidad y la representación, regularmente terminan revalidando la premisa del oculoctrismo en lugar de expandir el concepto de análisis de la imagen» (Khalip, J. y Mitchell, R., 2011).

Entonces, es por lo dicho hasta ahora que nos parece tan importante plantear que Jonas Mekas encontraba la frontera entre la relativa ficción, inevitablemente establecida en un documental debido al punto de vista que adopta el director, y su propia vida. ¿Entendía y vislumbraba con claridad entonces esta frontera y simplemente la ignoraba? o ¿en verdad existía una pared casi difusa construida de nostalgia, belleza y añoranza por la vida pasada, o más aún, por la vida presente que se escapaba poco a poco, la que hacía que apareciera ante él una frontera nebulosa entre su vida y su obra?

Nos parece que una cuestión como esta requiere de una imprescindible reflexión sobre el sentido que el mismo Mekas deseaba entregar en cada uno de sus documentales biográficos. Ya que lo que se presenta en sus *Diary Films*, así como mucho tiempo antes en su propio diario, son cortes parciales de su existencia, parecería entonces que las cintas serían únicamente entendidas o interpretadas en su totalidad por él mismo, o por quien conociera o compartiera toda su existencia. Pero consideramos que no era así, ya que las cintas, al menos las tres a las que nos hemos referido: *Reminiscences*

of a Journey to Lithuania, Lost, Lost, Lost, y *As I Was Moving Ahead Occasionally I Saw Brief Glimpses of Beauty*, fueron interpretadas como documentales profundamente emocionales y cargados de una belleza y nostalgia que únicamente material como el que presentan sería capaz. Massimo Doná, en su texto *Distante proximidad..., Antiquísima relación. Las aporías de la interpretación*, apunta:

En su Hermenéutica general (1809-1810), Schleiermacher observa ante todo cómo «la hermenéutica se basa en el hecho de la no comprensión», lo cual significa, en parte, indeterminación y, en parte, ambigüedad del contenido. Interpretar significa, pues, tratar de conseguir entrar en posesión de todas las condiciones propias de la comprensión. Y su fin –el de la hermenéutica– es precisamente el de la «comprensión del sentido supremo. Interpretar significa, pues, buscar el sentido absoluto, último, de un discurso, de un texto» (Doná. M., 2013).

Y ese sentido está en las cintas de Mekas, pero como en cualquier obra, es variable, existen infinitas interpretaciones, en las que nunca se obtiene un «sentido absoluto». Dentro de estas visiones, la del propio director incluida, están también las de los espectadores, pero, aparentemente lo relevante es que en este caso, el propio director podía tener dos visiones distintas ambivalentes pero inseparables. En primer lugar, que como cineasta, estaba haciendo un documental con fragmentos de su vida; en segundo, que él mismo estaba intentando preservar su vida a través de ese documento fílmico. Impulsado siempre por una nostalgia igual de potente que el sentido de belleza que podía encontrar en lo cotidiano, Mekas logró establecer un estilo inigualable en sus documentales biográficos. Probablemente impulsado por su eterno sentido de falta de pertenencia, decidió hacer un propio testimonio de su existencia, de su pasar de largo por el mundo y de nunca encontrar *Ningún lugar adonde ir*.

Así es que mediante un análisis formal de

¹ Todas las traducciones de citas son del autor de este texto.

los documentales de Mekas, como una revisión de sus diarios, podemos ver que sus cintas guardan en efecto un delgado margen entre la ficción y el documental. De la misma manera, se expuso un mapeo de los lugares visibles en los que la frontera, entre el cine documental y la autobiografía, está presente en los filmes de Mekas. Siguiendo esa misma lógica, posterior a esta escisión entre el cine documental y la autobiografía, vimos también una frontera difusa, o ilusoria en algunos casos, entre su vida y la «realidad» que decidía construir en cada película.

A lo largo de estas líneas aventuramos también que esta contrariedad sobre el lugar de enunciación en los documentales autobiográficos del cineasta lituano responde en cierta medida a una migración forzada, la pérdida de identidad nacional, personal e íntima en la que se desdibuja para Mekas esa frontera simbólica entre la realidad y sus mediaciones. Consideramos que fue debido a este tipo de condiciones particulares de vida que el autor contempló casi toda su vida a través de una cámara de cine (casi como lo dice el título de uno de sus más largos filmes), y que esto lo llevó a realizar profundas rupturas epistemológicas y representacionales en el cine entendido tanto como objeto cultural, como también una serie de prácticas personales y vitalistas.

El escritor búlgaro Ilija Trojanow lo dice con mejores palabras en su ensayo autobiográfico *Nach der Flucht (Después de la fuga)*: «Cada exiliado llega a su propia manera. Algunos, la mañana después de fugarse; otros en el instante en el que les es otorgado su certificado de naturalización. Algunos una y otra vez; otros nunca» (Trojanow, I., 2017).



Juan Carlos Reyes Vázquez

Doctor en Creación y Teorías de la Cultura. Ha dirigido o escrito más de diez cortometrajes que han sido seleccionados y premiados en diversos festivales. Es autor de cuatro libros de relatos. Su último libro

es *Nuevas prácticas: nuevo cine. Narrativa cinematográfica ante el paradigma digital* (2018). Es profesor-Investigador en el Departamento de Ciencias de la Comunicación de la Universidad de las Américas Puebla en donde coordina la Licenciatura en Comunicación y Producción de Medios. Es miembro del SNI, nivel 1. juan.reyes@udlap.mx

REFERENCIAS

- Bernini, Emilio (prólogo) *Ningún lugar adonde ir*. Buenos Aires: Caja Negra, 2014.
- Brea, José Luis. El tercer umbral. *Estatuto de las prácticas artísticas en la era del capitalismo cultural*. Madrid: CENDEAC. Murcia, 2004.
- Carranza, José Israel (ed.) «Introducción» Guadalajara: Revista Luvina, año 21, *Irse*, núm. 87-88, verano-otoño, 2017.
- Cuevas, Efrén. «Diálogo entre el documental y la vanguardia en clave autobiográfica» en Casimiro Torreiro y Josetxo Cerdán (eds.), *Documental y vanguardia*. Catedra, Madrid, 2005 (219-250).
- Doná, Massimo. «Distante proximidad..., antiquísima relación: las aporías de la interpretación, en Aranzueque, Gabriel». *Ontología de la distancia. Filosofías de la comunicación en la era telemática*. Barcelona: Abada, 2013 (341-371).
- Dubbois, Philippe. *El acto fotográfico: de la representación a la recepción*. Barcelona: Paidós, 1983.
- Eco, Umberto. *Seis paseos por los bosques narrativos*. Barcelona: Lumen, 1997.
- Geimer, Peter. «Self-Generated Images» en Khalip, Jacques y Robert Mitchell (eds.) *Releasing the Image. From Literature to New Media*. Stanford: Stanford University Press, 2011 (27-43).
- Lipovetsky, Gilles y Sébastien Charles. *Los tiempos hipermodernos*. Barcelona: Anagrama, 2006.
- Khalip, Jacques y Robert Mitchell (eds.) *Releasing the Image. From Literature to New Media*. Stanford: Stanford University Press, 2011.
- Mekas, Jonas. *Reminiscences of a Journey to Lithuania*. Londres: Vaughan Films, 1972.
- ---. *Lost, Lost, Lost*. 1976. París: Potemkine, Re:Vair, 1976.
- ---. *As I was Moving Ahead Occasionally I Saw Brief Glimpses of Beauty*. París: Potemkine, Re:Vair, 2000.
- ---. *Autobiography of a Man Who Carried His Memory in His Eyes*. Nueva York: Jonas Mekas Films, 2000.
- ---. *Ningún lugar adonde ir*. Buenos Aires: Caja Negra, 2014.
- Nichols, Bill. *Introduction to Documentary*. Bloomington: Indiana University Press, 2017.
- Torreiro, Casimiro y Josetxo Cerdán (eds.) *Documental y vanguardia*. Madrid: Catedra, 2005.
- Trojanow, Ilija. *Nach der Flucht: Ein autobiographischer Essay*. Frankfurt: S. Fischer, 2017.

- ▶ Antimicrobial activity of nanoencapsulated oregano essential oil against *Staphylococcus aureus* in tomato juice and green juice

14

Actividad antimicrobiana del ACEITE ESENCIAL DE ORÉGANO NANOENCAPSULADO CONTRA *Staphylococcus aureus* en jugo de jitomate y jugo verde

UDLAP®

Por:  Nancy Ruiz-González • Aurelio López-Malo • Enrique Palou •
Nelly Ramírez-Corona • María Teresa Jiménez-Munguía¹

¹ Los autores agradecen el soporte financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México (números de adjudicación CB-2016-01-283636 y SRE-CONACYT-278363) y a la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP). Además, Nancy Ruiz-González agradece al CONACYT y a la UDLAP por el financiamiento para sus estudios de Doctorado en Ciencia de Alimentos.



RESUMEN

Las propiedades funcionales de los aceites esenciales (AE) son atribuidas a sus componentes, muchos de los cuales tienen propiedades antimicrobianas. Sin embargo, los AE son inestables, por lo que la encapsulación es una alternativa para protegerlos. En este estudio, se evaluó la actividad antimicrobiana del aceite esencial de orégano (AEO) nanoencapsulado por la técnica de emulsión contra *Staphylococcus aureus* en jugo de jitomate y jugo verde. Los jugos fueron caracterizados de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas. La nanoemulsión fue preparada al 5% (p/p) de AEO y caracterizada mediante la distribución granulométrica de las gotas de AEO, dispersas en la nanoemulsión. Se evaluó la actividad antimicrobiana de la nanoemulsión de AEO, mediante curvas de inhibición microbiana, las cuales fueron ajustadas aplicando el modelo de Weibull. La nanoemulsión de AEO disminuyó efectivamente la población bacteriana de *S. aureus* en los jugos después de 10 a 20 minutos de ser aplicada. Se observó que la inhibición total de *S. aureus* (6-log), fue más rápida en el jugo verde, con respecto al jugo de jitomate. El modelo de Weibull se adaptó adecuadamente a las curvas de inhibición de *S. aureus*.

PALABRAS CLAVE

Antimicrobiano · Aceite esencial · Nanoemulsión · Nanoencapsulación · Patógenos

LAS PROPIEDADES FUNCIONALES DE LOS aceites esenciales

(AE) SON ATRIBUIDAS A SUS COMPONENTES, MUCHOS DE LOS CUALES TIENEN PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS.





**LOS AE SON
INESTABLES
BAJO CIERTAS
CONDICIONES
AMBIENTALES
(MISHARINA, 2003).**

◆◆ ABSTRACT

The functional properties of essential oils are attributed to their components, many of which have antimicrobial properties. Essential oils are unstable compounds, therefore, encapsulation is an alternative to protect them. In this study, the antimicrobial activity of oregano essential oil nanoencapsulated by emulsification, against *Staphylococcus aureus*, in tomato juice and green juice was evaluated. Juices were characterized by their physicochemical properties. The nanoemulsion was prepared at 5% (w/w) of oregano essential oil, and characterized by the particle size distribution of the oregano essential oil droplets, dispersed in the nanoemulsion. The antimicrobial activity of oregano essential oil nanoemulsion was evaluated by microbial inhibition curves, which were fitted with Weibull model. The nanoemulsion of oregano essential oil effectively decreased the bacterial population of *S. aureus* in juices after 10 to 20 min of being applied. It was observed that the total inhibition of *S. aureus* (6-log) was faster in green juice than in tomato juice. The Weibull model was adequately adapted to the inhibition curves of *S. aureus*.

◆◆ KEYWORDS

**Antimicrobial · Essential oil · Nanoemulsion
· Nanoencapsulation · Pathogens**

◆◆ INTRODUCCIÓN

Los jugos son productos que tienen una corta vida útil debido a que son susceptibles al

deterioro microbiano y enzimático (Winniczuk and Parish, 1997). Además, estos alimentos pueden ser vehículos de microorganismos patógenos causantes de enfermedades (Dewanti-Hariyadi, 2013). El método más utilizado para el control microbiano en jugos es el procesamiento térmico, sin embargo, puede causar pérdida de nutrientes, así como un cambio en las propiedades sensoriales del alimento (Raybaudi-Massilia, Mosqueda-Melgar y Martín-Belloso, 2006). Actualmente los consumidores buscan productos inocuos, frescos y menos procesados, lo que sugiere la necesidad de desarrollar nuevas técnicas de conservación de alimentos. Los aceites esenciales (AE) y sus componentes han demostrado tener actividad antimicrobiana contra los patógenos comunes en los alimentos (Burt, 2004), sin embargo, los AE son inestables bajo ciertas condiciones ambientales (Misharina, 2003), por lo que una alternativa para protegerlos es la encapsulación. Se han llevado a cabo estudios sobre la actividad antimicrobiana de los AE en sistemas modelo, los cuales tienen una mayor efectividad antimicrobiana al ser encapsulados (Hernández, Hernández et al., 2014; Ayala-Zavala et al., 2007), sin embargo, en alimentos los estudios aún son escasos. El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad antimicrobiana del aceite esencial de orégano (AEO) nanoencapsulado por la técnica de emulsión contra *Staphylococcus aureus* en jugo de jitomate y jugo verde.

◆◆ METODOLOGÍA

• Caracterización fisicoquímica de los jugos

Los jugos comerciales de jitomate y verde marca JUMEX, fueron adquiridos en un supermercado local. Los jugos fueron caracterizados mediante °Bx usando un refractómetro digital (PAL-BX / RI, ATAGO, Japón) de acuerdo a la A.O.A.C. 932.14, pH utilizando un potenciómetro (PC45, Conductronic, México) con base en la A.O.A.C. 981.12, aw usando un higrómetro de punto de rocío (Decagon, AquaLab, EE. UU.) de acuerdo a la A.O.A.C. 978.18 y viscosidad utilizando un viscosímetro (RVDV-II+P, Brookfield, EE. UU.) de acuerdo con lo reportado por otros autores (Bozdogan, 2015). Todos los equipos fueron previamente calibrados. Estas mediciones se llevaron a cabo por triplicado.

• Preparación y caracterización de la nanoemulsión

La nanoemulsión al 5% (p/p) de AEO (fase dispersa) fue preparada utilizando 10% (p/p) de inulina como agente encapsulante. Se utilizó 3% (p/p) de polisorbato 80 (Tween 80) como agente emulgente en la fase continua. La nanoemulsión fue homogeneizada utilizando un equipo ultrasónico (Ultrasonic Processor CP 505, Cole Parmer, USA) a 84 μm de amplitud, durante 15 minutos (Ruiz González *et al.*, 2019).

La distribución granulométrica de las gotas del AEO dispersas en la nanoemulsión, se determinó por triplicado usando un analizador de partícula de dispersión dinámica de luz láser (Nanotrak Wave II, Microtrac, EE. UU.).

◆◆ EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LA NANOEMULSIÓN EN JUGOS

• Preparación del cultivo microbiano y de la suspensión bacteriana

Para la preparación del cultivo microbiano se utilizó la cepa de *S. aureus* ATCC 25923, la cual fue provista por el Laboratorio de Microbiología de Alimentos de la Universidad de las Américas Puebla, México. La preparación del cultivo microbiano y de la suspensión bacteriana (10^8 CFU/mL) se llevó a cabo de acuerdo con Ruiz-González *et al.*, (2019).

• Cálculo de la concentración mínima inhibitoria en jugos

Se prepararon diluciones de la nanoemulsión de AEO en jugo de jitomate o jugo verde, en tubos de 10 mL, añadiendo la cantidad de nanoemulsión necesaria para obtener concentraciones de 0.1-2 $\mu\text{L/mL}$ de AEO. Por otro lado, se añadió a cada uno de los tubos la cantidad necesaria de la suspensión bacteriana, para obtener una concentración de 10^8 CFU/mL. Los tubos fueron incubados a temperatura ambiente ($25\pm 1^\circ\text{C}$) durante 24 horas, para después evaluar el crecimiento microbiano, utilizando la técnica de vertido en placa en agar de soya tripticaseína (STC). El valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) corresponde a la menor concentración de nanoemulsión que resultó negativa a crecimiento después de la incubación de las placas a $37\pm 1^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Este análisis se llevó a cabo por duplicado.





LA NANOEMULSIÓN AL 5% (P/P) DE AEO (FASE DISPERSA) FUE PREPARADA UTILIZANDO 10% (P/P) DE INULINA COMO AGENTE ENCAPSULANTE. SE UTILIZÓ 3% (P/P) DE POLISORBATO 80 (TWEEN 80) COMO AGENTE EMULGENTE EN LA FASE CONTINUA.

• Curvas de inhibición microbiana

Se preparó una dilución de la nanoemulsión de AEO en jugo de jitomate o jugo verde, de acuerdo al valor de la CMI detectada para el AEO nanoencapsulado, en un vaso de precipitados de 50 mL. La dilución de la nanoemulsión se inoculó añadiendo la cantidad necesaria de la suspensión bacteriana, para lograr una concentración de 10^6 CFU/mL. El vaso de precipitados conteniendo la dilución inoculada, se mantuvo en agitación a 120 rpm durante 2 horas y se tomaron alícuotas de 1 mL a diferentes periodos de tiempo, para evaluar la carga microbiana. El conteo microbiano se llevó a cabo utilizando el método de recuento total de placas en agar STC. Las placas se incubaron a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ durante 24 horas. Este análisis se llevó a cabo por duplicado.

• Modelación de curvas de inhibición microbiana

Para describir el efecto de la nanoemulsión de AEO en la cinética de inhibición de *S. aureus* inoculada en jugos, se utilizó el modelo de Weibull (eq. 1).

$$\log N/N_0 = -b/t^n$$

Donde, N_0 es el número inicial de células viables (UFC/mL), N es el número de células sobrevivientes (UFC/mL) después de ser expuestas al tratamiento a un tiempo t (min), b y n son factores de la curva de Weibull (Peleg y Cole, 1998). Para determinar los factores b y n , se utilizó el software estadístico Minitab 18 (Minitab Inc; State College, PA, EE. UU.).

El ajuste del modelo se evaluó utilizando el coeficiente de regresión (R^2) y el error cuadrático medio (ECM) (eq.2):

$$\text{ECM} = \frac{\sum (\text{predicho} - \text{observado})}{m-p}$$

Donde, m es el número de observaciones y p es el número de parámetros a ser estimados.

◆◆ RESULTADOS

• Caracterización fisicoquímica de los jugos

Los resultados de la caracterización fisicoquímica de los jugos se muestran en la tabla 1.

Los sólidos solubles ($^\circ\text{Bx}$) en frutas enlatadas, jugos de frutas y productos similares, se usan comúnmente como un término conveniente para expresar el porcentaje en peso de materia seca (generalmente azúcares) disuelta en un líquido. Se han reportado valores de $^\circ\text{Bx}$ para distintos tipos de jugos de frutas y verduras comerciales (3.1 a 22°Bx) (USDA, 2013). Estos valores concuerdan con los valores reportados en este estudio para jugo de jitomate ($5.47 \pm 0.06^\circ\text{Bx}$) y para jugo verde ($11.43 \pm 0.06^\circ\text{Bx}$). Por otro lado, el valor de pH en jugos de frutas y verduras es un parámetro muy importante ya que está relacionado con su estabilidad microbológica, dado que dichos alimentos pueden ser vehículos de microorganismos patógenos y causantes de deterioro. En general, las frutas y jugos de frutas tienen un pH bajo (2.0-4.5), dado a su alto contenido de ácidos orgánicos (Dewanti-Hariyadi, 2013). En este estudio, se obtuvieron valores similares para jugo de jitomate (3.51 ± 0.01) y jugo verde (3.71 ± 0.01). Otro parámetro importante de la caracterización de jugos es la a_w , la cual hace referencia a la cantidad de agua libre que está disponible en los alimentos para el crecimiento microbiano. Se han reportado algunos valores de a_w para jugos de frutas (0.984) (Mathlouthi, 2001), que son cercanos a los obtenidos en este estudio para jugo de jitomate (0.992 ± 0.003) y jugo verde (0.988 ± 0.001). La viscosidad de un fluido es una medida de su resistencia a las deformaciones graduales. En algunos alimentos como los jugos, este atributo es importante ya que define la aceptación por parte del consumidor. Algunos autores han reportado valores de viscosidad para jugos de fruta en el rango de 51-350 mPa (Kim, Yoo and Yoo, 2014), lo cual concuerda con los datos reportados en este estudio para jugo de jitomate (200.00 ± 0.01 mPa) y jugo verde (80 ± 0.00 mPa).

RESULTADOS DEL ESTUDIO

1 CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE LOS JUGOS

- ▶ Las frutas y jugos de frutas tienen un pH bajo (2.0-4.5), dado a su alto contenido de ácidos orgánicos (Dewanti-Hariyadi, 2013). En este estudio, se obtuvieron valores similares para jugo de jitomate (3.51 ± 0.01) y jugo verde (3.71 ± 0.01).

En algunos alimentos como los jugos, este atributo es importante ya que define la aceptación por parte del consumidor.

2 CARACTERIZACIÓN DE LA NANOEMULSIÓN


- ▶ La mejor descripción de una emulsión es a través de su distribución de tamaño de partícula, lo cual provee estadísticamente una idea de la fragmentación de la fase dispersa (Salager, 2000).

La nanoemulsión fue aplicada en jugo de jitomate y jugo verde para evaluar su efectividad antimicrobiana.

3 EVALUACIÓN ANTIMICROBIANA DE LA NANOEMULSIÓN EN JUGOS

- ▶ En un estudio previo (Ruíz-González *et al.*, 2019), se obtuvo la CMI del AEO nanoencapsulado en sistemas modelo de caldo STC con un valor de $0.546 \mu\text{L/mL}$, la cual se tomó como referencia para la aplicación de la nanoemulsión de AEO en jugos. La CMI del AEO nanoencapsulado en jugo verde y jugo de jitomate fue de $0.450 \mu\text{L/mL}$.

Se observó una pequeña diferencia entre los valores de la CMI del AEO nanoencapsulado en alimentos y en sistemas modelo, lo cual se puede deber a que la aplicación de la nanoemulsión pudo actuar de forma sinérgica con el pH bajo, propio de los jugos (3.51-3.71).



**LA ACTIVIDAD
ANTIMICROBIANA DE
LOS AE EN ALIMENTOS
PUEDE SER MENOR
A LA OBTENIDA EN
SISTEMAS MODELO,
DEBIDO A LA
INTERACCIÓN DE
LOS COMPONENTES
DE LOS ALIMENTOS
(BURT, 2004).**

• **Caracterización de la nanoemulsión**

Un pequeño tamaño de partícula de 232.5 nm (D_{50}), con una distribución unimodal, fue determinado para la nanoemulsión de AEO en el presente estudio. La mejor descripción de una emulsión es a través de su distribución de tamaño de partícula, lo cual provee estadísticamente una idea de la fragmentación de la fase dispersa (Salager, 2000). La nanoemulsión fue aplicada en jugo de jitomate y jugo verde para evaluar su efectividad antimicrobiana.

• **Evaluación antimicrobiana de la nanoemulsión en jugos**

En un estudio previo (Ruíz-González *et al.*, 2019), se obtuvo la CMI del AEO nanoencapsulado en sistemas modelo de caldo STC con un valor de 0.546 $\mu\text{L}/\text{mL}$, la cual se tomó como referencia para la aplicación de la nanoemulsión de AEO en jugos. La CMI del AEO nanoencapsulado en jugo verde y jugo de jitomate fue de 0.450 $\mu\text{L}/\text{mL}$. Algunos autores han mencionado que la actividad antimicrobiana de los AE en alimentos puede ser menor a la obtenida en sistemas modelo, debido a la interacción de los componentes de los alimentos (Burt, 2004). En este estudio, se observó una pequeña diferencia entre los valores de la CMI del AEO nanoencapsulado en alimentos y en sistemas modelo, lo cual se puede deber a que la aplicación de la nanoemulsión pudo actuar de forma sinérgica con el pH bajo propio de los jugos (3.51-3.71). De acuerdo con otros autores, los jugos de fruta tienen un pH en el rango ácido, lo que

funciona como una barrera para el crecimiento microbiano. Sin embargo, los patógenos de los alimentos algunas veces pueden sobrevivir a estos ambientes (Aneja *et al.*, 2014). El control microbiano mostró que *S. aureus* no se inhibió con el pH ácido de los jugos. Por lo que se sugiere un efecto sinérgico con la nanoemulsión. La nanoemulsión de AEO disminuye efectivamente la población bacteriana de *S. aureus* en los jugos, después de 10 a 20 minutos de ser aplicada (figura 1). Este efecto fue más notorio cuando el tiempo de exposición se incrementó. Algunos autores han reportado que el AEO es uno de los AE más efectivos para el control antimicrobiano; ya que sus compuestos fenólicos tienen la habilidad para alterar la membrana celular, causando la inhibición de los microorganismos (Fisher y Phillips, 2008). En este estudio se observó que la inhibición total de *S. aureus* (6-log), fue más rápida en el jugo verde (50 minutos) que en el jugo de jitomate (80 minutos). Algunos autores han reportado que la inhibición microbiana producida por los desinfectantes puede variar de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas de los alimentos (De Medeiros-Barbosa *et al.*, 2016). Se puede observar en la caracterización de los jugos que sus propiedades fisicoquímicas son diferentes (tabla 1). La viscosidad del jugo de jitomate (200.00 ± 0.00 mPa) es mayor que la viscosidad del jugo verde (80.00 ± 0.00 mPa), lo cual puede tener un impacto sobre la difusión de la nanoemulsión, resultados similares fueron reportados por otros autores (Mothershaw y Jaffer, 2004). Por otro lado, se ob-

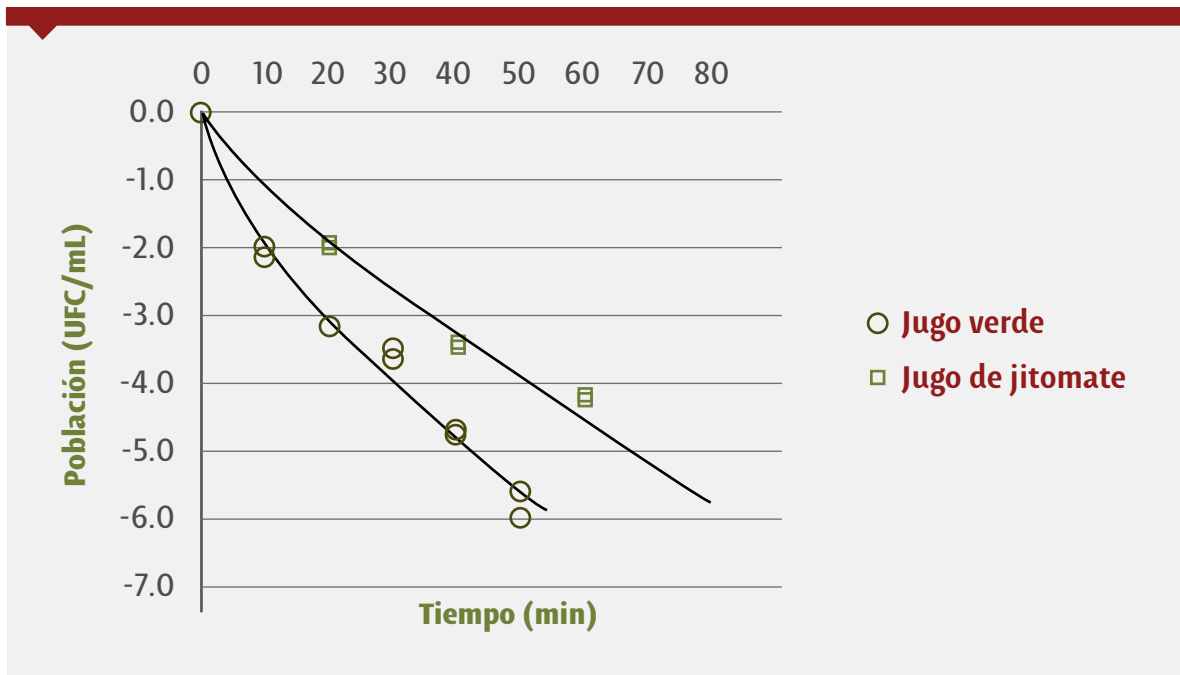


Figura 1. Actividad antimicrobiana de la nanoemulsión de aceite esencial de orégano contra *S. aureus*, aplicado en jugo de jitomate y jugo verde.

Propiedad	Jugo de jitomate	Jugo verde
°Bx	5.47±0.06 ^a	11.43±0.06 ^b
pH	3.51±0.01 ^a	3.71±0.01 ^b
a _w	0.992±0.003 ^a	0.988±0.01 ^b
Viscosidad (mPa)	200.00±0.01 ^a	80.00±0.00 ^b

Las mediciones se hicieron por triplicado. Diferentes letras en la misma fila, representan diferencias significativas (p<0.05).

Tabla 1. Caracterización fisicoquímica de jugo de jitomate y jugo verde.



serva que en general la inhibición de *S. aureus* para ambos jugos fue rápida (menor a 80 minutos), lo cual se puede deber a que en un estudio anterior se observó que la nanoemulsión de AEO es inestable, (Ruíz-González *et al.*, 2019), lo cual podría explicar su rápida difusión en el medio. También en un estudio anterior se observó que el AEO tuvo el porcentaje de eficiencia de encapsulación más bajo ($76.243 \pm 0.001\%$) (Ruíz-González *et al.*, 2019), lo cual infiere que el aceite libre en la nanoemulsión podría provocar una inhibición más rápida. El modelo de Weibull se adapta adecuadamente a las curvas de supervivencia de *S. aureus* inoculadas en jugos, a los cuales se les agregó la nanoemulsión de AEO. Las curvas experimentales se correlacionaron adecuadamente con los datos pronosticados, con R^2 significativo y valores bajos de ECM ($R^2=0.98$, $ECM=0.377$ y $R^2=0.98$, $ECM=0.496$, para jugo de jitomate y jugo verde, respectivamente).

CONCLUSIONES

Se observó que el AEO nanoencapsulado por la técnica de emulsión fue efectivo para inhibir el crecimiento de *S. aureus* (6-log) en jugo verde y jugo de jitomate en cortos periodos de tiempo. Se evaluó la influencia de las propiedades fisicoquímicas de los jugos en el mecanismo de acción de la nanoemulsión de AEO. Los resultados de este estudio demostraron el uso potencial de la nanoemulsión de AEO para reducir los recuentos bacterianos de *S. aureus* en jugos. El modelo de Weibull ayuda a explicar los efectos observados de la nanoemulsión de AEO en la inhibición bacteriana. Sin embargo, es necesario establecer las cantidades de uso máximas de los AES para asegurar la inocuidad de los alimentos, sin los efectos desfavorables en las características sensoriales.



Nancy Ruiz-González

Licenciada en Ingeniería en Alimentos por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP, 2018). Finalizó sus estudios en el programa de Doctorado en Ciencia de Alimentos en la UDLAP en junio de 2020. Su tema de investigación se enfocó en la evaluación de la efectividad antimicrobiana de aceites esenciales encapsulados. nancy.ruizgz@udlap.mx



Aurelio López-Malo

Doctor en Química (Alimentos) por la Universidad de Buenos Aires (Argentina) y profesor del Departamento de Ingeniería Química, Alimentos y Ambiental de la UDLAP desde 1987. Ha publicado más de 250 artículos científicos en revistas indizadas de prestigio internacional en el área de ciencia, tecnología e ingeniería de alimentos. Desde 1998 es investigador nacional (CONACYT), actualmente SNI nivel 3, y es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. aurelio.lopezm@udlap.mx



Enrique Palou

Doctor en Ingeniería por la Universidad Estatal del Estado de Washington (EE. UU.) y catedrático del Departamento de Ingeniería Química, Alimentos y Ambiental en la UDLAP desde 1992. Tiene más de 300 publicaciones científicas en el área de ciencia, tecnología e ingeniería de alimentos. Es investigador nacional (SNI) nivel 3, *Fellow* del Institute of Food Technologists, miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Academia de Ingeniería. enrique.palou@udlap.mx



Nelly Ramírez-Corona

Doctora en Ingeniería Química por el Instituto Tecnológico de Celaya y profesora titular del Departamento de Ingeniería Química, Alimentos y Ambiental en la UDLAP desde 2007. Tiene más de 30 publicaciones científicas en el área de ingeniería química y de alimentos. Es investigadora nacional (SNI) nivel 1, miembro del Consejo Directivo de la Academia Mexicana de Investigación y Docencia en Ingeniería Química. nelly.ramirez@udlap.mx

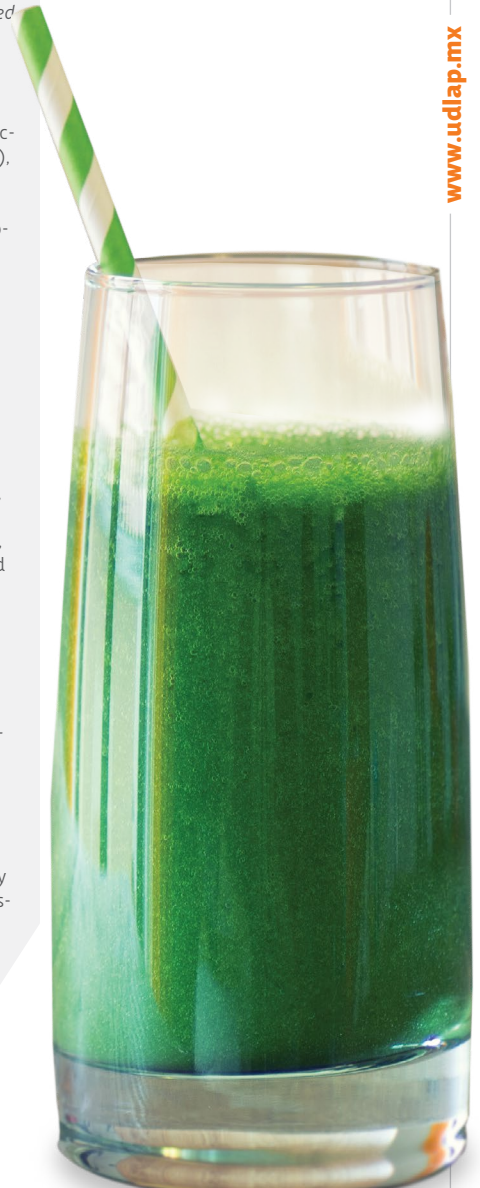


María Teresa Jiménez-Munguía

Doctora en Ingeniería de Procesos por la ENSIA, actualmente Agro-Paris-Tech, en Francia. Profesora y directora académica del Departamento de Ingeniería Química, Alimentos y Ambiental en la UDLAP. Cuenta con más de 20 publicaciones en revistas indizadas de reconocimiento internacional en el área de ciencia y tecnología de alimentos. Forma parte de la Mesa Directiva de la Asociación Mexicana para la Protección de Alimentos (México) y es representante nacional en México de ISEKI-Food Association (Europa). mariat.jimenez@udlap.mx

REFERENCIAS

- Aneja, K. R., Dhiman, R., Aggarwal, N. K., Kumar, V. y Kaur, M. (2014). Microbes associated with freshly prepared juices of citrus and carrots. *International Journal of Food Science*, (14), 1-7. doi:10.1155/2014/408085
- A.O.A.C. (1995). Official Method 981.12 - pH of acidified foods. En: Official Methods of Analysis A.O.A.C international. Association of Official Analytical Chemists.
- A.O.A.C. (1995). Official Method 932.14 - Solids in sirups. En: Official Methods of Analysis A.O.A.C international. Association of Official Analytical Chemists, 1995.
- A.O.A.C. (1995). Official Method 978.18 - Water activity of canned vegetables. In: Official Methods of Analysis A.O.A.C international. Association of Official Analytical Chemists.
- Ayala-Zavala, J. F., Soto-Valdez, H., Gonzalez-Leon, A., Alvarez-Parrilla, E., Martin-Belloso, O. y Gonzalez-Aguilar, G. A. (2007). Microencapsulation of cinnamon leaf (*Cinnamomum zeylanicum*) and garlic (*Allium sativum*) oils in β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 60(3-4), 359-368. doi: 10.1007/s10847-007-9385-1
- Bozdogan, A. (2015). Viscosity behavior of bitter orange (*Citrus aurantium*) juice as affected by temperature and concentration. *CyTA Journal of Food*, 13(4), 535-540. doi:10.1080/19476337.2015.1012120
- Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. *International Journal of Food Microbiology*, 94(3), 223-253. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022
- Coronel, C. P., Jiménez, M. T., López-Malo, A. y Palou, E. (2011). Modelling thermosonication inactivation of *Aspergillus flavus* combining natural antimicrobial at different pH. *Procedia Food Science*, (1), 1007-1014. doi: 10.1016/j.profoo.2011.09.151
- De Medeiros-Barbosa, I., Da Costa-Medeiros, J. A., De Oliveira, K. Á. R., Gomes-Neto, N. J., Tavares, J. F., Magnani, M. y De Souza, E. L. (2016). Efficacy of the combined application of oregano and rosemary essential oils for the control of *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* and *Salmonella Enteritidis* in leafy vegetables. *Food Control*, (59), 468-477. doi: 10.1016/j.foodcont.2015.06.017.
- Dewanti-Hariyadi, R. (2013). Microbiological quality and safety of fruit juices. *Foodreview international*, 1(1), 53-57.
- Fisher, K. y Phillips, C. (2008). Potential antimicrobial uses of essential oils in food: is citrus the answer? *Trends in Food Science and Technology*, 19(3), 156-164. doi: 10.1016/j.tifs.2007.11.006
- Hernandez-Hernandez, E., Regalado-Gonzalez, C., Vazquez-Landaverde, P., Guerrero-Legarreta, I. y Garcia-Almendarez, B. E. (2014) Microencapsulation, chemical characterization and antimicrobial activity of Mexican (*Lippia graveolens* H.B.K.) and European (*Origanum vulgare* L.) oregano essential oils. *Scientific World Journal*, (14), 1-12. doi: 10.1155/2014/641814
- Kim, S.G., Yoo, W. y Yoo, B. (2014). Relationship between apparent viscosity and line-spread test measurement of thickened fruit juices prepared with a xanthan gum-based thickener. *Preventive Nutrition and Food Science*, 19(3), 242-245. doi:10.3746/pnf.2014.19.3.242
- Mathlouthi, M. (2001). Water content, water activity, water structure and the stability of foodstuffs. *Food Control*, 12, 409-417.
- Misharina, T. A. (2003). Changes in the composition of the essential oil of marjoram during storage. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 39(3), 311-316. doi: 10.1023/a:1023592030874
- Mothershaw, A. S. y Jaffer, T. (2004). Antimicrobial activity of foods with different physio-chemical characteristics. *International Journal of Food Properties*, 7(3), 629-638. doi:10.1081/jfp-200033062
- Peleg, M. y Cole, M. (1998). Reinterpretation of microbial survival curves. *Critical Reviews in Food Science*, 38(5), 353-380. doi:10.1080/10408699891274246
- Raybaudi-Massilia, R. M., Mosqueda-Melgar, J. y Martín-Belloso, O. (2006). Antimicrobial activity of essential oils on *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, and *Listeria innocua* in fruit juices. *Journal of Food Protection*, 69(7), 1579-1586. doi:10.4315/0362-028x-69.7.1579
- Ruiz-González, N., López-Malo, A., Palou, E., Ramírez, N. y Jiménez-Munguía, M.T. (2019). Antimicrobial activity and physicochemical characterization of oregano, thyme and clove leave essential oils, nonencapsulated and nanoencapsulated, using emulsification. *Applied Food Biotechnology*, 6(4), 237-246. doi:10.22037/afb.v6i4.25541
- Salager, J. L. (2000). «Emulsion Properties and Related know-how to attain them». En Nielloud, F. y Marti-Mestres, G. *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions* (pp. 72-125). Nueva York: Marcel Dekker Inc.
- USDA (2013). Fruit and Vegetable Program. Technical Procedures Manual (pp. 1-174).
- Winniczuk, P. y Parish, M. (1997). Minimum inhibitory concentrations of antimicrobials against microorganisms related to citrus juice. *Food Microbiology*, 14(4), 373-381. doi:10.1006/fmic.1997.0103



► Brain drain in Mexico: opportunity or disadvantage?

24

UDLAP.

FUGA DE CEREBROS EN MÉXICO:

Por:  Gabriela Guzmán-Lima

RESUMEN

El presente trabajo busca analizar cómo se comporta el *brain drain*¹ en México, a efectos de conocer si corresponde a los patrones observados en el último reporte de movilidad del Banco Mundial (2018). La importancia de analizar el caso mexicano radica en que se trata del primer emisor de movilidad en América Latina hacia Estados Unidos (ONU, 2019), principal país destino de migración calificada. Para poder lograrlo, se parte de una revisión del término, posteriormente se ofrece una perspectiva de la situación de otros países y el panorama en el que se inserta México con respecto a las condiciones a las que se enfrenta la comunidad de la ciencia y tecnología, ello con el fin de identificar los principales causales del fenómeno. Finalmente, el tercer apartado proporciona elementos para abrir el debate sobre la percepción del caso mexicano como una opción de oportunidad o desventaja.

PALABRAS CLAVE

Fuga de cerebros · Mercados laborales · Globalización

[#]Brain drain

¹Brain drain, fuga de cerebros, fuga de talentos, emigración de cerebros, todos estos términos se refieren a lo mismo.





¿ OPORTUNIDAD O DESVENTAJA ?

◆◆ ABSTRACT

This article aims to analyze the behavior of brain drain in Mexico, in order to acknowledge if it matches with the global patterns observed by World Bank in 2018. The importance of Mexican case lays on the large number of migrants to United States (ONU, 2019) main country destination for high skilled migration. The first part shows a revision of the term, then its offered a perspective of the phenomenon in other countries and the panorama in which Mexico is with respect to the conditions facing the community of science and technology, to identify the main causes of the phenomenon. Finally, the third section provides elements to set the debate on the perception of the Mexican case as an opportunity or as a disadvantage option.

◆◆ KEY WORDS

Drain brain · Market labor · Globalization

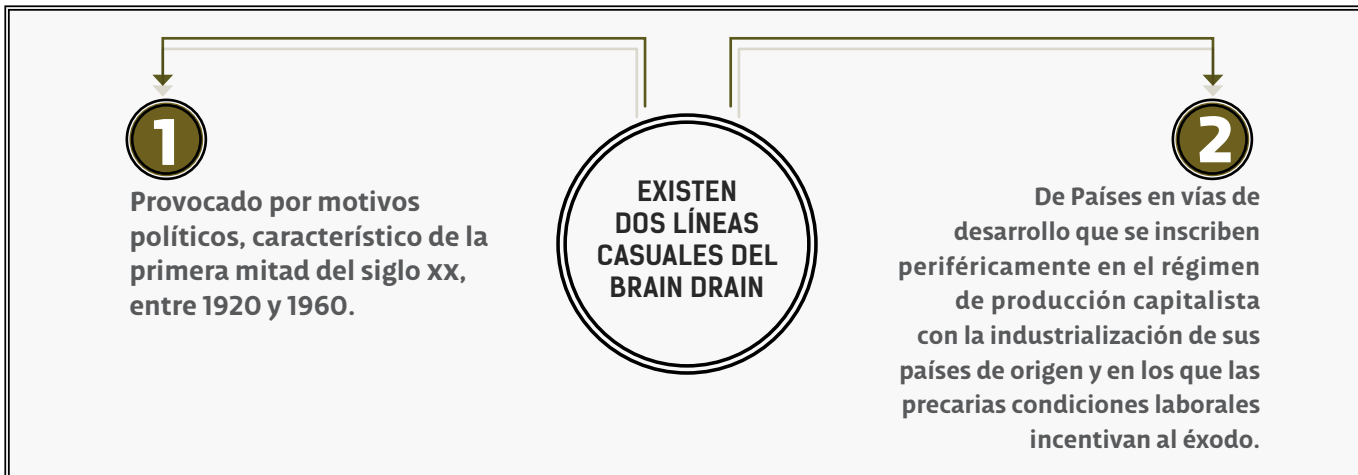
◆◆ INTRODUCCIÓN AL TÉRMINO Y CONDICIONES ACTUALES DEL BRAIN DRAIN

Los orígenes del término se remontan a 1963 cuando la *Royal Society* denominó como *brain drain* al éxodo realizado por los científicos británicos hacia Estados Unidos. Posteriormente, este concepto pasó a ser de uso común para describir las emigraciones de académicos y profesionales de los países en vías de desarrollo a los países desarrollados. Sin embargo, este fenómeno migratorio no es exclusivo de la época moderna. Autores como Brandi (2006) remontan este comportamiento a la época protohistórica de los movimientos de los metalúrgicos, como lo fue el caso de los artesanos fenicios; e incluso, años más tarde volvería a manifestarse con filósofos de la época clásica, científicos y pensadores del Renacimiento y la Reforma.

Actualmente, con la rapidez en la que se desarrollan los procesos de globalización, percibimos este fenómeno de manera voluminosa, en términos del número de personas que se desplazan como efecto de los procesos de centralización, guerras, e incluso conflictos políticos y étnicos. Al analizar este fenómeno, se pueden distinguir dos líneas causales a) el *brain drain* provocado por motivos políticos característico de lo que podría ser la primera mitad del siglo xx, entre 1920 y 1960, y b) el *brain drain* de los llamados países en vías de desarrollo que se inscriben periféricamente en el régimen de producción capitalista con la industrialización de sus países de origen y en los que las precarias condiciones laborales incentivan al éxodo. La clasificación anterior permite reivindicar el éxodo de los desplazados por motivos políticos que desencadenaron en actos violentos contra poblaciones específicas por su composición étnica, un claro ejemplo fue la comunidad de científicos y académicos que huyeron de sus países de origen durante la Segunda Guerra Mundial, lo cual constituyó, como tal, el primer caso de *brain drain* a gran escala (Brandi, 2006), así como también el primer episodio de *brain waste*² luego de que Pfanner (1983, en Brandi 2006) demostrara el papel que jugaron los refugiados en Estados Unidos que eran artistas, músicos, escritores y estudiosos en los mercados laborales tras enfrentarse a las difíciles condiciones económicas de ese país después de la guerra, además de la barrera lingüística. Destacan también los casos de los italianos en América Latina que escaparon del régimen fascista, así como las movilizaciones por persecución política en países africanos y en América Latina a finales de la década de los sesenta. Sin embargo, para efectos de este documento, nos centraremos en los casos de *brain drain* de los países en vías

² El concepto *brain waste* se refiere a los inmigrantes con preparación que son reconocidos en su país natal, pero que por circunstancias diversas se ven forzados a aceptar trabajos poco calificados con baja remuneración, como lo son los trabajos manuales.

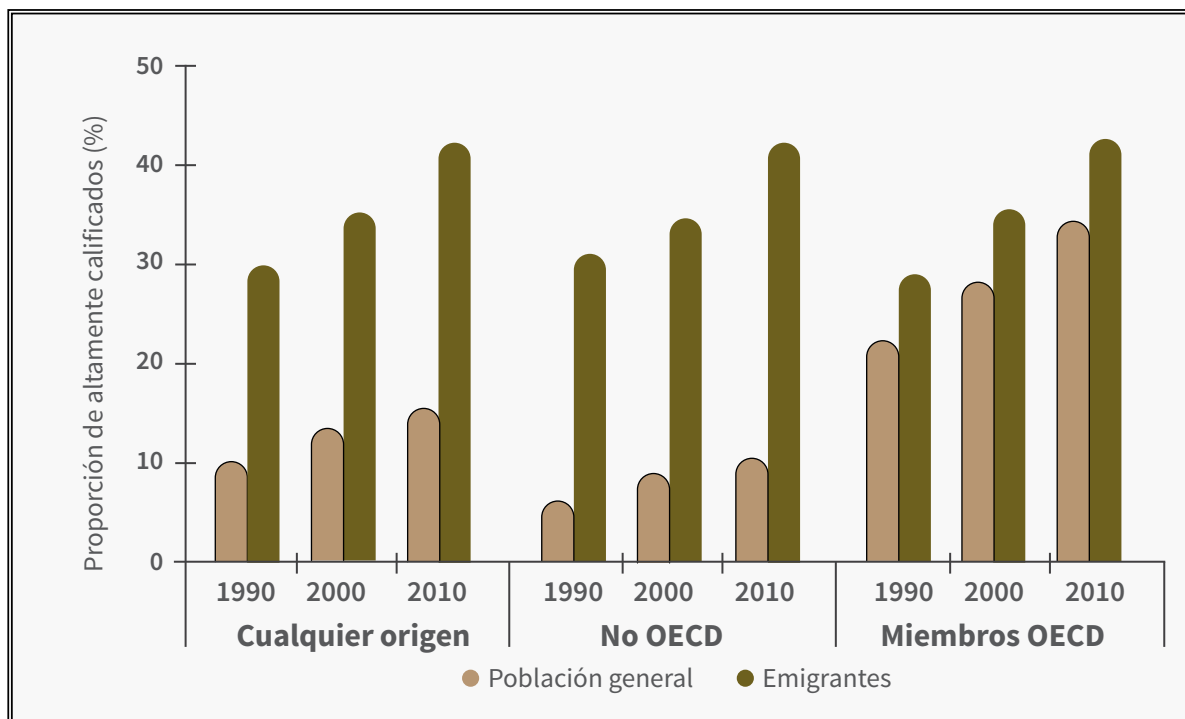




de desarrollo y de las economías emergentes hacia países desarrollados, fenómeno migratorio que de acuerdo con el Banco Mundial (2018) presenta tres características principales:

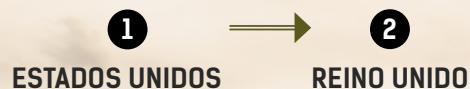
i) La brecha entre el crecimiento de la migración de las personas altamente calificadas y la migración en general se ha exacerbado en las tres últimas décadas (ver gráfica 1), en específico para aquellos países que no pertenecen a la OCDE, en gran medida dado que las personas altamente calificadas presentan mayores facilidades para emigrar, así como al hecho de que el crecimiento de la población mundial ha traído consigo un aumento en el número de personas altamente calificadas.

ii) La movilización de personas altamente calificadas se ha concentrado, principalmente, en cuatro países destino: Estados Unidos, Reino Unido, Australia y Canadá, países a los que el 60% de los migrantes altamente calificados arribaron en 2010 (Banco Mundial, 2018, p. 245), año del último censo del que se tienen registros a nivel mundial del grado de escolaridad de los migrantes altamente calificados. Al respecto, se ha encontrado (Banco Mundial, 2018, p. 248) que las diferencias en el nivel de ingreso y empleo son insuficientes para explicar la aglomeración de personas altamente calificadas, dependiendo de otros factores como la disponibilidad de infraestructura adecuada y de capital fi-



Gráfica 1. Proporción de personas altamente calificadas entre emigrantes y fuerzas laborales, 1990-2010 (Banco Mundial, 2018).

LA MOVILIZACIÓN DE PERSONAS ALTAMENTE CALIFICADAS SE HA CONCENTRADO EN:

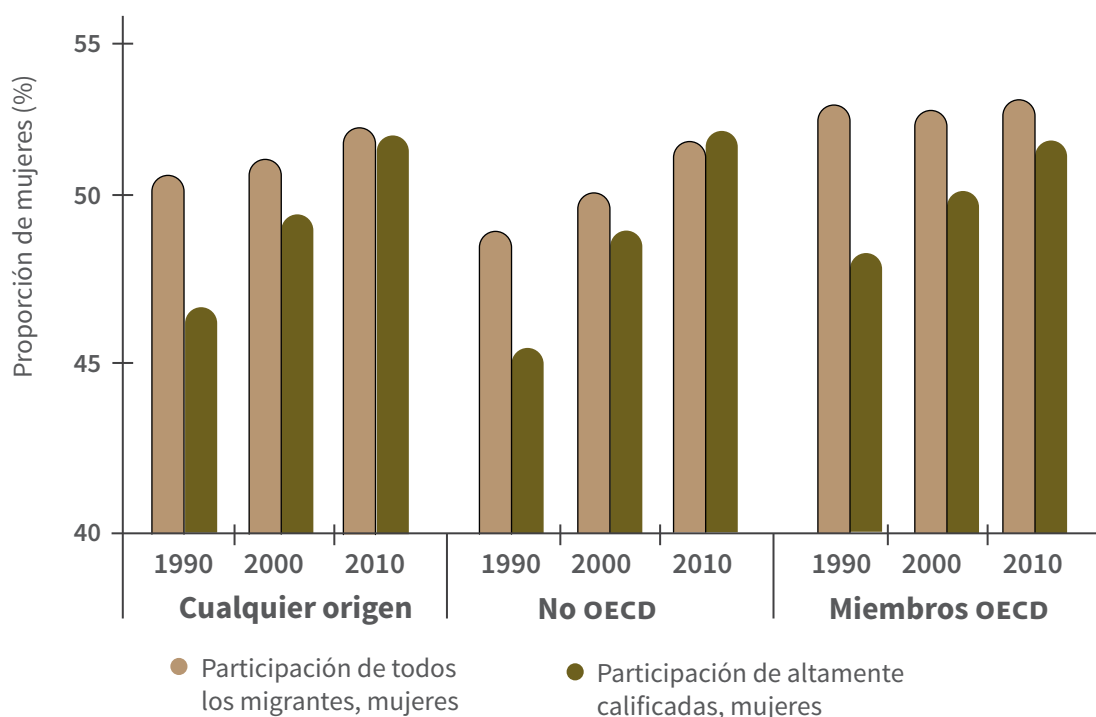


nanciero, tecnología, las redes institucionales y la cantidad y calidad de trabajadores disponibles, factores que propician la atracción de talentos junto con la concentración de instituciones académicas prestigiosas (dieciocho de las veinte mejores universidades se encuentran en estos cuatro países); mayores incentivos fiscales tanto para iniciar una empresa como para la generación de innovaciones, así como tasas impositivas atractivas para individuos con altos ingresos.

iii) En comparación con los dos decenios anteriores, en 2010, la mayor parte de las personas altamente calificadas que decidieron salir de su país de origen fueron mujeres (ver gráfica 3), superando el 50% para todos los casos. En este sentido se encontró que existen múltiples razones que han incentivado el éxodo para este grupo como la discriminación, el conservadurismo cultural y los desajustes entre demanda y oferta (Banco Mundial, 2018).

● Patrones de movilidad e inversión en investigación y desarrollo en América Latina y México

Si bien a nivel global los patrones de movilidad del personal altamente calificado dan pie a ciertas conclusiones, éstos no se conservan o se mantienen en todas las zonas geográficas, es por ello que se torna obligado revisar las excepciones para el caso de América Latina, en donde los causales encontrados por Özden (2005) tienen ciertas peculiaridades como el caso de a) la magnitud de migración de los trabajadores con al menos un título universitario es alto para la mayor parte de los países latinoamericanos, en específico para países pequeños y menos desarrollados como Granada y Guyana (ver gráfica 3), y b) la mayoría de las personas con estudios universitarios que viven en Estados Unidos, pero que han nacido en países de América Latina, completaron su educación en Estados Unidos, presentándose en este patrón dos casos más por un lado: i) el grupo que emigró a dicho país cuando eran niños; por otro ii) el de adultos jóvenes que viajaron a Estados Unidos para obtener una licenciatura o títulos de posgrado. Aunado a ello debe considerarse la evidencia de los traslados inte-



Gráfica 2. Emigración femenina calificada, 1990 y 2010 (Banco Mundial, 2018).



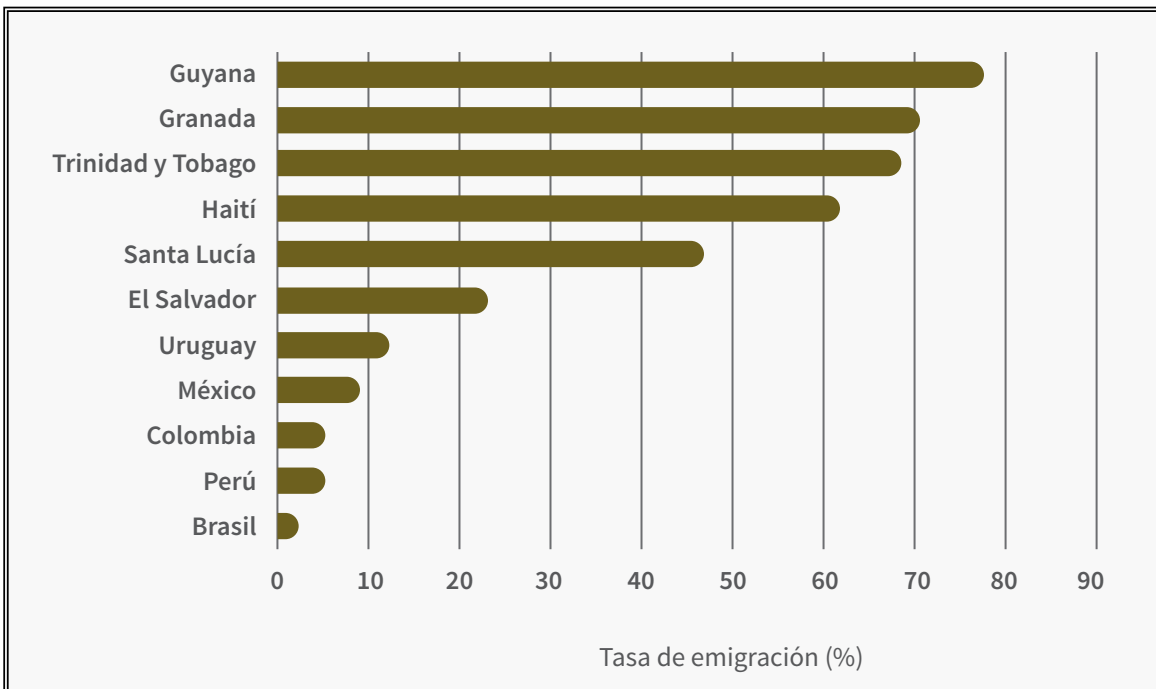
PAÍSES A LOS QUE EL 60% DE LOS MIGRANTES ALTAMENTE CALIFICADOS ARRIBARON EN 2010 (BANCO MUNDIAL, 2018, P. 245), AÑO DEL ÚLTIMO CENSO DEL QUE SE TIENEN REGISTROS A NIVEL MUNDIAL DEL GRADO DE ESCOLARIDAD DE LOS MIGRANTES ALTAMENTE CALIFICADOS.

regionales que caracterizan a los países sudamericanos (Pellegrino, 2010) y del que sin duda estaremos viendo incrementos como efectos de las situaciones económicas, de conflicto y violencia para Venezuela, el Salvador y Argentina en el Censo 2020³.

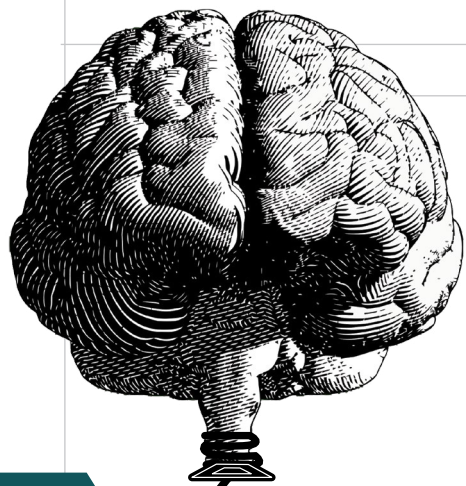
En la gráfica 3 es posible observar que, en 2010, el país latinoamericano que presentó una menor tasa de emigración para este grupo poblacional fue Brasil, nación que ha reportado históricamente mayores inversiones en investigación y desarrollo (I+D) en la región concentrando el 62% de todo el gasto regional, seguido por México con un 13%, Argentina con 12% y Chile con el 4% (Oppenheimer, 2010). Datos que en el caso mexicano son cruciales si se toma en cuenta el papel marginal que juegan tanto el sector educativo como el de investigación en el presupuesto de egresos con respecto al PIB (ver gráfica 4), análisis que en su conjunto tiene mayor peso cuando se toma en cuenta que la OCDE ha concluido, luego de un estudio mi-

nucioso, que no hay países que hayan logrado un estatus tecnológico avanzado sin un porcentaje significativo de inversión privada en I+D. En adición, se debe considerar que a México no se le han presentado condiciones adecuadas para fomentar al interior del sector privado la generación de inversiones del tipo I+D⁴. Prueba de ello, se puede deducir de la gráfica 4, en donde es observable que el gasto destinado a educación pública representa la mayor parte del gasto dedicado a educación y tecnología ubicándose entre el 1.11 y 5.62% del PIB para el periodo 2003-2010, con una media del 2.36%. Sin embargo, para efectos de este estudio nos interesa el segundo rubro, que corresponde al presupuesto otorgado al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) el cual es un organismo público descentralizado existente desde hace casi cincuenta años que se ha dedicado a impulsar y fortalecer el desarrollo científico y la modernización tecnológica de México, mediante la formación de recursos humanos de alto nivel, la promoción y el sostenimiento de proyectos específicos de investigación y la difusión de la información científica y tecnológica (CONACYT, 2011). Dicho porcentaje oscila apenas entre el 0.08 y 0.62% del total del PIB.

³ Datos preliminares (ONU, 2019) arrojan que Venezuela ocupó el primer país de origen de solicitantes de asilo en 2018.
⁴ Tanto por el rol que juega México dentro de la economía mundial al no ser creador de innovaciones tecnológicas y reducir su industria a la maquila, como por una falta de incentivos al crear innovaciones del tipo burocrático, el atraso tecnológico y la falta de infraestructura.



Gráfica 3. Principales emisores de migrantes en América Latina, por tasa de emigración.



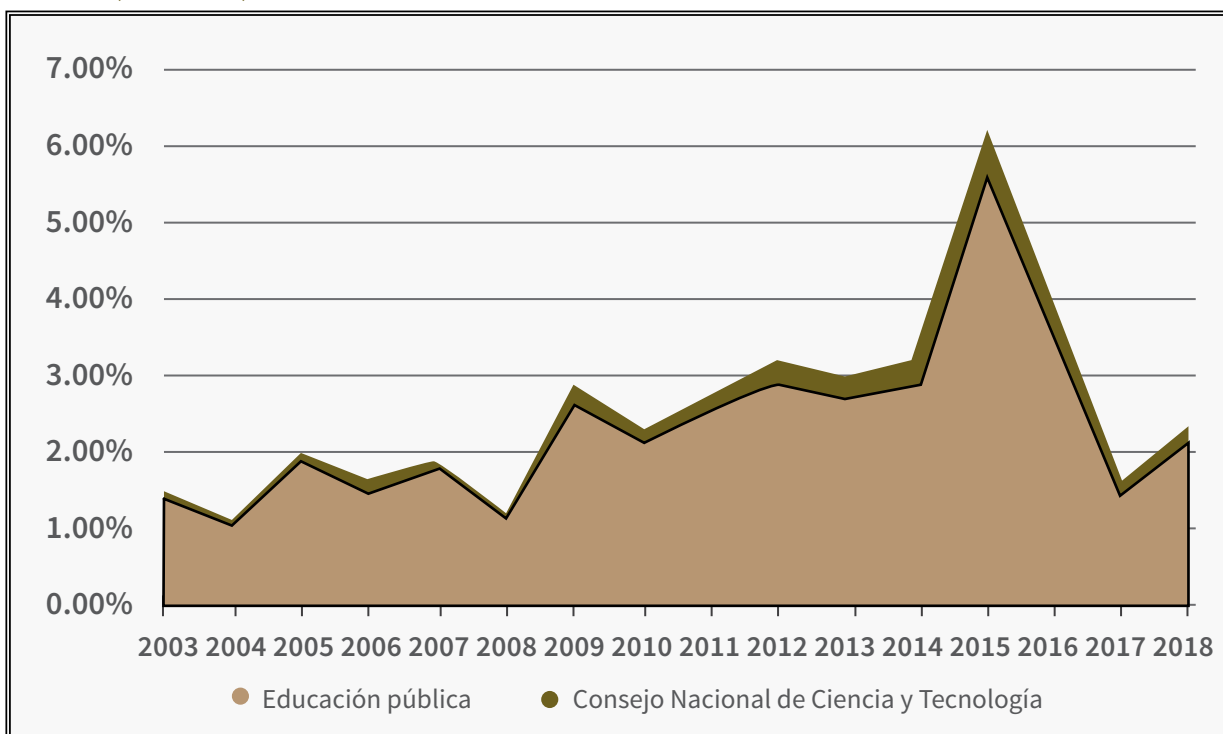
Finalmente, si se consideran los datos con respecto a la composición del gasto en investigación y desarrollo experimental (GIDE), se tiene que invierten alrededor de 0.48% del PIB (CONACYT, 2017), lo que sitúa a México ligeramente por debajo del promedio en América Latina con un promedio de 0.55%, y en el último lugar con respecto a los demás países de la OCDE, que en promedio invierten el 2.5% del PIB. Aunado a ello, mientras que en América Latina la principal fuente de financiamiento son los gobiernos, con excepción de Colombia, en el caso de los países miembros de la OCDE, México es único país en el que la inversión pública supera a la inversión privada⁵.

Ahora bien, una estructura institucional que permite obtener datos precisos sobre la cuantificación del capital humano especializado en ciencia, tecnología e innovación, es el Padrón Nacional de Investigadores (SIICYT, 2017), que está conformado por un total de 27 mil 187 investigadores distribuidos en siete áreas del conocimiento (gráfica 5), observándose que de manera general cada una de las áreas tiene un

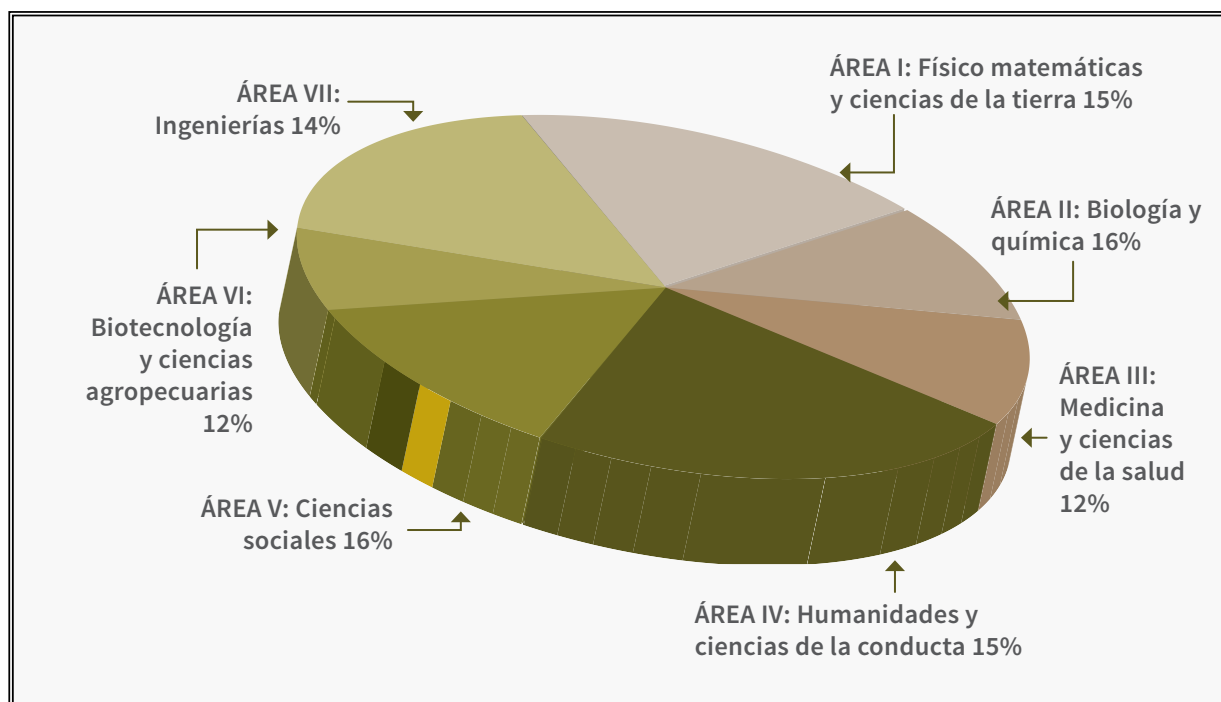
porcentaje similar, sin embargo, si se toma en cuenta la clasificación anterior del CONACYT, en donde los investigadores de las ciencias de la conducta se encontraban dentro de las ciencias sociales y humanidades, tendremos que un 31% del padrón corresponde al área de ciencias sociales.

Resultando entonces en que el 69% de los miembros del SNI pertenecen a alguna área relacionada con las ciencias duras. En este sentido resulta importante poner sobre la mesa que el mayor número de patentes solicitadas por área ubica a la industria farmacéutica, transporte, ingeniería civil, tecnología médica, de materiales básicos, química fina orgánica, biotecnología, tecnología de cómputo, equipos de manipulación y equipos de medición (CONACYT, 2017), en contraste con el monto de inversión del GIDE por parte del sector público, puesto que el número de patentes concedidas se concentran en empresas privadas, por lo que es un tema que sin lugar a dudas deberá revisarse más a detalle, sin ser objeto de este documento.

⁵ 62.5% del GIDE es financiado por el sector público, 22.92% por el sector privado, mientras que el 14.58% restante proviene de otras fuentes (CONACYT, 2017).



Gráfica 4. Participación del gasto presupuestal en educación con respecto al PIB de México de 2003 a 2018 (INEGI y Presupuesto de Egresos).



Gráfica 5. Investigadores vigentes al 2017 en México (SHICYT, 2017).

● Panorama laboral en México: el caso del personal altamente calificado

De acuerdo con Avilés (2011), México es el único país de la OCDE en donde la proporción de desempleo entre quienes cursaron la enseñanza superior es mayor, ubicándose con un 4.4% con respecto a quienes apenas terminaron la educación básica o media superior (grupo con tasas entre el 4 y 4.2%), situación que se ha agravado en los últimos años pasando del 2.8% en 2007 al 4% en 2009. Estas cifras ayudan a explicar por qué el personal altamente calificado prefiere emigrar hacia otros países en búsqueda de mejores condiciones de vida, siendo Estados Unidos el principal destino.

Actualmente, más de la mitad de los mexicanos en edad y condiciones de trabajar sobreviven en la economía informal. En un país con una población económicamente activa (PEA) de 56 millones de personas (STPS, 2019), en donde el PEA oscila en números cercanos al 96.6% (INEGI, 2019) resulta crucial, para efectos de medición indirecta de calidad y seguridad laboral, el hecho de que la tasa de informalidad laboral se sitúe en un 56.6% (STPS, 2019). Respecto a las personas altamente calificadas, de forma indirecta, podemos tomar en cuenta la evolución de indicadores laborales que nos presenta la Secretaría de Trabajo y Previsión Social (2019) en donde al comparar el porcentaje de población desocupada por nivel de instrucción, se registró un aumento para el caso de aquellas personas

que habían alcanzado un nivel superior pasando de un 15% en el año 2000 a un 29% para el cuarto trimestre de 2018. Continuando con esta fuente, (STPS, 2019) es posible determinar que, en un lapso menor a un decenio, el número de personas desocupadas con mayores niveles de instrucción, prácticamente se duplicó, no siendo así el caso para aquellas personas con niveles educativos inferiores.

Un reporte de la OCDE (González, 2009) también ubica a México en el último sitio, ya que únicamente dos de cada mil empleados trabaja en actividades relacionadas con I+D, en contraste con la media del grupo que corresponde a catorce de cada mil. De acuerdo con este autor (González, 2009), a partir de estos datos se puede establecer que en México trabajan en actividades relacionadas con I+D cerca de treinta mil personas. Cabe destacar que, para dicho análisis, el personal ocupado en I+D incluyó a todas las personas ocupadas directamente en actividades de I+D, tanto investigadores como proveedores directos de servicios, gerentes y administrativos. Situación que explica parcialmente el éxodo mexicano de personas con alto nivel educativo, en donde estudios recopilados por Marion Lloyd (2018, p. 11) revelan que 19% de los varones mexicanos con maestría y 29% de las mujeres con ese nivel vivían en Estados Unidos; mientras que entre los individuos que contaban con un doctorado, la proporción fue a 32% y 39%, respectivamente.



LOS ORÍGENES DEL TÉRMINO SE REMONTAN A 1963 CUANDO LA ROYAL SOCIETY DENOMINÓ COMO #BRAINDRAIN AL ÉXODO REALIZADO POR LOS CIENTÍFICOS BRITÁNICOS HACIA ESTADOS UNIDOS.

● **El brain drain mexicano, ¿contribución o pérdida social?**

Para poder contestar esta pregunta se vuelve necesaria la inclusión de otros términos dentro de este análisis, como es el caso del *brain gain*, concepto que designa la ganancia por el incremento del capital humano en aquellos países que son receptores de talento extranjero. En este sentido, la evidencia empírica (Banco Mundial, 2018) demuestra que son las naciones receptoras quienes obtienen mayores beneficios por el arribo de personal altamente calificado, incentivando al crecimiento económico en el largo plazo, así como al desarrollo de tecnología e innovaciones. Por otro lado, al colaborar y compartir conocimientos entre sus pares nativos, se promueve la especialización y la productividad aumenta. Asimismo, se considera (Banco Mundial, 2018) que bajo ciertas condiciones como mercado, la ubicación e industria, el arribo de personal extranjero altamente calificado puede conducir a equilibrar las brechas salariales. Aunado a esto no hay que perder de vista que existe la posibilidad de que los residentes de este grupo regresen a su país de origen, contribuyendo con ello al *brain circulation* y a la generación de redes, encontrándose tres principales beneficios i) la transferencia y difusión del conocimiento; ii) la reducción de los costos de transacción entre el país de origen y país destino y iii) una porción de los migrantes regresan a sus países de origen trayendo consigo capital financiero, conocimientos técnicos y experiencia en negocios.

En el caso mexicano, existe por parte del gobierno una fuerte preocupación por el *brain drain*, relacionada en gran medida con el gasto que se hace para incrementar el capital humano, aunque como ya hemos visto –anteriormente– se trata de un gasto marginal en comparación con demás países miembros de la OCDE y que explicaría por qué gran porcentaje de aquellos mexicanos que deciden terminar o hacer sus estudios universitarios en Estados Unidos, decide quedarse en dicho país por razones del tipo estructural como las encontradas por Sieglin y Zúñiga (2009), relacionadas con la calidad educativa y la enorme brecha existente en el nivel de ingresos y calidad de vida de México en comparación con Estados Unidos. No obstante, también deben ser tomados en cuenta los ingresos por las remesas, en donde si bien no se cuenta con datos exactos para México, se ha estimado que los migrantes altamente calificados

remiten hasta \$300 dólares más que su contraparte menor calificada (Bollard, *et al.*, 2001 en Banco Mundial, 2018).

◆◆ **CONCLUSIONES**

En la bibliografía revisada pudo conocerse que, a lo largo del periodo 1990 -2010, existen patrones de movilidad a nivel mundial distintos para el personal altamente calificado respecto de la migración en general, destacando que, para el último censo, se trata de un grupo poblacional principalmente compuesto por mujeres con mayores tasas de crecimiento que tiende a concentrarse en países en donde la disponibilidad de infraestructura, capital financiero, tecnología, redes institucionales, así como tasas impositivas atractivas para individuos con altos ingresos, destacando Estados Unidos, Reino Unido, Australia y Canadá. Sin embargo, pudo observarse que dichos patrones no se cumplen en América Latina, región en la que la inserción del personal altamente calificado yace bajo otros causales, distinguiéndose que los países pequeños y menos desarrollados presentaron en 2010 altas tasas de emigración para este grupo poblacional, situándose entre el 62 y 78%, como Haití, Trinidad y Tobago, Granada y Guyana. Por otro lado, se encontró que la mayoría de las personas de origen latinoamericano con estudios universitarios que viven en Estados Unidos completaron su educación en este país, presentándose a su vez dos casos más por un lado i) el grupo que emigró a dicho país cuando eran niños, y por otro ii) el de adultos jóvenes que viajaron a Estados Unidos para obtener una licenciatura o títulos de posgrado.

Para el caso mexicano, se encontró que en números absolutos los migrantes no calificados superan en gran número a los altamente calificados, mostrando a su vez tasas de emigración cercanas al 9%, porcentaje aceptable que no incurre en altos costos y coadyuva a la formación de capital humano de acuerdo con el análisis propuesto por Deuster y Doquier (2018, en UNESCO 2019). Aun así, se considera que no debe perderse de vista que factores como la calidad en educación y bienestar; la enorme brecha existente en el nivel de ingresos, y un mercado laboral que no es capaz de absorber la demanda de personas altamente calificadas continúan incentivando el éxodo hacia Estados Unidos, en este sentido el actual panorama latinoamericano tendiente a la migración intrarregional podría presentar-



se como una oportunidad para la atracción de cerebros y el retorno de los conacionales altamente calificados si se generan polos de inversión atractiva en I+D acompañados de políticas integrales que fomenten el *brain circulation*, en donde la globalización de la educación sea aprovechada través de la generación de mecanismos que coadyuven al desarrollo de la ciencia y tecnología, potencializándose sus efectos.



Gabriela Guzmán-Lima

Licenciada en Economía por la BUAP. Actualmente se encuentra realizando una estancia de investigación en temas relacionados con sistemas de formación laboral del gremio artesanal, en una colaboración conjunta entre el grupo

Adaptación Humana y Manejo de los Recursos en Ecosistemas Tropicales, del Colegio de la Frontera Sur, Campus Campeche, y el Centro de Estudios del Desarrollo Económico y Social de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

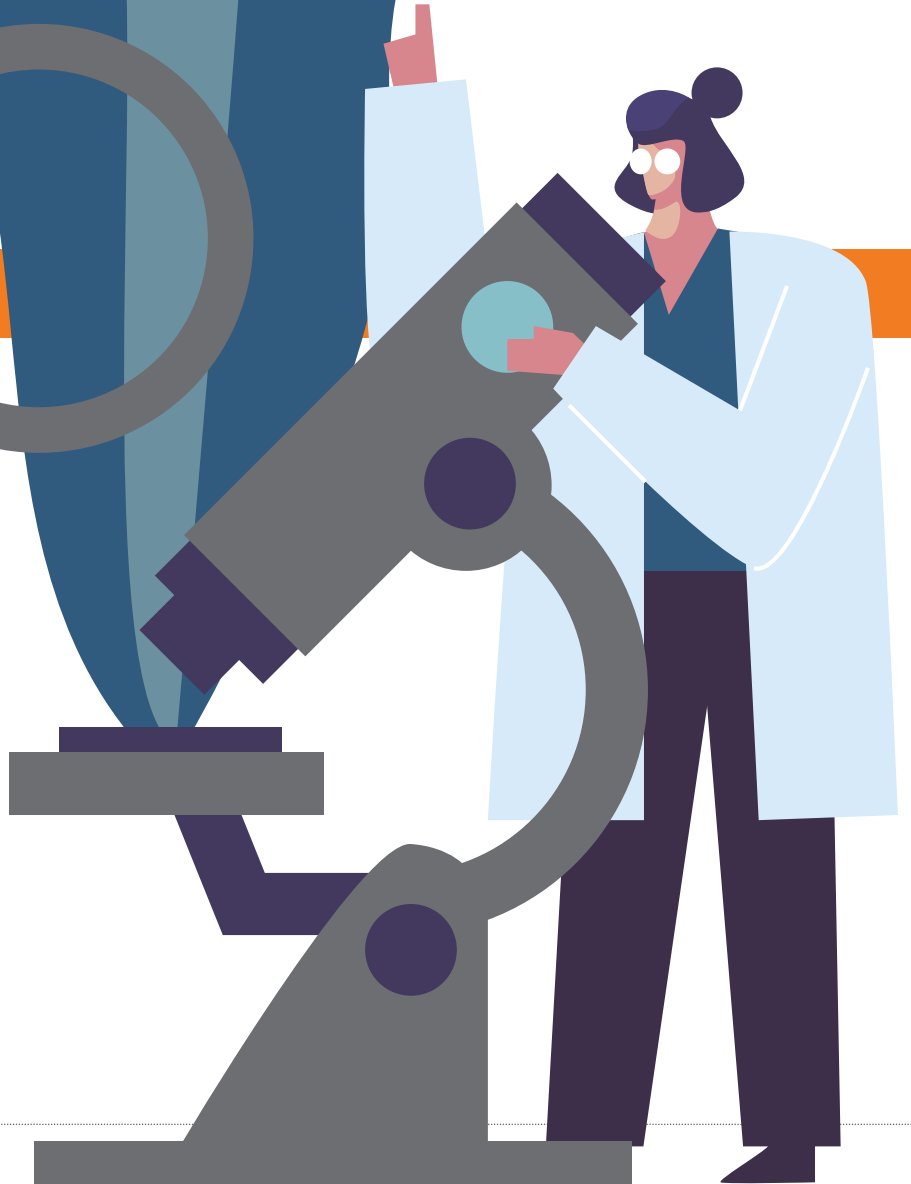
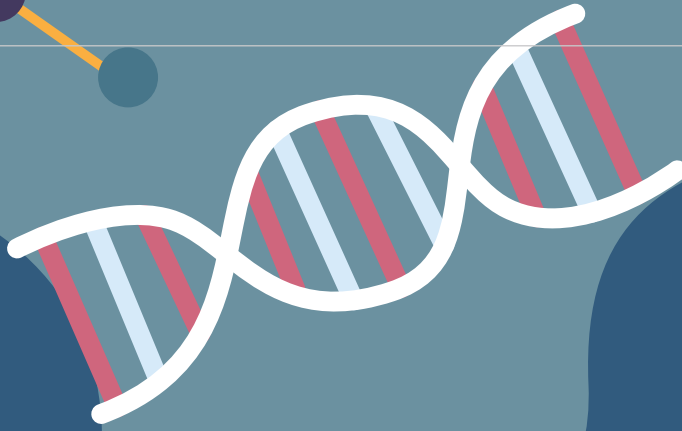
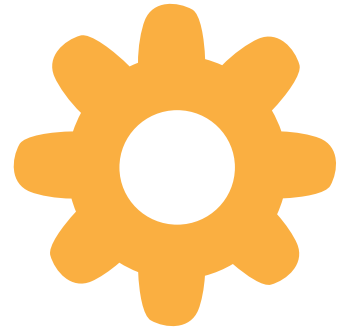
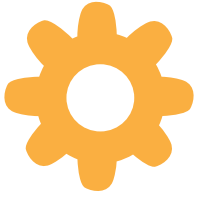
g.guzmanlima@hotmail.com

REFERENCIAS

- Avilés, K. (2011). México, único país de la OCDE en que estudiar no da más ventajas. *La Jornada* (versión electrónica). Recuperado de <http://www.jornada.unam.mx/2011/09/14/sociedad/040n1soc>
- Banco Mundial (2018). Moving for prosperity: Global Migration and Labor Markets. DOI: 10.1596/978-1-4648-1281-1. Recuperado de <http://www.worldbank.org/en/research/publication/moving-for-prosperity>
- Brandi, M. C. (2006). La historia del brain drain. *Revista Iberoamericana CTS*, 3(7), 65-85. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/cts/v3n7/v3n7a05.pdf>
- Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Presupuesto de Egresos de la Federación 2003-2018, en DOF. Recuperado de <https://www.dof.gob.mx/>
- CONACYT (2011). *Misión*. Recuperado de <http://www.conacyt.mx/Acerca/Paginas/default.aspx>
- CONACYT (2017). *Informe general del estado de la ciencia, la tecnología y la innovación: México 2017*. Recuperado de <http://www.siiicyt.gob.mx/index.php/transparencia/informes-conacyt/informe-general-del-estado-de-la-ciencia-tecnologia-e-innovacion/informe-general-2017/4813-informe-general-2017/file>
- González, A. (2009, mayo 10). México destina sólo 0.4% del PIB a la investigación científica. *La Jornada*, 28.
- INEGI (2019). Indicadores de ocupación y empleo. Cifras oportunas durante diciembre 2018. Comunicado de prensa núm. 15/19 22 de enero de 2019. Recuperado de https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2019/iooe/iooe2019_01.pdf
- Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual (2019). Antecedentes. Recuperado de <https://www.gob.mx/impi/acciones-y-programas/conoce-el-imp-que-es-el-imp>
- Lien, D. y Wang, Y. (2005). Brain drain or brain gain: A revisit. *Journal of Population Economics*, 18, 153-163. Recuperado de <https://www.jstor.org/stable/20007948>
- Lloyd, M. (2018). El sector de la investigación en México: Entre privilegios, tensiones y jerarquías. *Revista de la Educación Superior*, 47(185), 1-31. Recuperado de <https://doi.org/10.36857/resu.2018.185.64>
- Montuschi, L. (s.f.). Un replanteamiento del problema del Brain Drain. Las migraciones de capital humano en la sociedad de la información, UCEMA: Argentina. Recuperado de <http://www.ucema.edu.ar/publicaciones/download/documentos/155.pdf>
- OCDE (2010). *La innovación: piedra de toque del desarrollo mexicano*. Recuperado de <https://www.oecd.org/mexico/lainnovacionpedradetoquedeldesarrollomexicano.htm>
- ONU (2017). *International Migration Report 2017*. Recuperado de https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/publications/migrationreport/docs/MigrationReport2017_Highlights.pdf?fbclid=IwAR-1k3iuWrZd2kfkYSp118XkjAsd6yheW710IdabAczYRg1l3jh5oYQF8cw
- ONU (2019). *International Migration 2019*. Recuperado de https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/publications/wall-chart/docs/MigrationStock2019_Wallchart.pdf
- Oppenheimer, A. (2010). Basta de historias: La obsesión lationamericana con el pasado y el gran reto del futuro. *Knopf Doubleday Publishing Group*, 432.
- Özden, Ç. (2005). Brain drain in Latin America. *Expert group meeting on International migration and development in Latin America and the Caribbean*, Department of Economic and Social Affairs, México. Recuperado de https://www.un.org/en/development/desa/population/events/pdf/expert/10/P10_WB-DECRG.pdf
- Pellegrino, A (2010). Trends in Latin American Skilled Migration: "Brain Drain" or "Brain Exchange"? *International Migration*. 39 (5) 111-132
- Pérez, R. (1995). La fuga de cerebros. En *La ciencia desde México*. Recuperado de http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/40/htm/sec_30.html
- Pizarro, J. M. y Rivera, C. O. (2016). Nuevas tendencias y dinámicas migratorias en América Latina y el Caribe.
- Sieglin, V. y Zúñiga, M. (2009). Brain drain en México. Estudio de caso sobre expectativas de trabajo y disposición hacia la migración laboral en estudiantes de Ingenierías y Ciencias Naturales. *Perfiles educativos*, (128), 55- 79. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/peredu/v32n128/v32n128a4.pdf>
- SIIICYT (2017). Sistema Nacional de Investigadores, investigadores vigentes 2010 por área de conocimiento. Recuperado de <http://siiicyt.gob.mx/index.php/s191-sistema-nacional-de-investigadores-sni/2-uncategorised/220-bases-de-datos-abiertas-s191>
- STPS (2019). *Evolución de indicadores laborales: Distribución económica de la población, cuarto trimestre 2018*. Subsecretaría de Empleo y Productividad Laboral México. Recuperado de <http://www.stps.gob.mx/gobmx/estadisticas/pdf/perfiles/perfil%20nacional.pdf>
- UNESCO (2019). *Informe de seguimiento de la educación en el mundo, 2019: Migración, desplazamientos y educación: construyendo puentes, no muros*. Recuperado de <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000367436>



CIENCIA




- Polymorphisms of the ABC, SLC membrane transporter superfamilies and their pharmacokinetic effect

Polimorfismos de las superfamilias de

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA ABC, SLC Y SU EFECTO FARMACOCINÉTICO

35

www.udlap.mx

Por:  Yessica Zapata-Vázquez • Blanca P. Lazalde-Ramos • Marisol Galván-Valencia • Martha G. Sosa-Macías • Argelia López-Luna

RESUMEN

La variabilidad interindividual se asocia con la respuesta a fármacos y el fallo terapéutico, por lo cual, los estudios farmacogenómicos se han incrementado en los últimos años. Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de artículos científicos en la base de datos PubMed, sobre el efecto de los polimorfismos de los transportadores de membrana sobre la farmacodinamia y farmacocinética en el periodo comprendido de enero de 2005 a noviembre de 2019. Se encontró registro de 15,782 publicaciones sobre estudios farmacogenómicos en humanos, 26,234 publicaciones relacionadas a la familia ABC y 416 a la familia SLC. Sobre publicaciones en las cuales evaluaron los polimorfismos de los transportadores se obtuvo el registro de 3,895 sobre la familia de transportadores ABC y 321 de la familia SLC. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que presentan los transportadores se asociaron a las modificaciones en la farmacocinética y/o farmacodinamia de los diferentes fármacos. Los investigadores mostraron mayor interés por el estudio de los polimorfismos de la familia de transportadores ABC sobre los polimorfismos de la familia SLC.



Zapata-Vázquez Y. et al. (2020). Polimorfismos de las superfamilias de transportadores de membrana ABC, SLC y su efecto farmacocinético. *Entorno UDLAP*, 12.

 **Recibido:** 29 de noviembre de 2019  **Aceptado:** 10 de junio de 2020

¿QUÉ ES FARMACOGENÓMICA?

36

Septiembre/ Diciembre 2020



1

Ciencia que investiga la influencia entre la variación genética y

2

La respuesta individual de los pacientes a ciertos fármacos con la finalidad de mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos.

◆◆ PALABRAS CLAVE

Farmacogenómica · Transportadores de unión a ATP · Transportador de soluto · SNP

◆◆ ABSTRAC

Interindividual variability is associated with the response to drugs and therapeutic failure, therefore, pharmacogenomic studies have increased in recent years. A systematic bibliographic review of scientific articles in the PubMed database was carried out on the pharmacodynamics and pharmacokinetic effect of membrane transporters in the period from January 2005 to November 2019. We found 15,782 articles published about pharmacogenomic studies conducted in humans, 26,234 publications related to the ABC family and 416 to the SLC family. About publications in which they evaluated the polymorphisms of the transporters, the registration of 3,895 on the ABC family of transporters and 321 of the SLCs family was obtained. Single nucleotide polymorphisms

(SNPs) exhibited by transporters were associated with changes in the pharmacokinetics and / or pharmacodynamics of the different drugs. The researchers showed greater interest in studying the ABC transporter family polymorphisms over the SLC family polymorphisms.

◆◆ KEYWORDS

Pharmacogenomic · ATP binding cassette · Solute carrier · SNP

◆◆ INTRODUCCIÓN

La farmacogenómica es la ciencia que investiga la influencia entre la variación genética y la respuesta individual de los pacientes a ciertos fármacos con la finalidad de mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos. La variabilidad de expresión y función de las distintas enzimas involucradas en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos constituye el núcleo principal de estudio de la farmacogenómica (Löscher *et al.*, 2009; Moyer *et al.*, 2017).

A NIVEL MUNDIAL CERCA DE 2 millones DE PACIENTES EXPERIMENTAN REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR AÑO Y LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ES DEL 50-60%

A nivel mundial cerca de dos millones de pacientes experimentan reacciones adversas a medicamentos por año y la eficacia de los fármacos es del 50-60% (O'Donnell *et al.*, 2017).

Las diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos se han asociado a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), los cuales constituyen la forma más recurrente de variaciones de secuencia en el genoma humano y pueden modificar los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos (Orlandi *et al.*, 2018).

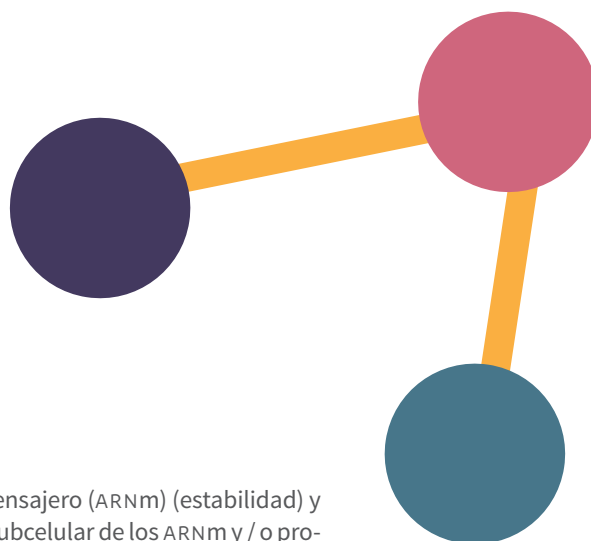
Los SNP (*single nucleotide polymorphism*, por sus siglas en inglés y pronunciado «esníp») son una variación genética en la secuencia de ADN entre individuos de la misma especie, la cual se encuentra con una frecuencia superior al 1% (por debajo de esto, se llama mutación). El tipo más común de polimorfismo implica la variación en un solo par de bases. Los SNP pueden cambiar los aminoácidos codificados (no anónimos) o pueden ser silenciosos (sinónimos) o simplemente aparecer en las regiones no codificantes. Pueden influir en la actividad del promotor (expresión génica), la conforma-

ción del ARN mensajero (ARNm) (estabilidad) y la localización subcelular de los ARNm y/o proteínas (Shastry *et al.*, 2009).

Los polimorfismos genéticos son causantes de cambios funcionales en la proteína codificada, se dividen en cuatro tipos de metabolizadores: metabolizadores pobres (PM, poor metabolizer), metabolizadores normales (EM, extensive metabolizer), metabolizadores intermedios (IM, intermediate metabolizer) y metabolizadores ultrarrápidos (UM, ultrarapid metabolizer); relacionados con cambios en la respuesta de un paciente frente a terapias farmacológicas (Velez *et al.*, 2018).

Los individuos con el fenotipo PM no son capaces de realizar la conversión del fármaco activo en metabolitos inactivos, lo que lleva a un riesgo de toxicidad. Los PM corresponden a homocigotos para los alelos no funcionales, lo cual genera una proteína ausente o sin función. Los EM son individuos homocigotos para los alelos de función normal (Bakhouché *et al.*, 2012). Los IM son individuos heterocigotos, presentando un alelo funcional y otro con actividad reducida. Estos tipos de metabolizadores presentan una reducción en la capacidad de transformar el fármaco activo a metabolitos inactivos, además de que aumenta el riesgo de tener niveles séricos más altos del fármaco activo en la sangre, causando toxicidad en dichos individuos y los UM son individuos que transforman los fármacos muy rápidamente. Portan más de dos copias de los alelos funcionales (Scott *et al.*, 2011).

Debido a que el metabolismo de los fármacos no podía dar cuenta de toda la variabilidad en la respuesta a medicamentos, se exploraron otros procesos que pudieran también ser determinantes en la variabilidad de la respuesta de los medicamentos. Los transportadores son proteínas responsables de ayudar a atravesar a las moléculas de fármacos a través de



las membranas biológicas y, por lo tanto, juegan un papel clave en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos. Existen dos superfamilias principales de proteínas transportadoras: el transportador de solutos (SLC) y la familia de transportadores de casete de unión a ATP (ABC) (Fisel *et al.*, 2017; Pérez, 2017).

La finalidad de presente trabajo fue realizar una recopilación bibliográfica en la base de datos PubMed sobre los polimorfismos de las superfamilias de transportadores de membrana ABC, SLC y su efecto farmacocinético, en el periodo comprendido de enero de 2005 a octubre de 2019 y así evidenciar el impacto de los SNP de los transportadores de membrana sobre la respuesta a los fármacos.

● **Materiales y métodos**

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed (Publicaciones médicas) de la Biblioteca Nacional de Medicina del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). La búsqueda se realizó utilizando las palabras clave: farmacogenómica, transportadores, fármacos, SLC, ABC y SNP. La información se filtró por periodo de tiempo, tipo de artículos y especie, considerándose sólo los artículos originales publicados de enero de 2005 hasta octubre de 2019 en humanos.

● **Resultados**

El término farmacogenómica surgió en 1998, sin embargo, no fue hasta el 2003, gracias a la secuenciación completa del código genético humano, que cobró mayor relevancia, por lo que a partir de ese año el número de publicaciones en el área de la farmacogenómica fue en incremento.

En el periodo evaluado, enero 2005 a octubre de 2019, el número de publicaciones sobre

EL TÉRMINO FARMACOGENÓMICA
SURTIÓ EN

1998,
SIN EMBARGO, NO FUE HASTA EL
2003,

GRACIAS A LA SECUENCIACIÓN
COMPLETA DEL CÓDIGO
GENÉTICO HUMANO, QUE
COBRÓ MAYOR RELEVANCIA,
POR LO QUE A PARTIR DE
ESE AÑO EL NÚMERO DE
PUBLICACIONES EN EL ÁREA DE
LA FARMACOGENÓMICA FUE EN
INCREMENTO.

farmacogenómica se vio incrementado, presentándose el mayor número de publicaciones sobre este tema en el 2017 con un total de 1,624 publicaciones en la base PubMed (figura 1, panel A).

En el mismo periodo de tiempo, en la base PubMed se registraron 26,234 artículos publicados sobre la familia de transportadores ABC y 416 artículos de la familia de transportadores SLC. El número de publicaciones sobre la familia de transportadores ABC se incrementó de forma paulatina conforme pasaron los años, siendo el periodo comprendido de los años 2013 al 2015 donde se presentó el mayor número de publicaciones sobre este tema (figura 1, panel B).

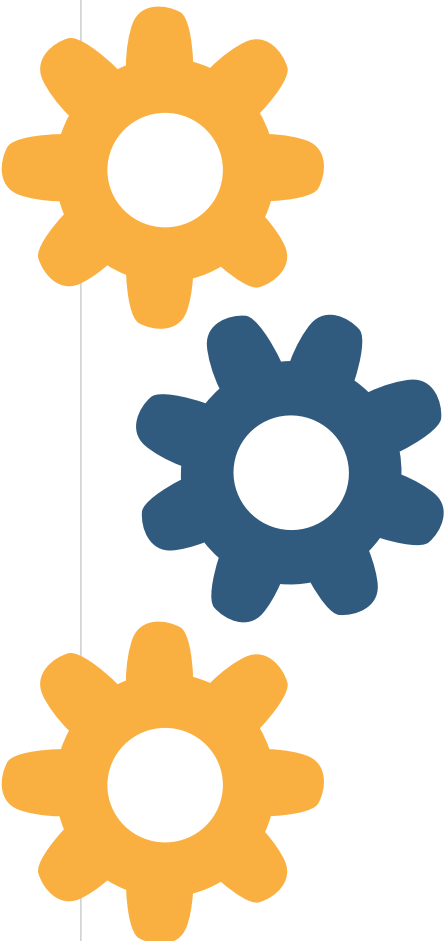
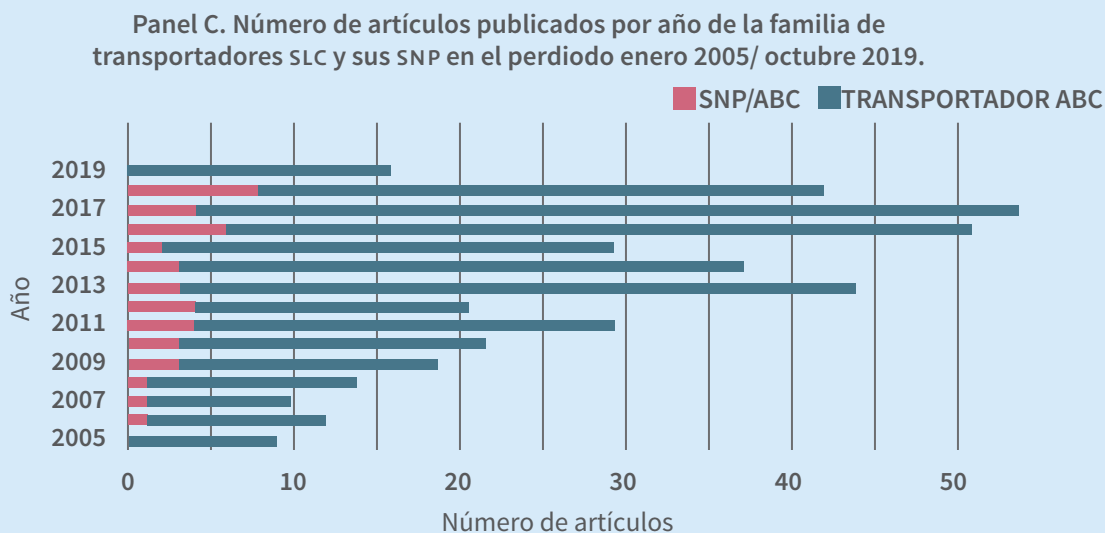
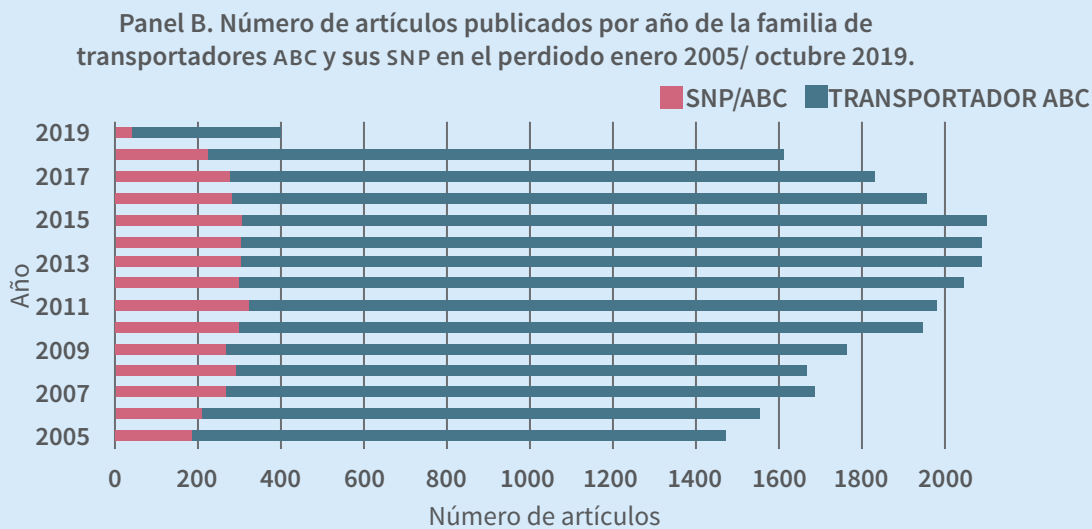
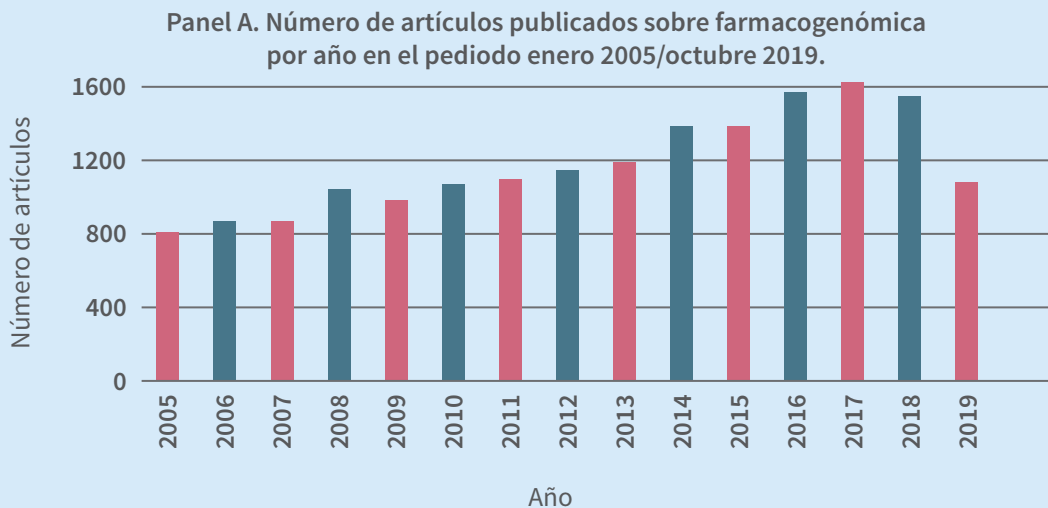
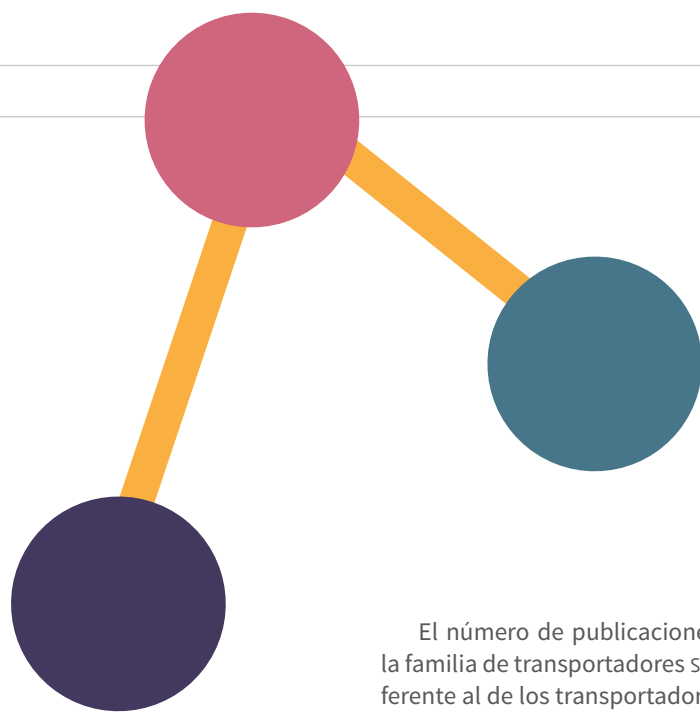


Figura 1. Número de publicaciones registradas en la base PubMed en el periodo comprendido de enero 2005 a octubre 2019.



Distribuidas por año sobre los temas farmacogenómica, transportadores de la familia ABC y SLC, así como SNP de la familia de estos transportadores. Panel A: número de artículos publicados sobre farmacogenómica por año en el periodo enero 2005 / octubre 2019. Panel B: número de artículos publicados por año de la familia de transportadores ABC y sus SNP en el periodo enero 2005 / octubre 2019. Panel C: número de artículos publicados por año de la familia de transportadores SLC y sus SNP en el periodo enero 2005 / octubre 2019.



LOS TRANSPORTADORES DE MEMBRANA DEPENDIENTES DE ATP (ABC) SON UNA SUPERFAMILIA DE PROTEÍNAS, EN EL GENOMA HUMANO EXISTEN 49 GENES LOS CUALES SE DIVIDEN EN SIETE SUBFAMILIAS LLAMADAS ABCA-ABCG (BEKER ET AL., 2007; VASILIOU ET AL., 2009; COOPER ET AL., 2011).

El número de publicaciones por año de la familia de transportadores SLC fue muy diferente al de los transportadores ABC. Como se observa en la figura 1, panel C, en el periodo comprendido de 2005 al 2011 la tendencia es al incremento en el número de publicaciones, sin embargo, en el 2012 el número de publicaciones disminuyó drásticamente, incrementando nuevamente en el siguiente año, sin embargo, en los años subsecuentes vuelve a disminuir el número de publicaciones, siendo el 2017 la mayor producción académica registrada sobre la familia de transportadores SLC (figura 1, panel C).

El total de publicaciones en el periodo evaluado sobre los SNP de la familia de transportadores ABC fue de 3,895, siendo el 2019 donde se mostró el menor registro de publicaciones (414 publicaciones) y el 2011 el mayor registro (321 publicaciones) (figura 1, panel B).

En contraste, el registro de publicaciones sobre los SNP de la familia de transportadores SLC fue mucho menor que el de la familia ABC (47 publicaciones), siendo el 2013 y el 2018 donde se observó el mayor número de registros (figura 1, panel C).

● **Transportadores dependientes de ATP: ABC**

Los transportadores de membrana dependientes de ATP (ABC), son una superfamilia de proteínas, en el genoma humano existen 49 genes los cuales se dividen en siete subfamilias llamadas ABCA-ABCG (Beker *et al.*, 2007; Vasiliou *et al.*, 2009; Cooper y Hausmn, 2011), todos los transportadores ABC comparten una estructura común que se caracteriza por estar compuesta por dos dominios transmembrana y dos dominios de unión a ATP citosólicos (Loo *et al.*, 2003).

Los transportadores ABC se subdividen a su vez en siete clases o subfamilias (A-G) según la homología de su secuencia: ABCA tiene doce miembros; ABCB tiene once miembros; ABCC tiene trece miembros; ABCD tiene cuatro miembros; ABCE tiene un miembro; ABCF tiene tres miembros y ABCG tiene cinco miembros (Villar *et al.*, 2014). Dentro de esta superfamilia de transportadores se incluye la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR1), proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) o proteína de resistencia a mitoxantrona (Pérez *et al.*, 2017; Loo *et al.*, 2003). Los transportadores ABC se caracterizan por tener una amplia especificidad de sustrato (Schumacher y Benndorf, 2017).

La función principal de los transportadores ABC es el transporte activo dependiente de ATP de un amplio espectro de sustratos que incluyen aminoácidos, azúcares, iones de metales pesados y conjugados, péptidos, lípidos, polisacáridos, xenobióticos y fármacos quimioterapéuticos a través de las membranas celulares. En humanos, también se ha demostrado que funcionan como canales iónicos y receptores (Dean *et al.*, 2001; Rees *et al.*, 2009).

Se han identificado diferentes sustratos e inhibidores con relevancia clínica en su mayoría antiepilépticos y antivirales (Pérez *et al.*, 2017). El transportador más estudiado es la glicoproteína-P, cuya expresión en varios tejidos normales sugiere su importante papel en la excreción de metabolitos a la orina, bilis y lumen intestinal, mientras que en la barrera hemato-encefálica limita la acumulación de varias drogas en el cerebro (Quiñones *et al.*, 2017).

Los transportadores ABC tienen mayor expresión en tejidos endoteliales que aíslan ciertos órganos, como es el caso de la barrera hematoencefálica y en órganos con altas tasas metabólicas (Schumacher y Benndorf, 2017),

Tabla 1. Cambios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores ABC.

Transportador Polimorfismo	Sustrato	Población de estudio	Enfoque experimental	Efecto del polimorfismo	Referencia
ABCG2 c.421C>A (rs2231142)	Atorvas- tatina	Sujetos sanos (n = 32)	Gen candidato; perfil farmaco- cinético completo	Aumento AUC	(Keskitalo et al., 2009)
	Rosivas- tatina	Sujetos sanos	Gen candidato; perfil farmaco- cinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Pasanen et al., 2006; Lee et al., 2005)
	Rosivas- tatina	Sujetos sanos (n = 32)	Gen candidato; perfil farmaco- cinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Chen et al., 2015)
ABCC5 (rs3749438, rs2292997A, rs10937158) ABCG1 (rs225440T)	Irino- tecán	Pacientes con cáncer colorrectal (n = 167)	Gen candidato; escala de dosis	Toxicidad asociada con la farmacocinética de Irinotecán Neutropenia	(Chen et al., 2015)
ABCC1 (rs35626, rs35628) ABCC2 (rs2273697, rs3740065, rs717620) ABCB1 (rs1045642, rs1128503, rs2032582) ABCG2 (rs2231142)	Alvocidib	Pacientes con cáncer de mama (n = 222)	Gen candidato; estudio de cohorte poblacional	Actividad de transporte intestinal significativa- mente reducida Resistencia al flavopiri- dol en células de cáncer de mama	(Al-Eitan et al., 2019)
ABCC8 (rs757110)	Met- formina y glime- pirida	Pacientes con DMT2 (n = 122)	Estudio observa- cional transversal no intervencio- nista	Hipoglucemia	(Ebid et al., 2019)
ABCC2 1249G > A (rs2273697)	Defera- sirox	Sujetos sanos (n=38)	Gen candidato	AUCO-72h disminuido un 42%, CI 65% mayor, T1/2 59% más corta	(Kangna et al., 2019)

AUC: área bajo la curva, Cmax: concentración máxima, CI: aclaramiento renal, T_{1/2}: tiempo de vida media, DMT2: diabetes mellitus tipo 2.

como es el caso del intestino e hígado, siendo determinantes críticos en la disposición y respuesta de fármacos en especial los transportadores ABCB1, ABCC1 / 2 y ABCG2 (Marui *et al.*, 1993).

ABCB1, ABCC2 y ABCG2 tienen localización apical (Moore *et al.*, 2013), mientras que ABCC1 se localiza basolateralmente (Timmins *et al.*, 2005). Estos cuatro transportadores desempeñan papeles fundamentales en la farmacocinética y toxicocinética de los xenobióticos, lo cual se ha demostrado con base en sus especificidades de sustrato, patrones de expresión específicos de tejidos y células (Brown *et al.*, 2010; Serfaty *et al.*, 1994).

Los genes transportadores de casete de unión a ATP (ABC) se han relacionado con la progresión del cáncer de mama (Al-Eitan *et al.*, 2019), farmacoresistencia en epilepsia (Grewal *et al.*, 2017) y enfermedades cardiovasculares (Nicholas *et al.*, 2015).

Las enfermedades cardiovasculares (enfermedad de las arterias coronarias, cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares) son una de las principales causas de muerte en el mundo (Nicholas *et al.*, 2015). Algunos transportadores de la familia ABC se han relacionado con la patogénesis de las enfermedades vasculares ateroscleróticas, debido a que 20 de los 49 transportadores ABC humanos intervienen en el transporte de lípidos, así como en la homeostasis endotelial vascular, la regulación de la presión arterial y la producción y agregación de plaquetas (Schumacher y Benndorf, 2017).

ABCA1 es crucial para la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL), también se encarga de la salida celular de colesterol, lípidos y macrófagos de las células endoteliales vasculares. La disfunción de ABCA1 disminuye

significativamente los niveles séricos de HDL y, por lo tanto, afectará drásticamente las funciones del transporte de colesterol y lípidos. Se han descrito veinte mutaciones diferentes en el gen ABCA1, todas asociadas con un fenotipo similar a la enfermedad de Tángrer, la cual se caracteriza por ausencia de HDL sérico junto con hipertrigliceridemia y una reducción en los niveles séricos de LDL (Serfaty *et al.*, 1994; Cohen *et al.*, 2004).

ABCB4 se encarga de la regulación hepática de la secreción de fosfatidilcolina en la bilis; captación de partículas aterogénicas en células de Kupffer y macrófago, siendo capaz de influir en los niveles de colesterol y la formación de células espumosas (Pennings *et al.*, 2007).

ABCA5 se expresa en monocitos / macrófagos, cardiomiocitos, oligodendrocitos y astrocitos del cerebro, aún no está claro si ABCA5 juega o no un papel importante en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares (Petry *et al.*, 2006).

ABCG1 es un potente transportador de colesterol y oxisterol, capaz de transferir colesterol de macrófagos o células endoteliales vasculares a partículas de HDL maduras, la disfunción de ABCG1 da como resultado un deterioro del colesterol celular y del flujo de lípidos (Cuchel y Rader *et al.*, 2006; Tabas I, 2005).

Se ha demostrado indirectamente, mediante estudios de inhibición e inducción en voluntarios sanos y pacientes, que los transportadores están involucrados en la eficacia y toxicidad de los fármacos. Los polimorfismos genéticos causan una expresión y/o función alterada de transportadores (DeGorter *et al.*, 2012).

En la tabla 1, se muestra la recopilación de los datos obtenidos de las diversas publicaciones referentes a los cambios farmacocinéticos

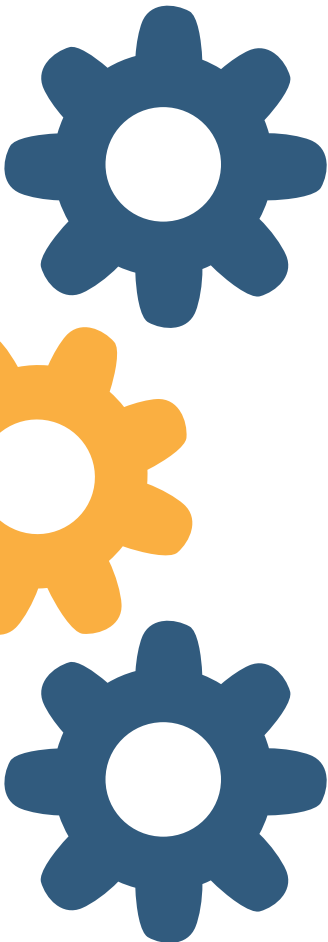


Tabla 2. Cambios farmacocinéticos y/ o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores SLC.

Transportador Polimorfismo	Sustrato	Población de estudio	Enfoque experimental	Efecto del polimorfismo	Referencia
OCT1 R61C (rs12208357) G401S (rs34130495) 420del (rs72552763) G465R (rs34059508)	Metformina	Sujetos sanos (n = 20)	Gen candidato; perfil farmacocinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Tzvetkov et al., 2009)
		Sujetos sanos (n = 21)	Gen candidato; test oral de tolerancia a la glucosa	Aumento en el nivel de glucosa en plasma	(Chen et al., 2009)
		Pacientes con ovario poliquistico (n = 150)	Gen candidato; estudio prospectivo de cohorte de población	Efecto reducido sobre el colesterol total, los triglicéridos y los niveles de insulina	(Gambineri et al., 2010)
OCT1 (rs622342)	Metformina	Pacientes diabéticos (n = 102)	Gen candidato; estudio retrospectivo de cohorte de población	Aumento en la medición de HbA1c	(Becker et al., 2009)
OCT2 c.808G>T (rs316019)	Metformina	Pacientes sanos	Gen candidato; perfil farmacocinético completo	Reduce el Cl _{renal} de metformina; Aumento de C _{Max} y AUC	(Chen et al., 2009; Wang et al., 2008; Song et al., 2008)
OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, y MATE1	Metformina	Pacientes sanos (n = 103)	Gen candidato; Perfil farmacocinético completo	Aumento de secreción renal por variantes OCT	(Toyama et al., 2010)
MATE1 MATE2-K	Metformina	Pacientes diabéticos (n = 48)	Gen candidato; Perfil farmacocinético escaso	Sin efecto	(Voora et al., 2009)
MATE1 (rs2289669)	Metformina	Pacientes diabéticos (n = 116)	Gen candidato; estudio de cohorte poblacional	Disminución de HbA1c	(Becker et al., 2009)
		Pacientes diabéticos (n = 98)	Gen candidato; Estudio de cohorte poblacional	Disminución de HbA1c en pacientes con polimorfismo OCT1 rs622342	(Becker et al., 2009)
SLCO1B1 c.521T>C (rs4149056)	Atorvastatina	Sujetos sanos	Gen candidato; perfil farmacocinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Pasanen et al., 2006; Lee et al., 2005)
		Pacientes sanos (n = 509)	Gen candidato; escala de dosis	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Brunham et al., 2011)
		Pacientes sanos (25 casos, 84 controles)	Gen Candidato; estudio casos-controles	Sin asociación con toxicidad muscular	(Hu et al., 2010)
SLCO1B1 c.521T>C	Rosuvastatina	Pacientes sanos (n = 386)	Gen candidato (61 genes)		(Tomlinson et al., 2010)
		Pacientes hipercolesterolemicos (n = 305)	Gen Candidato	Reducción de LDL-c	(Bailey et al., 2010)
		Pacientes con infarto al miocardio (n = 601)	Gen candidato (6 genes); subestudio de RCT		(Link et al., 2008)

SLC01B1 c.521T>C	Simvastatina	Sujetos sanos (n = 32)	Gen candidato; Perfil farmacocinético completo	Aumento C _{Max} y AUC.	(Pasanen <i>et al.</i> , 2006)
		Pacientes DMT2 (85 casos, 90 controles)	Estudio de asociación de genoma completo; sub estudio de RCT	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Donnelly <i>et al.</i> , 2011)
		Pacientes DMT2 (25 casos, 84 controles)	Gen candidato; estudio casos-contrroles	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Hu <i>et al.</i> , 2010)
		Pacientes DMT2 (n = 509)	Gen candidato; escala de dosis	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Brunham <i>et al.</i> , 2011)
		Pacientes diabéticos (n = 4,196)	Gen candidato; estudio de cohorte poblacional	Aumento de la incidencia de intolerancia a las estatinas	(Brunham <i>et al.</i> , 2011)
OAT4 PEPT2	Actinomicina D.	In Vitro células HEK293	Gen candidato	Mayor acumulación del fármaco intracelular	(Kim <i>et al.</i> , 2018)
SLC22A2 (rs624249) SLC28A2 (rs1060896)	Metotrexato	Pacientes con artritis reumatoide (n = 352)	Estudio de cohorte poblacional	No se encontró asociación entre los polimorfismos y las eficacia o toxicidad del MTX	(Eektimmerman <i>et al.</i> , 2018)
SLC22A1 (rs622342) ABCC8 (rs757110)	Metformina y glimepirida	Pacientes con DMT2 (n = 122)	Estudio observacional transversal no intervencionista	Hipoglucemia	(Ebid <i>et al.</i> , 2019)

AUC: área bajo la curva, Cmax: concentración máxima, CL: aclaramiento renal, T_{1/2}: tiempo de vida media, AR: artritis reumatoide, MTX: metotrexato, DMT2: diabetes mellitus tipo 2; RCT: randomizado controlado trial; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

¿QUÉ HACEN LOS TRANSPORTADORES ABC?

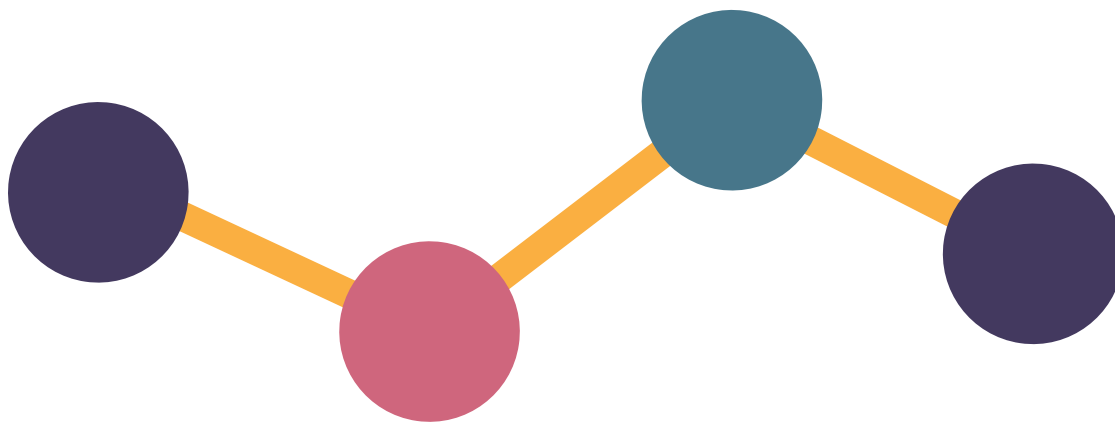
LA FUNCIÓN
PRINCIPAL DE LOS
TRANSPORTADORES
ABC ES EL TRANSPORTE
ACTIVO DEPENDIENTE
DE ATP

De un amplio
espectro de
sustratos que
incluyen:

- Aminoácidos
- Azúcares
- Iones de metales
pesados y conjugados
- Péptidos
- Lípidos
- Polisacáridos
- Xenobióticos
- Fármacos
quimioterapéuticos

A través de las
membranas celulares.

Se han identificado
diferentes sustratos
e inhibidores con
relevancia clínica
en su mayoría
antiepilépticos y
antivirales
(Pérez *et al.*, 2017).



y/o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores ABC.

● Transportadores de soluto: SLC

Los SLC constituyen la segunda familia más grande de proteínas de membrana en el genoma humano con más de cuatrocientas proteínas clasificadas en 65 subfamilias de acuerdo con la similitud de secuencias que codifican proteínas de transporte facilitado y transportadores activos secundarios acoplados con iones (Mao y Qingcheng, 2008; Hediger *et al.*, 2004; Schaller y Lauschke, 2019). Los transportadores SLC dependen de un gradiente electroquímico para facilitar el movimiento de sustratos a través de las membranas, o de gradientes iónicos generados por bombas dependientes de ATP para transportar sustratos contra el gradiente de concentración. Los sustratos para los transportadores SLC incluyen cationes, aniones, compuestos neutros y zwitterion (Roth *et al.*, 2012).

El transporte de medicamentos relacionados con la familia de transportadores SLC incluye principalmente la subfamilia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP/SLCO), a los transportadores de aniones orgánicos (OAT/SLC22As), transportador de ubicación orgánica (OCT/SLC22As), transportadores de cationes orgánicos/carnitina (OCTNS / SLC22As), transportadores de péptidos (PEPTS/SLC15As) y transportadores de extrusión de toxinas y de múltiples fármacos (MATES/SLC47As) (Loo *et al.*, 2003; Staud *et al.*, 2012; Liu, 2019).

Muchos transportadores SLC sirven de blanco farmacológico o participan en la absorción y disposición de los fármacos (Loo *et al.*, 2003). La subfamilia OATP/SLCO y la subfamilia OCT/SLC22As y transportadores (OCT/OCTN), desempeñan un papel fundamental en la eficacia

de diversos fármacos, lo que involucra su farmacocinética y farmacodinámica (Roth *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2017).

Los sustratos exógenos clásicos de OATPS incluyen agentes contra el cáncer como imatinib y metotrexato, inhibidores de proteasa del VIH y estatinas (Clarke y Cherrington, 2012; Kalliokoski y Niemi *et al.*, 2009). La proteína OATP1A2 codificada por el gen *SLCO1A2*, el cual regula la excreción de fármacos en la bilis y la secreción en la orina, así como la permeación en la barrera hematoencefálica (Gao *et al.*, 2000).

OATP1B1 se expresa principalmente en la membrana sinusoidal de hepatocitos humanos, donde media la aceptación celular de compuestos orgánicos anfífilos de una manera independiente del sodio y ATP, contiene un SNP (rs4149056, *SLCO1B1* * 5) que produce un cambio de valina a alanina en el aminoácido 174, que influye en la captación hepática de simvastatina (Hartkoorn *et al.*, 2010; Jhun *et al.*, 2019).

La proteína *OATP1B3*, codificada por el gen *SLCO1B3*, se localiza en la membrana basolateral de los hepatocitos, no se tiene información suficiente de las variaciones de *OATP1B3* en la farmacocinética (Hagenbuch *et al.*, 2008).

OATP2B1 se expresa abundantemente en la membrana de los hepatocitos, así como en varios tejidos como el sincitiotrofoblasto, intestino, queratinocitos, glándula mamaria, sangre barrera cerebral y corazón (Tamai *et al.*, 2000).

Los OAT se localizan en riñón e hígado, son responsables de la aceptación de un amplio espectro de sustancias incluyendo fármacos contra el cáncer, antibióticos y antihipertensivos.

El gen *SLC22A1* que codifica al transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), se encarga del transporte de fármacos antidiabéticos (Metformina), antiviral (aciclovir) y anticancerígenos



LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

(enfermedad de las arterias coronarias, cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares) son una de las principales causas de muerte en el mundo (Nicholas *et al.*, 2015).

(Actinomicina D) (Sanchez *et al.*, 2018; Dujic *et al.*, 2017), es altamente polimórfico, y se ha informado que está asociado con afecciones en la farmacodinámica, pero no en la farmacocinética de la metformina (Christensen *et al.*, 2015; Zamek *et al.*, 2017).

OCT2 media el transporte de dopamina, serotonina, histamina y otros neurotransmisores; por lo tanto, el deterioro de la actividad de los OCT2 contribuye a las disfunciones neurológicas en humanos (Busch *et al.*, 1998).

En los últimos años se ha incrementado la importancia de los transportadores de esta familia, debido a los polimorfismos que pueda presentar el transportador, lo cual puede afectar la eficacia y toxicidad del sustrato farmacológico, ya sea por cambios farmacocinéticos o farmacodinámicos (DeGorter *et al.*, 2012).

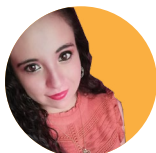
En la tabla 2 se muestran la recopilación de los datos obtenidos de las diversas publicaciones referentes a los cambios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores SLC.

AUC: área bajo la curva, C_{max}: concentración máxima, CL: aclaramiento renal, T_{1/2}:

tiempo de vida media, AR: artritis reumatoide, MTX: metrotexato, DMT2: diabetes mellitus tipo 2; RCT: randomizado controlado trial; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

CONCLUSIÓN

Existen dos superfamilias de transportadores que han sido estudiadas a lo largo del tiempo, predominando el número de publicaciones sobre los transportadores de la familia ABC sobre los SLC. Los polimorfismos de un solo nucleótido que presentan los transportadores pueden modificar la farmacocinética y/o farmacodinamia de los diferentes fármacos, generando que el paciente sea metabolizador ultrarápido, rápido, intermedio o lento. Las pruebas farmacogenéticas pueden ayudar a identificar a los pacientes de atención primaria con mayor riesgo de toxicidad por medicamentos, ineffectividad o fracaso del tratamiento e informar al personal de salud la terapia farmacológica adecuada para cada paciente, sin embargo, a pesar de los nuevos hallazgos sobre este tema, la detección genética para informar el riesgo de medicación aún no es una práctica estándar.



Yessica Zapata-Vázquez

Licenciada en Química Farmacéutica Biológica por la Universidad Autónoma de Zacatecas (2018). Obtuvo el mejor promedio de la generación. Actualmente es estudiante de la maestría de Ciencia y Tecnología Química de la UAZ. zvqyesi@gmail.com



Blanca P. Lazalde-Ramos

Doctora en Biomedicina por la Universidad de Extremadura, España y doctora en Farmacología Médica y Molecular por la Universidad Autónoma de Zacatecas. Actualmente es docente investigadora de la UAZ y miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel 1. Sus áreas de especialidad son la farmacocinética, farmacogenética y toxicogenética. blancalazalde@gmail.com



Marisol Galván-Valencia

Licenciada en Químico Farmacobiología por la Universidad Autónoma de Zacatecas, maestra en Fisiología y doctora en Ciencias con especialidad en neuropatología por el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV). Actualmente es docente de licenciatura y posgrado en la UAZ, y participa en proyectos de investigación con productos naturales y nanomateriales. gavm001144@uaz.edu.mx



Martha G. Sosa-Macías

Licenciada en Química Farmacéutica Biológica de la UJED. Es egresada de la maestría en Ciencias Bioquímicas por el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Doctora en Toxicología por el CINVESTAV. Es profesora titular C en el CIIDIR Unidad Durango del Instituto Politécnico Nacional y miembro del SNI nivel II. Su área de especialidad es la farmacogenética en poblaciones indígenas y farmacogenética placentaria. sosa.martha@gmail.com



Argelia López-Luna

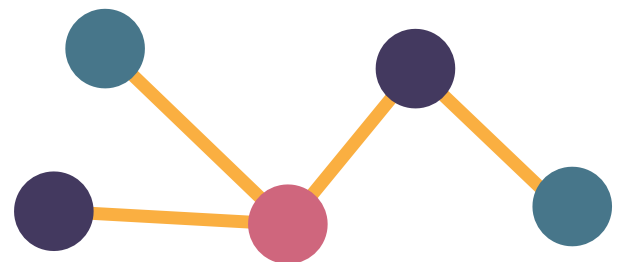
Doctora en Ciencias por la Universidad Autónoma de Zacatecas-Medical College of Wisconsin, EE. UU., laboratorio de dermatología. Actualmente es docente de la UAZ, imparte materias de servicios farmacéuticos y dermatocosmetología. Es líder del cuerpo académico 239-toxicología y farmacia. Sus líneas de investigación son la farmacia y el estrés oxidativo. Además, es autora de numerosas publicaciones nacionales e internacionales. mariaa.lopez@uaz.edu.mx

REFERENCIAS

- Al-Eitan, L., Rababa'h, D., Alghamdi, M. y Khasawneh, R. (2019). Role of Four ABC Transporter Genes in Pharmacogenetic Susceptibility to Breast Cancer in Jordanian Patients. *Journal of oncology*, 64(25), 708.
- Bailey, K. M., Romaine, S. P., Jackson, B. M., Farrin, A. J. y Efthymiou, M. (2010). Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ. Cardiovasc. Genet*, 3, 276-85.
- Bakhouch, H. y Slanař, O. (2012). Pharmacogenetics in Clinical Practice. *Prague Med Rep.*, 113, 251-261.
- Becker, M. L., Visser, L. E., van Schaik, R. H., Hofman, A., Uitterlinden, A. G. y Stricker, B. H. (2009). Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics J*, 9, 242-47.
- Becker, W., Kleinsmith, L. y Hardin, J. (2007). *El mundo de la célula*. Madrid: Pearson Educación, S. A.
- Brown, J. y Yu, L. (2010). Protein mediators of sterol transport across intestinal brush border membrane. *Subcell. Biochem*, 51,337-380.
- Brunham, L. R., Lansberg, P. J., Zhang, L., Miao, F. y Carter, C. (2011). Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J*, 10, 1038.
- Busch, A. E., Karbach, U., Miska, D., Gorboulev, V., Akhoundova, A., Volk, C., Arndt, P., Ulzheimer, J. C., Sonders, M. S., Baumann, C., Waldegger, S., Lang, F. y Koepsell, H. (1998). Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, amantadine, and memantine. *Mol. Pharmacol*, 54, 342-352.
- Chen, S., Villeneuve, L., Jonker, D., Couture, F., Laverdière, I., Cecchin, E., Innocenti, F., Toffoli, G., Lévesque, E. y Guillemette, E. (2015). ABCB5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(12), 573-583.
- Chen, Y., Li, S., Brown, C., Cheatham, S. y Castro, RA. (2009). Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 on the renal elimination of metformin. *Pharmacogenet. Genomics*, 19, 497-504
- Christensen, M. M. H., Højlund, K. y Hother-Nielsen, O. (2015). Steady-state pharmacokinetics of metformin is independent of the OCT1 genotype in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 71, 691-697.
- Clarke, J. y Cherrington, N. (2012). Genetics or environment in drug transport: the case of organic anion transporting polypeptides and adverse drug reactions, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 8, 349-360.
- Cohen, J., Kiss, R., Pertsemlidis, A., Marcel, Y., McPherson, R. y Hobbs, H. (2004). Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science*, 305, 869-872.

- Cooper, G. y Hausman, R. (2011). *La célula*. Madrid: Marbán.
- Cuchel, M. y Rader, D. (2006). Macrophage reverse cholesterol transport: Key to the regression of atherosclerosis? *Circulation*, 113, 2548-2555.
- Dean, M., Rzhetsky, A. y Allikmets, R. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.*, 11(7), 1156-66.
- DeGorter, M., Xia, C., Yang, J. y Kim, R. (2012). Drug Transporters in Drug Efficacy and Toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52(1), 249-273.
- Donnelly, L. A., Doney, A. S., Tavendale, R., Lang, C. C. y Pearson, E. R. (2011). Common nonsynonymous substitutions in SLC1B1 predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin. Pharmacol*, 89, 210-16.
- Dujic, T., Zhou, K. y Yee, S. W. (2017). Variants in pharmacokinetic transporters and glycemic response to metformin: a metgen Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 101, 763-772.
- Ebid, A., Ehab, M., Ismail, A., Soror, S. y Mahmoud, M. (2019). The influence of SLC22A1 rs622342 and ABC8 rs757110 genetic variants on the efficacy of metformin and glimepiride combination therapy in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Journal of drug assessment*, 8(1), 115-121.
- Eektimmerman, F., Swen, J., Böhringer, S., Aslibekyan, S., Allaart, C. y Guchelaar, H. (2018). SLC04A1, SLC22A2 and SLC28A2 variants not related to methotrexate efficacy or toxicity in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*, 19, 7.
- Fisel, P., Nies, A., Schaeffeler, E. y Schwab, M. (2017). The importance of drug transporter characterization to precision medicine. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 13, 361-365.
- Gambineri, A., Tomassoni, F., Gasparini, D. I., Di, Rocco, A. y Mantovani, V. (2010). Organic cation transporter 1 polymorphisms predict the metabolic response to metformin in women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 95, E204-8.
- Gao, B., Hagenbuch, B., Kullak-Ublick, G., Benke, D., Aguzzi, A. y Meier, P. (2000). Organic anion-transporting polypeptides mediate transport of opioid peptides across blood-brain barrier. *J. Pharmacol*, 294, 73-79.
- Grewal, G., Kukul, S., Kanojia, N., Madan, K., Saso, L. y Kukreti, R. (2017). In Vitro Assessment of the Effect of Antiepileptic Drugs on Expression and Function of ABC Transporters and Their Interactions with ABC2. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(10), 1484.
- Hagenbuch, B. y Gui, C. (2008). Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica*, 38, 778-801.
- Hartkoorn, R., Kwan, W., Shallcross, V., Chaikan, A., Liptrott, N., Egan, D., Sora, E., James, C. E., Gibbons, S., Bray, P., Back, D., Khoo, S. y Owen, A. (2010). HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLC1B1 polymorphisms. *Pharmacogenet. Genomics*, 20, 112-120.
- Hediger, M. A., Romero, M. F., Peng, J. B., Rolfs, A., Takana, H. y Bruford, E. A. (2004). The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch*, 447, 465-68.
- Hu, M., Lui, S. S., Mak, V. W., Chu, T. T. y Lee, V. W. (2010). Pharmacogenetic analysis of lipid responses to rosuvastatin in Chinese patients. *Pharmacogenet. Genomics*, 20, 634-37.
- Jhun, E. H., Apfelbaum, J. L., Dickerson, D. M., Shahul, S., Knoebel, R., Danahey, K. y O'Donnell, P. H. (2019). Pharmacogenomic considerations for medications in the perioperative setting. *Pharmacogenomics*, 20(11), 813-827.
- Kalliokoski, A. y Niemi, M. (2009). Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br. J. Pharmacol*, 158, 693-705.
- Kangna, C., Guanghui, R., Chengcan, L., Yao, W., Yanan, T., Jing, Z., Yongjie, Z., Yang, L., Ning, L. y Xijing, Chn. (2019). ABC2 c.-24 C>T single-nucleotide polymorphism was associated with the pharmacokinetic variability of deferasirox in Chinese subjects, *Clin Pharmacol*, 1-9.
- Keskitalo, J. E., Zolk, O., Fromm, M. F., Kurkinen, K. J., Neuvonen, P. J. y Niemi, M. (2009). ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther*, 86, 197-203.
- Kim, H. Y., Veal, G. J. y Zhou, F. (2018). The role of solute carrier (SLC) transporters in actinomycin D pharmacokinetics in paediatric cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 74, 1575.
- Lee, E., Ryan, S., Birmingham, B., Zalikowski, J. y March, R. (2005). Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin. Pharmacol. Ther*, 78, 330-41.
- Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L. y Heath, S. (2008). SLC1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N. Engl. J. Med*, 359, 789-99.
- Loo, T., Bartlett, M. y Clarke, D. (2003). Simultaneous binding of two different drugs in the binding pocket of the human multidrug resistance P-glycoprotein. *J. Biol. Chem*, 278, 39706-39710.
- Löscher, W., Klotz, U. y Zimprich, F. (2009). The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 50(1), 1-23.
- Liu, X. (2019). SLC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol.*, 1141, 101-202. doi:10.1007/978-981-13-7647-4_3
- Mao y Qingcheng. (2008). BCRP/ABCG2 in the Placenta: Expression, Function and Regulation. *Pharmaceutical Research*, 25(6), 1244-55.
- Marui, N., Offermann, M., Swerlick, R., Kunsch, C., Rosen, C., Ahmad, M., Alexander, R. y Medford, R. (1993). Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest*, 92, 1866-1874.
- Moore, K., Sheedy, F. y Fisher, E. (2013). Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol*, 13, 709-721.
- Moyer, A. y Caraballo, P. (2017). The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 17, 567-577.
- Nicholas, M., Townsend, N., Scarborough, P. y Rayner, M. (2015). Corrigendum to: Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur. Heart J*, 36, 794.
- O'Donnell, P., Wadhwa, N., Danahey, K., Borden, B., Lee, S., Hall, J. y Ra-

- tain, M. (2017). Pharmacogenomics Based Point-of-Care Clinical Decision Support Significantly Alters Drug Prescribing. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(5), 859-869.
- Orlandi, A., Chiara, M., Striano, P. y Parisi, P. (2018). Clinical reappraisal of the influence of drug-transporter polymorphisms in epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14(5).
- Pasanen, M. K., Neuvonen, M., Neuvonen, P. J. y Niemi, M. (2006). SLC01B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet. Genomics*, 16, 873-79.
- Pennings, M., Hildebrand, R., Ye, D., Kunne, C., Vanberkel, T., Groen, A. y Vaneck, M. (2007). Bone marrow-derived multidrug resistance protein ABCB4 protects against atherosclerotic lesion development in LDL receptor knockout mice. *Cardiovasc. Res*, 76, 175-183.
- Pérez, M., Mayasí y García, J. (2017). Papel de la superfamilia ABC en la resistencia farmacológica. 16(2).
- Petry, F., Ritz, V., Meineke, C., Middel, P., Kietzmann, T., Schmitz, C. y Hirsch, K. (2006). Subcellular localization of rat Abca5, a rat ATP-binding-cassette transporter expressed in Leydig cells, and characterization of its splice variant apparently encoding a half-transporter. *Biochem. J*, 393, 79-87.
- Quiñones (2017). Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev. Med. Chile*, 145, 483-500.
- Rees, D. C., Johnson, E. y Lewinson, O. (2009). ABC transporters: the power to change. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(3), 218-27.
- Roth, M., Obaidat, A. y Hagenbuch, B. (2012). OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLC0 and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*, 165(5), 1260-1287.
- Sanchez, H. E., Reyes, L. M. y Jiang, L. (2018). Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in Mexican patients with Type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol*, 9, 320.
- Schaller, L., Lauschke, V. M. (2019). The genetic landscape of the human solute carrier (SLC) transporter superfamily. *Hum Genet.*, 138(11-12), 1359-1377. doi:10.1007/s00439-019-02081-x
- Schumacher, T. y Benndorf, R. (2017). ABC Transport Proteins in Cardiovascular Disease-A Brief Summary. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(4), 589.
- Scott, S. A., Sangkuhl, K., Gardner, E. E., Stein, C. M., Hulot, J. S. y Johnson, J. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19). *Genotype and Clopidogrel Therapy Clin Pharmacol Ther.*, 90, 328-332.
- Serfaty, C., Civeira, F., Lanzberg, A., Isaia, P., Berg, J., Janus, E., Smith, M., Pritchard, P., Frohlich, J. y Lees, R. (1994). Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 107, 85-98.
- Shastri, B. S. (2009). SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol*. 578, 3-22. doi:10.1007/978-1-60327-411-1_1
- Song, I. S., Shin, H. J., Shim, E. J., Jung, I. S. y Kim, W. Y. (2008). Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clin. Pharmacol*, 84, 559-62.
- Staud, F., Cerveny, L. y Ceckova, M. (2012). Harmacotherapy in Pregnancy; Effect of ABC and SLC Transporters on Drug Transport across the Placenta and Fetal Drug Exposure. *J Drug Target*, 20(9), 736-63.
- Tabas, I. (2005). Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: The importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 25, 2255-2264.
- Tamai, I., Nezu, J., Uchino, H., Sai, Y., Oku, A., Shimane, M. y Tsuji, A. (2000). Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 273, 251-260.
- Timmins, J., Lee, J., Boudyguina, E., Kluckman, K. D., Brunham, L., Mulya, A., Gebre, A., Coutinho, J. M., Colvin, P. y Smith, T. (2005). Targeted inactivation of hepatic Abca1 causes profound hypoalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I. *J. Clin. Invest*, 115, 1333-1342.
- Tomlinson, B., Hu, M., Lee, V. W., Lui, S. S. y Chu, T. T. (2010). ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin. Pharmacol*, 87, 558-62.
- Toyama, K., Yonezawa, A., Tsuda, M., Masuda, S. y Yano, I. (2010). Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients. *Pharmacogenet. Genomics*, 20, 135-38.
- Tzvetkov, M. V., Vormfelde, S. V., Balen, D., Meineke, I. y Schmidt, T. (2009). The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin. Pharmacol*, 86, 299-306.
- Vasiliou, V., Vasiliou, K. y Nebert, D. (2009). Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum. Genom.*, 3, 281-290.
- Vélez-Gómez, S., Torres-Rubén, I., Manrique, D., Duque, M. y Gallo, J. (2018). Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25(6), 396-404.
- Villar, A., del Arco, C. y Flórez, J. (2014). Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J. farmacología humana. Barcelona: Elsevier.
- Voora, D., Shah, S. H., Spasojevic, I., Ali, S. y Reed, C. R. (2009). The SLC01B1-5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J. Am. Coll. Cardiol*, 54, 1609-16.
- Wang, Z. J., Yin, O. Q., Tomlinson, B. y Chow, M. S. (2008). OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. *Pharmacogenet. Genomics*, 18, 637-45.
- Zamek, M. J., Giacomini, K. M. y Zhang, L. (2017). Emerging clinical importance of hepatic organic cation transporter 1 (OCT1) in drug pharmacokinetics, dynamics, pharmacogenetic variability, and drug interactions. *Clin Pharmacol Ther*, 0, 1-3.
- Zhou, F., Zhu, L., Wang, K. y Murray, M. (2017). Recent advance in the pharmacogenomics of human Solute Carrier Transporters. *Adv Drug Deliv Rev*, 116, 21-36. Re cullitam ut lant adit arum ut fugia et landa dolo quam velecup tatemqui antur a sum imiligendi unt voluptum hitatque voluptas assim nam es expel iste plicieni occum ut pedi quo quiatur, sam lautem. Litibusam sequias perrum lacepel itatur sequatatem et plaut a qui aut omnistia debis quasper cipsus ut et edit laborehent od quas nonsed.



► Breast Cancer: a current Mexican perspective

50

CÁNCER DE MAMA

una perspectiva
actual mexicana

UDLAP®

Por:  Jessica Andrea Flood-Garibay • Alejandro Porrás-Bojalil • Erwin J. Pérez-Cortés

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en las mujeres en todo el mundo, y su incidencia aumenta drásticamente con la edad. Desde 2006, ha sido la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas, incrementando su incidencia rápidamente en un 18.18% anual entre 2000 y 2010. Hasta el 2012 el CM representó el 29% de nuevos casos de cáncer y el 14% de las muertes relacionadas con cáncer en la población mundial de mujeres. En México entre el 11% y el 15% de los casos es diagnosticado entre mujeres jóvenes de 25 a 44 años. Una alta proporción de CM entre mujeres jóvenes es triple negativo (TN) y un porcentaje importante presenta la mutación BRCA1 ex9-12del. En general, el CM es altamente heterogéneo y abarca un grupo de enfermedades genética y epigenéticamente distintas con diversas características clínicas y varios subtipos morfológicos.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama · México · Carcinógenos · Obesidad · Efecto fertilidad · BRCA



EL CÁNCER DE MAMA (CM) ES EL CÁNCER MÁS FRECUENTE EN LAS MUJERES EN TODO EL MUNDO, Y SU INCIDENCIA AUMENTA DRÁSTICAMENTE CON LA EDAD.



CÁNCER DE MAMA



En 2018 se registraron
8.6 millones
de nuevos casos de cáncer entre
mujeres a nivel mundial.

Este padecimiento se caracteriza por un crecimiento incontrolado de células malignas en el tejido epitelial mamario y puede afectar a ambos géneros.



Históricamente hay una incidencia más alta de CM en los países desarrollados debido –principalmente– a factores asociados con el desarrollo económico y la urbanización.

Sin embargo, en países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a cinco años es de

**30% a 45%,
en contraste con países plenamente
desarrollados, donde es de
80%**
(Bray *et al.*, 2018).

◆◆ ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide and its incidence increases dramatically with age. Since 2006, BC has been the leading cause of cancer mortality in Mexican women and its incidence increased rapidly by 18.18% annually between 2000 and 2010. Until 2012, BC accounted for 29% of cancer cases and 14% of cancer-related deaths in the world population of women. In Mexico between 11% and 15% of BC cases are diagnosed among young women between 25 and 44 years old. A high proportion of BC among young women is triple (TN) negative and a significant percentage presents the mutation BRCA1 ex9-12del. In general, BC is highly heterogeneous and encompasses a group of genetic and epigenetically distinct diseases with diverse clinical characteristics and several morphological subtypes.

◆◆ KEY WORDS

Breast cancer · Mexico · Carcinogens · Obesity · Infertility · BRCA

◆◆ INTRODUCCIÓN

En 2018 se registraron 8.6 millones de nuevos casos de cáncer entre mujeres a nivel mundial; entre los cánceres de mayor incidencia y mortalidad en las mujeres en todo el mundo se encuentra el cáncer de mama (CM) según datos de GLOBOCAN con sus siglas en inglés (The Global Cancer Observatory). Este padecimiento se caracteriza por un crecimiento incontrolado de células malignas en el tejido epitelial mamario y puede afectar a ambos géneros. Históricamente hay una incidencia más alta de CM en los países desarrollados debido –principalmente– a factores asociados con el desarrollo económico y la urbanización (obesidad, consumo de alimentos procesados, inactividad física y cambios en patrones reproductivos) (Bray *et al.*, 2018). En el siglo XXI, gracias a mejores opciones terapéuticas y mejoras importantes en la salud pública y la atención, hay una reducción dramática de la mortalidad y un aumento importante en la longevidad, por lo que el CM no es necesariamente

terminal (Lukong, 2017). Sin embargo, en países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a cinco años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80% (Bray *et al.*, 2018).

Un fenómeno a nivel mundial es el aumento del número de pacientes jóvenes con diagnóstico de CM en los países en desarrollo (Tfayli *et al.*, 2010). Hasta el 20% de los nuevos casos de CM y el 14% de todas las muertes de CM en América Latina son mujeres menores de 45 años (Villarreal-Garza *et al.*, 2013). La incidencia parece agruparse geográficamente, en ciertos países de la región de América Latina (México, Panamá, Ecuador, Colombia), donde la incidencia del CM y la mortalidad han aumentado constantemente en la región durante los últimos 25-30 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el número de muertes por CM en América Latina se duplicará en 2030 a 73,542, el doble que en 2008 (Justo *et al.*, 2013; Justo, Wilking, Jönsson, Luciani y Cazap, 2013).

● **Estadísticas en México**

Las últimas estadísticas que dio a conocer el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en 2018 establecen que entre 2011 y 2016 los tumores malignos de mama causaron la muerte de entre 12.96 y 14.36 habitantes por cada cien mil cada año; lo cual coloca al CM como la tercera causa de muerte por tumores malignos en nuestro país. Dos de cada diez fallecimientos debidos a cáncer se deben a esta enfermedad entre las mujeres mexicanas (INEGI, 2018). De manera general, en México las tasas de mortalidad observadas por tumor maligno de mama han tenido una tendencia al alza en el periodo de 2011 a 2016 con un incremento de mortalidad del 15% entre la población de 20 años y más (INEGI, 2018). Las incidencias más altas de CM se encuentran en los estados del norte y centro, como Coahuila, Ciudad de México y Nuevo León, mientras que las tasas más bajas se encuentran en los estados del sur, como Chiapas y Quintana Roo (Chávarri-Guerra *et al.*, 2012).

ESTADÍSTICAS EN MÉXICO



El INEGI estableció en 2018 que entre

2011 y 2016

los tumores malignos de mama causaron la muerte de entre

12.96 y 14.36

habitantes por cada cien mil cada año.

El cáncer de mama es la tercera causa de muerte

por tumores malignos en nuestro país.

Dos de cada diez fallecimientos debidos a cáncer se deben a esta enfermedad entre las mujeres mexicanas (INEGI, 2018).

FACTORES AMBIENTALES



La OMS atribuye a los factores ambientales la causa del desarrollo de más del

80%

de los cánceres que ocurren en el mundo.

La prevalencia de factores de riesgo asociados con la aparición del cáncer en nuestro país es alta, como por ejemplo: tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad.



En México, el

70%

de las mujeres afectadas por CM tienen un índice de masa corporal

(IMC) > 25;

lo que quiere decir que sufren de sobrepeso.

• Factores ambientales

La OMS atribuye a los factores ambientales la causa del desarrollo de más del 80% de los cánceres que ocurren en el mundo. Un ejemplo bien documentado de lo anterior es un estudio del Instituto de Geografía de la UNAM, donde se tomaron datos estadísticos del cáncer de mama del INEGI de 2014 y se encontró una correlación positiva fuerte con datos sobre presencia de industrias, aguas subterráneas contaminadas y suelos contaminados (Campos, 2017). Por otro lado, la prevalencia de factores de riesgo asociados con la aparición del cáncer en nuestro país es alta, como por ejemplo: tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad. En 2011, los datos de la Encuesta Nacional de Adicciones, arrojaron que la prevalencia de obesidad en 2012 alcanzó un 73% entre las mujeres y un 69.4% entre los hombres (Mohar-Betancourt *et al.*, 2017).

La obesidad relacionada al riesgo de CM en pacientes obesos podría estar relacionada con la disponibilidad de estrógenos, debido al metabolismo del tejido adiposo. En México, el 70% de las mujeres afectadas por CM tiene un índice de masa corporal (IMC) > 25; lo que quiere decir que sufren de sobrepeso. Varios estudios han encontrado que el aumento del IMC se asocia con varios tipos de cáncer (Liu *et al.*, 2018). El sobrepeso y la obesidad pueden afectar al CM por diversos mecanismos, incluido el aumento de la síntesis de estrógenos, causando resistencia a la insulina, inhibiendo la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y promoviendo la inflamación sistémica (Li *et al.*, 2017).

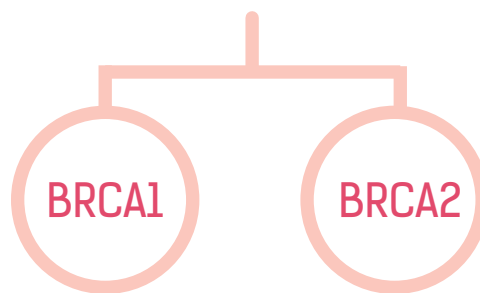
FACTORES GENÉTICOS

• Factores genéticos

La revista *Science* en 1994 anunció –por primera vez– dos genes principales asociados al CM a nivel mundial: BRCA1 y BRCA2. Los productos de estos genes intervienen en una forma altamente especializada de reparación del ADN que se ve desregulada (Tutt *et al.*, 2010). Los portadores de estas mutaciones genéticas muestran entre 40% y 80% de riesgo de desarrollar CM antes de los setenta años. Las familias con antecedentes de cáncer de mama y de ovario generalmente se asocian con mutaciones BRCA1 heredadas; estos cánceres suelen ser poco diferenciados, de alto grado, histología ductal invasivo y TN (Stuckey, 2011). Es importante mencionar también que parece haber una asociación entre la mutación de la línea germinal en BRCA1 y la pérdida de PTEN (fosfatasa y homólogo de la tensina). PTEN desempeña un papel en la estabilidad para regular la proliferación y la supervivencia celular, así como en la regulación de la estabilidad genómica, la migración celular, la autorrenovación de células madre y el microambiente tumoral (Milella *et al.*, 2015).

La mutación BRCA1 ex9-12del es una de las mutaciones de reordenación más grandes y específicas de la población en el mundo; esta mutación no es detectable por los enfoques estándar de secuenciación del gen BRCA. En un estudio publicado en 2018 que se llevó a cabo con muestras del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de pacientes de la región de Ciudad de México y sus alrededores, se detectó una mutación BRCA en 15% de las pacientes con CM con edad media en el momento del

Dos genes principales asociados al cáncer de mama a nivel mundial son:



Los portadores de estas mutaciones genéticas muestran entre

40% y 80%

de riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de los setenta años

IMPORTANTE

Parece haber una asociación entre la mutación de la línea germinal en BRCA1 y la pérdida de PTEN (fosfatasa y homólogo de la tensina). PTEN desempeña un papel en la estabilidad para regular la proliferación y la supervivencia celular, así como en la regulación de la estabilidad genómica, la migración celular, la autorrenovación de células madre y el microambiente tumoral (Milella *et al.*, 2015).

diagnóstico de 40 años (rango, 26-83 años). En particular, entre las pacientes con CM TN un porcentaje importante tenían la mutación BRCA1 ex9-12del. Este estudio demuestra una prevalencia notablemente alta de mutaciones BRCA entre pacientes en México con CM, lo cual puede explicar el incremento de cánceres TN en pacientes mexicanas en comparación con los pacientes caucásicos. Esta mutación es un problema de salud pública importante ya que la prevalencia de mutaciones BRCA generales en los pacientes con CM fue del 10%, mientras que tomando en cuenta la prevalencia de BRCA1 ex9-12del el porcentaje sube a 29%. Por lo anterior, la detección de la presencia de esta mutación cobra un valor clínico de mucha importancia ya que estas pacientes podrían recibir atención y seguimiento apropiado para disminuir el riesgo (Villarreal-Garza *et al.*, 2017).

● Prevención y tratamiento en México

Para 2030 se estima que 24,386 mujeres serán diagnosticadas y 9,778 (40%) morirán por CM en México, lo que hace que esta enfermedad sea un desafío importante para el sistema de atención médica (Chávarri-Guerra *et al.*, 2012). Es necesario identificar las mejores prácticas en prevención, detección temprana y tratamiento para el CM. Es importante mencionar que los métodos de detección temprana son dirigidos a la población clínicamente sana e incluyen que: 1) toda mujer realice autoexploración de sus senos a partir de los veinte años mensualmente (entre el séptimo y décimo día del ciclo menstrual); 2) a partir de los 25 años se debe acudir a clínica anual para que un médico realice la exploración y se tome una historia clínica, así como 3) imagenología por ultrasonido y/o mastografía (Torres *et al.*, 2011). La Norma Oficial Mexicana (NOM-041-SSA2-2011) para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama establece que todas las mujeres mayores de cincuenta años deben realizarse una mamografía una vez al año, y que las mujeres entre 40 y 49 años de edad con dos o más factores de riesgo deben hacerse una mamografía anual o cada dos años, de

acuerdo con la guía para la atención de la salud mamaria en países de ingresos bajos y medios. El acceso a tratamientos oncológicos y de apoyo adecuados mejora los resultados del tratamiento de forma sorprendente, independientemente de las características de las pacientes (Reynoso-Noverón *et al.*, 2017). Por lo anterior, una tipificación histológica de los tumores de CM es de suma importancia al igual que información genética de los mismos.

El crecimiento importante en el conocimiento de la biología del cáncer ha llevado a un progreso notable en la detección temprana, su tratamiento y prevención en los últimos años. Las terapias estándar para el tratamiento del CM son la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, sin embargo, la terapia hormonal y la inmunoterapia pueden proporcionar un tratamiento altamente específico a ciertos tipos de tumores. La combinación de inmunoterapias con otras terapias tradicionales como la quimioterapia y la radiación ha mostrado potencial que sugiere efectos sinérgicos sobre la respuesta tumoral y la supervivencia general (Kakimi *et al.*, 2017).

En países del primer mundo, los tratamientos moleculares se desarrollan cada vez más con «multiómica»; lo que se refiere al uso de distintos análisis como lo son de proteómica, genómica, transcriptómica, metabolómica y epigenómica. Los sistemas bioinformáticos están siendo diseñados para ayudar a establecer eficientemente planes de tratamiento optimizados que toman en cuenta y determinan dosis, eficacia, así como efectos secundarios para cada paciente (Li *et al.*, 2018).

Es importante mencionar que uno de los efectos adversos más frecuentes de los tratamientos anticancerígenos es la insuficiencia ovárica secundaria. Según el estándar internacional todas las pacientes en edad fértil que son candidatas para el tratamiento oncológico deben ser informadas sobre el riesgo de infertilidad y las opciones para la preservación de la fertilidad deben ser discutidas con un especialista; lo cual no sucede con regularidad en nuestro país (Villarreal-Garza *et al.*, 2017).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO EN MÉXICO



PARA **2030** SE ESTIMA QUE **24,386** MUJERES SERÁN DIAGNOSTICADAS Y **9,778 (40%)** MORIRÁN POR **CM EN MÉXICO**, LO QUE HACE QUE ESTA ENFERMEDAD SEA UN DESAFÍO IMPORTANTE PARA EL SISTEMA DE ATENCIÓN MÉDICA (CHÁVARRI-GUERRA *ET AL.*, 2012).

MÉTODOS DE DETECCIÓN TEMPRANA:

1

Toda mujer deberá realizarse autoexploración de sus senos a partir de los veinte años de forma mensual (entre el séptimo y décimo día del ciclo menstrual).

2

A partir de los 25 años se debe acudir a la clínica anualmente para que un médico realice la exploración y se tome una historia clínica, así como imagenología por ultrasonido y/o mastografía.

IMPORTANTE

El control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama establece que todas las mujeres mayores de cincuenta años deben realizarse una mamografía una vez al año y que las mujeres de entre 40 y 49 años de edad con dos o más factores de riesgo deben hacerse una mamografía anualmente o cada dos años.

MUJERES JÓVENES CON CÁNCER DE MAMA



Uno de los factores que predicen con mayor precisión que el CM será agresivo y con baja sobrevivencia es la edad: **pacientes menores de cuarenta años en el momento del diagnóstico tienen los peores pronósticos.**

La edad en el diagnóstico de CM difiere significativamente,

47.37%

de los nuevos casos de CM ocurren antes de los cincuenta años.

En México, entre el **11% y el 15%** de los casos de CM es diagnosticado entre mujeres jóvenes de **25 a 44 años.**

• Mujeres jóvenes con cáncer de mama

Uno de los factores que predicen con mayor precisión que el CM será agresivo y con baja sobrevivencia es la edad: pacientes menores de cuarenta años en el momento del diagnóstico tienen los peores pronósticos. La edad en el diagnóstico de CM difiere significativamente entre los países menos desarrollados, donde el 47.37% de los nuevos casos de CM ocurren antes de los cincuenta años, y los países desarrollados, donde sólo el 18.5% de los casos nuevos ocurren antes de esa edad (Narod, 2012). Las mujeres jóvenes con CM representan un desafío para la salud pública debido a su alta tasa de mortalidad, la complejidad del tratamiento y los costos. Estos tumores son más agresivos debido a un mayor grado histológico e índice de proliferación; de igual forma estos tumores expresan niveles más altos del antígeno asociado a la proliferación celular Ki67 (Anders *et al.*, 2008).

En México, entre el 11% y el 15% de los casos de CM es diagnosticado entre mujeres jóvenes de 25 a 44 años. En un estudio realizado en el INCan con pacientes tratadas entre el 2006 y 2013 se determinó que las mujeres de menos de cuarenta años tenían tumores más grandes y un mayor número de ganglios linfáticos positivos en comparación con las mujeres de más de cuarenta años. También se encontró que, para las pacientes sin enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, supervivencia sin enfermedad (SSE) a los cinco años fue menor en mujeres menores de cuarenta años (Villarreal-Garza *et al.*, 2017).

LOS COSTOS DEL CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO

Un estudio mexicano realizado en 2015 estimó el costo promedio anual por paciente para la atención de cáncer de mama.

COSTO MÉDICO DIRECTO PROMEDIO POR AÑO EN EL SECTOR PÚBLICO

\$303 dólares

COSTO MÉDICO DIRECTO PROMEDIO POR AÑO DE ATENCIÓN

\$8,557 dólares

Costo de las etapas del cáncer de mama

Etapa I **\$6,500**

Etapa II **\$9,981**

Etapa III **\$12,757**

Etapa IV **\$5,069**

(sin incluir costos de cuidados paliativos)

● **El costo del cáncer de mama en México**

Alrededor del mundo los costos de diagnóstico y tratamiento del CM son de una magnitud y variabilidad significativas. Un estudio mexicano realizado en 2015 estimó el costo promedio anual por paciente para la atención de CM en nuestro país tomando todos los costos a valores de 2009 a partir de los costos de la atención médica basados en los tabuladores del INCan y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Este estudio arrojó que el costo médico directo promedio por año en el sector público de diagnóstico, para una mujer fue de \$303 dólares, mientras que el costo médico directo promedio por año de atención fue de \$8,557 dólares. Cuando estos costos fueron analizados por etapas de diagnóstico el estudio encontró que el costo anual para una mujer con CM etapa I es de \$6,500, etapa II \$9,981, etapa III \$12,757 y en etapa IV \$5,069 dólares (sin incluir costos de cuidados paliativos) (González-Robledo *et al.*, 2015).

A pesar de los avances terapéuticos, la supervivencia del cáncer no garantiza que los pacientes que la padecen tengan una buena calidad de vida, ya que pueden producirse diversas discapacidades según el tipo de cáncer. En un estudio realizado con pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en 2010, el cáncer de mama fue la neoplasia maligna que mostró la mayor contribución a la carga del cáncer en la institución, seguida del cáncer de próstata. En ambos, el peso de la discapacidad fue superior al 50%; por lo que representaron la mayor proporción de años de discapacidad similar a la de las enfermedades no transmisibles, como la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares y circulatorias (González-León *et al.*, 2016).

«

**ES DE SUMA
IMPORTANCIA QUE
LA TIPIFICACIÓN
GENÉTICA SE HAGA
UNA PRÁCTICA
MÁS COMÚN Y
CUBIERTA POR
LOS SERVICIOS
PÚBLICOS PARA
AYUDAR A
DETERMINAR
TRATAMIENTOS
MÁS EFICIENTES .**

◆◆ CONCLUSIONES

En el medio siglo de la «guerra contra el cáncer», la prevención y el tratamiento han progresado significativamente, pero muchas formas de la enfermedad siguen siendo incurables. Con lo que respecta al CM, se han desarrollado grandes avances en el tratamiento; sin embargo, es evidente que en nuestro país se requieren medidas de prevención mucho más rigurosas así como medidas de detección temprana más eficientes. De igual forma, es de suma importancia que la tipificación genética se haga una práctica más común y cubierta por los servicios públicos para ayudar a determinar tratamientos más eficientes y eficaces para las mujeres con este padecimiento.



📧 Jessica Andrea Flood-Garibay

Maestra en Ciencias Químicas por la Universidad de Toronto (2011). De 2012 a 2017 fue profesora de Química en el ITESM-CCM. Cuenta con cinco publicaciones científicas en el área de química bioinorgánica y nanomedicina. Candidata a doctor en el programa de Doctorado en Biomedicina Molecular en la UDLAP. Egresada de la Licenciatura en Química (UDLAP, 2006). jessica.floodgy@udlap.mx



📧 Alejandro Porras Bojalil

Especialista en ginecología y obstetricia, es maestro en Educación y candidato a doctor en Educación. Asimismo, es el director general de Ciencias de la Salud, Corporativo de Ciencias de la Salud, de la Universidad Tecnológica de México. alpobo@gmail.com



📧 Erwin Josuan Pérez Cortés

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Doctor en Ciencias Fisiológicas, participa como revisor del medio de comunicación en fisiología *Fisiología DJ*. Coordinador del Posgrado de la Escuela de Ciencias de la UDLAP. erwin.perez@udlap.mx


REFERENCIAS

- Anders, C. K., Hsu, D. S., Broadwater, G., Acharya, C. R., Foekens, J. A., Zhang, Y. y Blackwell, K. L. (2008). Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of Clinical Oncology*, 26(20), 3324-3330. doi:10.1200/JCO.2007.14.2471
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. y Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, 0, 1-31. doi:10.3322/caac.21492
- Campos, M. C. (2017). Geografía del cáncer de mama en México. *Investigaciones Geográficas*, 93. doi:dx.doi.org/10.14350/riig.56879
- Chávarri-Guerra, Y., Villarreal-Garza, C., Liedke, P. E., Knaut, F., Mohar, A., Finkelstein, D. M. y Goss, P. E. (2012). Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncology*, 13(8), e335-43. doi:10.1016/S1470-2045(12)70246-2.
- González-León, M., Fernández-Gárate, J. E., Rascón-Pacheco, R. A., Valladares-Aranda, M. Á., Dávila-Torres, J. y Borja-Aburto, V. H. (2016). The burden of disease of cancer in the Mexican Social Security Institute. *Salud Pública de México*, 58(2), 132-141. Recuperado de https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342016000200132&lng=en&nrm=iso&tIng=en
- González-Robledo, M. C., Wong, R., Ornelas, H. A. y Knaut, F. M. (2015). Costs of breast cancer care in Mexico: analysis of two insurance coverage scenarios. *Ecancermedicalscience*, 9(587). doi:10.3332/ecancer.2015.587
- INEGI (2018). Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Recuperado de http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/sala-deprensa/aproposito/2018/cancer2018_Nal.pdf
- Justo, N., Wilking, N., Jönsson, B., Luciani, S. y Cazap, E. (2013). A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *The Oncologist*, 18, 248-256. doi:10.1634/theoncologist.2012-0373
- Kakimi, K., Karasaki, T., Matsushita, H. y Sugie, T. (2017). Advances in personalized cancer immunotherapy. *Breast Cancer*, 24, 16-24. doi:10.1007/s12282-016-0688-1
- Li, D., Bailey, M. H., Porta-Pardo, E., Thorsson, V., Colaprico, A., Bertrand, D. y Nagarajan, N. (2018). Perspective on oncogenic processes at the end of the beginning of cancer genomics. *Cell*, 173, 305-320. doi:10.1016/j.cell.2018.03.033
- Li, H., Sun, X., Miller, E., Wang, Q., Tao, P., Liu, L. y Li, J. (2017). BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *Journal of Epidemiology*, 27, 143-151. doi:10.1016/j.je.2016.05.002
- Liu, K., Zhang, W., Dai, Z., Wang, M., Tian, T., Liu, X., Kang, H., Guan, H., Zhang, S. y Dai, Z. (2018) Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. *Cancer Management and Research*, 10, 143-51. doi:10.2147/CMAR.S144619.
- Lukong, K. E. (2017). Understanding breast cancer - The long and winding road. *BBA Clinical*, 7, 64-77. doi:10.1016/j.bba-cl.2017.01.001
- Milella, M., Falcone, I., Conciatori, F., Incani, U. C., Curatolo, A. D., Inzerilli, N. y Ciuffreda, L. (2015). PTEN: multiple functions in human malignant tumors. *Frontiers in Oncology*, 5(24). doi:10.3389/fonc.2015.00024
- Mohar-Betancourt, A., Reynoso-Noverón, N., Armas-Texta, D., Gutiérrez-Delgado, C. y Torres-Domínguez, J. A. (2017). Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *Journal of Global Oncology*, 3(6), 740-748. doi:10.1200/JGO.2016.007476
- Narod, S. A. (2012). Breast cancer in young women. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(8), 460-470. doi:10.1038/nrcli-nonc.2012.102.
- Reynoso-Noverón, N., Villarreal-Garza, C., Soto-Perez-de-Celis, E., Arce-Salinas, C., Matus-Santos, J., Ramírez-Ugalde, M. T. y Mohar, A. (2017). Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *Journal of Global Oncology*, 3(6), 757-764. doi:10.1200/JGO.2016.007377
- Stuckey, A. (2011). Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54(1), 96-102. doi:10.1097/GRF.0b013e3182080056
- Tfayli, A., Temraz, S., Mrad, R. A. y Shamseddine, A. (2010). Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: An Emerging and Challenging Epidemic. *Journal of Oncology*, 210(ID 490631), 1-5. doi:10.1155/2010/490631
- Torres-Mejía, G., Marie-Knaut, F., Ortega-Olvera, C., Magaña-Valladares, L., Uscanga-Sánchez, S. R. y Lazcano-Ponce, E. (2011). Detección temprana y manejo integral del cáncer de mama. Manual para personal de medicina y enfermería del primer nivel de atención. México: Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado de http://www.cdi.salud.gob.mx:8080/BasesCDI/Archivos/Cancerdemama/YA%20cama_manual_personal_med_enf.pdf
- Tutt, A., Robson, M., Garber, J. E., Domchek, S. M., Audeh, M. W., Weitzel, J. N. y Carmichael, J. (2010). Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*, 376(9737), 235-44. doi:10.1016/S0140-6736(10)60892-6
- Villarreal-Garza, C., Álvarez-Gómez, R. M., Pérez-Plasencia, C., Herrera, L. A., Herzog, J., Castillo, D. y Weitzel, J. N. (2015). Significant Clinical Impact of Recurrent BRCA1 and BRCA2 Mutations in Mexico. *Cancer*, 121(3), 372-378. doi:10.1002/cncr.29058
- Villarreal-Garza, C., Mohar, A., Bargallo-Rocha, J. E., Lasa-Gonsebatt, F., Reynoso-Noverón, N., Matus-Santos, J. y Soto-Perez-de-Celis, E. (2017). Molecular subtypes and prognosis in young Mexican women with breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 17(3), e95-e102. doi:10.1016/j.clbc.2016.11.007
- Villarreal-Garza, C., Aguila, C., Magallanes-Hoyos, M. C., Mohar, A., Bargalló, E., Meneses, A. y Barrios, C. (2013). Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *The Oncologist*, 18(12), 1298-1306. doi:10.1634/theoncologist.2013-0321

Entorno

POLÍTICA EDITORIAL

CONSULTE LA POLÍTICA EDITORIAL EN: WWW.UDLAP.MX/ENTORNO

MISIÓN

Difundir el conocimiento, los avances científicos y tecnológicos, y la creación artística, a través de la publicación de artículos inéditos, que brinden aportaciones originales.

CONTENIDO

Multidisciplinario, integrado con artículos derivados de una investigación, innovación o creación artística, desarrollada en universidades y centros de investigación con la participación de investigadores, profesores y/o estudiantes de instituciones mexicanas o extranjeras. Que difundan aportaciones o innovaciones científicas y tecnológicas originales, obras de creación artística o cultural. La orientación de los textos será de difusión del conocimiento y la creación artística.

Para los efectos de esta política editorial, se distingue la difusión como la publicación de contenidos originales que están dirigidos a lectores con formación profesional.

COBERTURA TEMÁTICA

Interdisciplinaria, en cualquiera de los campos del conocimiento, la innovación o la creación artística que se cultivan en la Universidad de las Américas Puebla.

TIPO DE CONTRIBUCIONES

· Artículo científico

Documento científico que trata y difunde los resultados de una investigación o innovación exitosa, cuyas contribuciones aportan e incrementan el conocimiento actual. La orientación de los textos será de difusión del conocimiento y éstos se someterán a revisión de pares.

· Artículo de creación

Documento que trata y difunde los resultados de una obra de creación artística o cultural. Será sometido a revisión de pares.

· Artículo de estado del arte

Documento que analiza a profundidad y difunde el conocimiento, en el estado del arte, de un problema, campo de investigación o área artística o literaria, de relevancia e interés general. Será sometido a revisión de pares.

PROCESO DE ARBITRAJE

Las propuestas de contribuciones a la revista serán analizadas, revisadas y dictaminadas por el Editor en Jefe, con el visto bueno del Presidente del Consejo Editorial, quienes se apoyarán en los editores asociados y en dictámenes elaborados por árbitros designados para cada artículo.

El proceso de selección de artículos a publicar se realiza mediante un sistema de arbitraje «doble ciego», en el cual los árbitros desconocen el nombre de los autores de los artículos, y estos últimos desconocen el nombre de los árbitros. El proceso de arbitraje se rige por los criterios de veracidad, calidad ética y científica y no discriminación. La participación de los miembros del Consejo Editorial, del Comité Editorial y de los árbitros, se considera una contribución profesional, que se realiza de manera honorífica. El proceso de arbitraje de los artículos se puede consultar en <https://entorno.udlap.mx>

Todos los artículos se someterán a proceso de revisión por pares. Se publicarán trabajos de investigación, análisis e innovación científica, social, humanística o artística de especialistas y académicos mexicanos o de cualquier otra nacionalidad. Se podrán incluir coautores de diversas instituciones. Se aceptarán trabajos en español o inglés, y en todos los artículos se incluirá un resumen y palabras clave en español y en inglés.

AUTORES

Los autores, por el simple hecho de someter su artículo para posible publicación en *Entorno UDLAP*, se comprometen a cumplir con el Código de Ética de la revista, disponible en el sitio web <https://entorno.udlap.mx>

La responsabilidad del contenido de los artículos corresponde exclusivamente a los autores.

La propuesta de un trabajo compromete a su autor a no someterlo simultáneamente a la consideración de otras publicaciones.

Los autores, cuyos artículos hayan sido aceptados, estarán de acuerdo en que éstos sean publicados en versión impresa y digital por la Universidad de las Américas Puebla, y que ésta puede hacer uso de sus contenidos con propósitos de difusión y promoción de la revista. Asimismo, aceptan que los artículos se publicarán bajo licencia de acceso abierto (Open Access) tipo «BY-NC-SA» Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).

Los artículos se someterán a revisión de estilo y diseño gráfico, por lo que los autores estarán atentos para resolver las dudas y propuestas que presenten los editores y la coordinación editorial. Cada autor aprobará las pruebas de imprenta de sus textos, como paso previo a su publicación.

· Recepción de trabajos

La recepción de artículos está abierta permanentemente, y una vez concluido el proceso de revisión por pares, se informará a los autores del resultado.

En caso de que éste sea aprobatorio, los editores procurarán publicar el artículo en el número más cercano posible de la revista.

Los artículos propuestos deberán enviarse siguiendo la Guía de Autores, que se puede consultar en el sitio web de la revista <https://entorno.udlap.mx>. Los interesados en publicar sus artículos deberán enviar el documento al editor en jefe de *Entorno UDLAP*, al correo electrónico: revista.entornoudlap@udlap.mx

Todos los artículos propuestos deberán enviarse acompañados de una carta de presentación y originalidad, firmada por el autor de correspondencia, con el formato que se incluye en el portal de la revista en <http://www.udlap.mx/entorno/>

En el caso de textos con más de un autor, se indicará el nombre del «autor de correspondencia» que actuará en representación de todos los autores, y será quien mantenga la comunicación con el cuerpo editorial de la revista y coordinará el proceso de revisión con sus coautores y, en caso de ser aceptado para publicación, recabará la aprobación de la impresión por parte de todos los autores.

A juicio del consejo editorial, se analizará la pertinencia de proponer números especiales de la revista, cuyos contenidos obedecerán a temas específicos seleccionados. En este caso también los artículos se someterán al proceso de revisión por pares.

PROCESO DE REVISIÓN

1. El autor, o autor de correspondencia, enviará el manuscrito del artículo propuesto al Editor en Jefe quien revisará el cumplimiento general de los criterios de la política editorial para someter un manuscrito a revisión, así como la carta de presentación y originalidad del texto. En caso de no cumplir los criterios editoriales, el editor en jefe lo informará a los autores para que, si así lo consideran conveniente, lo revisen y envíen de nuevo a proceso de revisión. En caso de cumplirse los criterios editoriales, el editor en jefe abrirá un expediente para el artículo y, con el apoyo del editor asociado del área de conocimiento correspondiente, designará dos árbitros de entre los miembros del comité editorial o invitará a otros profesores, investigadores o profesionales destacados a realizar el proceso de arbitraje. Los árbitros seleccionados podrán ser de la UDLAP o externos.

2. El artículo se enviará a los árbitros y se les fijará un plazo de una semana para declinar la invitación y de tres semanas para elaborar su dictamen. En caso de declinación, el editor en jefe, junto con el editor asociado, designará a otro árbitro.

3. El dictamen de los árbitros podrá emitirse en cualquiera de los siguientes sentidos:

- Acceptado
- Acceptado con cambios menores
- Acceptado sujeto a cambios mayores
- Rechazado

En todos los casos, el dictamen deberá ser argumentado adecuadamente. Por «acceptado sujeto a cambios mayores», se entiende que el manuscrito sólo será publicado si los autores cumplen con los cambios propuestos por los árbitros y será sujeto a una nueva revisión de parte del editor y/o los árbitros. Por «acceptado con cambios menores» se entiende que el manuscrito ha sido aceptado y se publicará tan pronto el autor o autores cumplan con los cambios solicitados, lo cual será revisado por el editor. El dictamen será inaplicable.

4. Una vez completado el ciclo de revisión y aprobado el texto, el editor en jefe enviará el manuscrito al Coordinador Editorial.

5. El coordinador editorial, con el apoyo del editor gráfico y del personal a su cargo, elaborarán el diseño editorial para la impresión final y lo enviarán al editor en jefe, presidente del consejo y al secretario ejecutivo para su revisión y aprobación. En caso necesario, se solicitará una nueva versión con correcciones a los autores. En esta etapa puede realizarse una revisión de estilo, que también será aprobada por los autores.

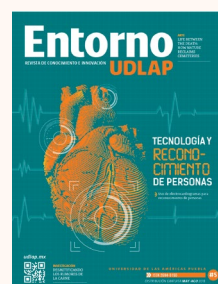
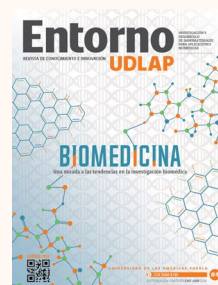
6. Una vez concluido el diseño editorial, el editor en jefe enviará a los autores la versión para impresión. Éstos, en su caso, harán las correcciones necesarias y firmarán una carta de autorización de la publicación.

PERIODICIDAD

Edición cuatrimestral. La revista se editará en papel y en formato electrónico.

ACCESO ABIERTO

La revista en formato electrónico tendrá acceso abierto en los sitios de internet de la UDLAP.





EXCELENCIA
ACADÉMICA
ACREDITADA

NUESTRAS LICENCIATURAS*

ESCUELA DE ARTES Y HUMANIDADES

- Animación Digital
- Arquitectura
- Arquitectura de Interiores
- Artes Plásticas
- Danza
- Diseño de Información Visual
- Historia del Arte y Curaduría
- Idiomas
- Literatura
- Música
- Teatro

ESCUELA DE CIENCIAS SOCIALES

- Antropología
- Ciencia Política
- Comunicación y Producción de Medios
- Comunicación y Relaciones Públicas
- Derecho
- Pedagogía
- Psicología Clínica
- Psicología Organizacional
- Relaciones Internacionales
- Relaciones Multiculturales

ESCUELA DE CIENCIAS

- Actuaría
- Biología
- Bioquímica Clínica
- Ciencia de Datos **NUEVA**
- Ciencias de la Nutrición
- Cirujano Dentista
- Enfermería
- Física
- Médico Cirujano
- Nanotecnología e Ingeniería Molecular
- Químico Farmacéutico Biólogo

ESCUELA DE INGENIERÍA

- Ingeniería Ambiental
- Ingeniería Biomédica
- Ingeniería Civil
- Ingeniería en Energía
- Ingeniería en Industrias Alimentarias
- Ingeniería en Logística y Cadena de Suministros
- Ingeniería en Robótica y Telecomunicaciones
- Ingeniería en Sistemas Computacionales
- Ingeniería Industrial
- Ingeniería Mecánica
- Ingeniería Mecatrónica
- Ingeniería Química

ESCUELA DE NEGOCIOS Y ECONOMÍA

- Administración de Empresas
- Administración de Hoteles y Restaurantes
- Administración de Negocios Internacionales
- Artes Culinarias
- Banca e Inversiones
- Economía
- Estrategias Financieras y Contaduría Pública
- Mercadotecnia

*Todas nuestras licenciaturas cuentan con el Reconocimiento de Validez Oficial de Estudios RVOE, puede consultarse en www.udlap.mx



Ex hacienda Santa Catarina Mártir • C.P. 72810
San Andrés Cholula, Puebla, México
☎ 222 229 21 12 ☎ (+52) 222 577 38 29
informes.nuevoingreso@udlap.mx

www.udlap.mx

UDLAP®



UDLAP Consultores

Experiencia en **soluciones con valor**

**CONSULTORÍA · EDUCACIÓN CONTINUA
SOLUCIONES EMPRESARIALES Y GUBERNAMENTALES
LABORATORIOS DE CALIDAD**

Con más de 25 años de experiencia, hemos desarrollado un modelo educativo que conjunta lo mejor de la academia de la Universidad de las Américas Puebla con la experiencia práctica de profesionales de diferentes giros y organizaciones, lo que nos ha permitido generar soluciones educativas únicas y garantizadas para mejorar las habilidades, funcionamiento y profesionalización de nuestros clientes.

**¡PARA ALCANZAR TUS METAS
SIGUE PREPARÁNDOTE!**

CONSULTORÍA

Con nuestros servicios de consultoría, ayudamos a nuestros clientes con asesoría especializada, metodologías de trabajo y herramientas con el objetivo de generar soluciones específicas, prácticas y efectivas a la medida de sus necesidades.

EDUCACIÓN CONTINUA

Programas que contribuyen en la formación, actualización y capacitación de nuestros clientes. Nos encontramos en una búsqueda constante para ofrecer temas de vanguardia que mejoren la competitividad de las empresas y fomenten el desarrollo integral de los participantes. Nuestros profesores cuentan con amplia experiencia profesional y académica.

SOLUCIONES EMPRESARIALES

Diseñamos programas especiales para incrementar la eficiencia y competitividad de las empresas, lo que nos permite desarrollar habilidades y conocimientos aplicables de manera inmediata en temas de actualidad e innovación, por lo que el contenido, duración, lugar y forma de impartición se definen siempre en función de estas necesidades.

SOLUCIONES GUBERNAMENTALES

Contamos con programas enfocados hacia el mejoramiento de la administración pública en los ámbitos municipal, estatal y federal, teniendo como objetivos incrementar la calidad de los servicios de estos sectores y mejorar las capacidades y habilidades de los servidores públicos.




LABORATORIOS DE CALIDAD

Realizamos análisis de muestras, productos, pruebas y estudios de control de calidad, por medio de tecnología de vanguardia, en los distintos laboratorios de la UDLAP.

UDLAP CONSULTORES

Edificio HU · Oficina 316

☎ 222 229 30 77 / 222 229 20 00 ext. 5009 · @ udlap.consultores@udlap.mx

🌐 <https://consultores.udlap.mx> ·  /udlapconsultores ·  @UDLAPconsult ·  UDLAPConsultores

UDLAP®

UDLAP®



DOCTORADOS DE ALTA INVESTIGACIÓN

Doctorado directo* en:

- Biomedicina Molecular** - RVOE SEP-SES/21/119/01/1640/2016
- Ciencia de Alimentos** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1172/2014
- Ciencias del Agua** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1171/2014
- Sistemas Inteligentes** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1173/2014

*Puede iniciarse después de la licenciatura

** Pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT

Doctorado tradicional* en:

- Creación y Teorías de la Cultura** - RVOE SEP-SES/21/119/04/1641/2016

*Puede iniciarse después de la maestría

** Pertenecen al Programa Nacional de Posgrados de Calidad de CONACYT

Los alumnos aceptados cuentan con beca del 100% de colegiatura y con una manutención mensual por toda la duración del programa

Informes:

Dirección de Investigación y Posgrado

informes.doctorados@udlap.mx • Tel.: 222 229 27 25

www.udlap.mx