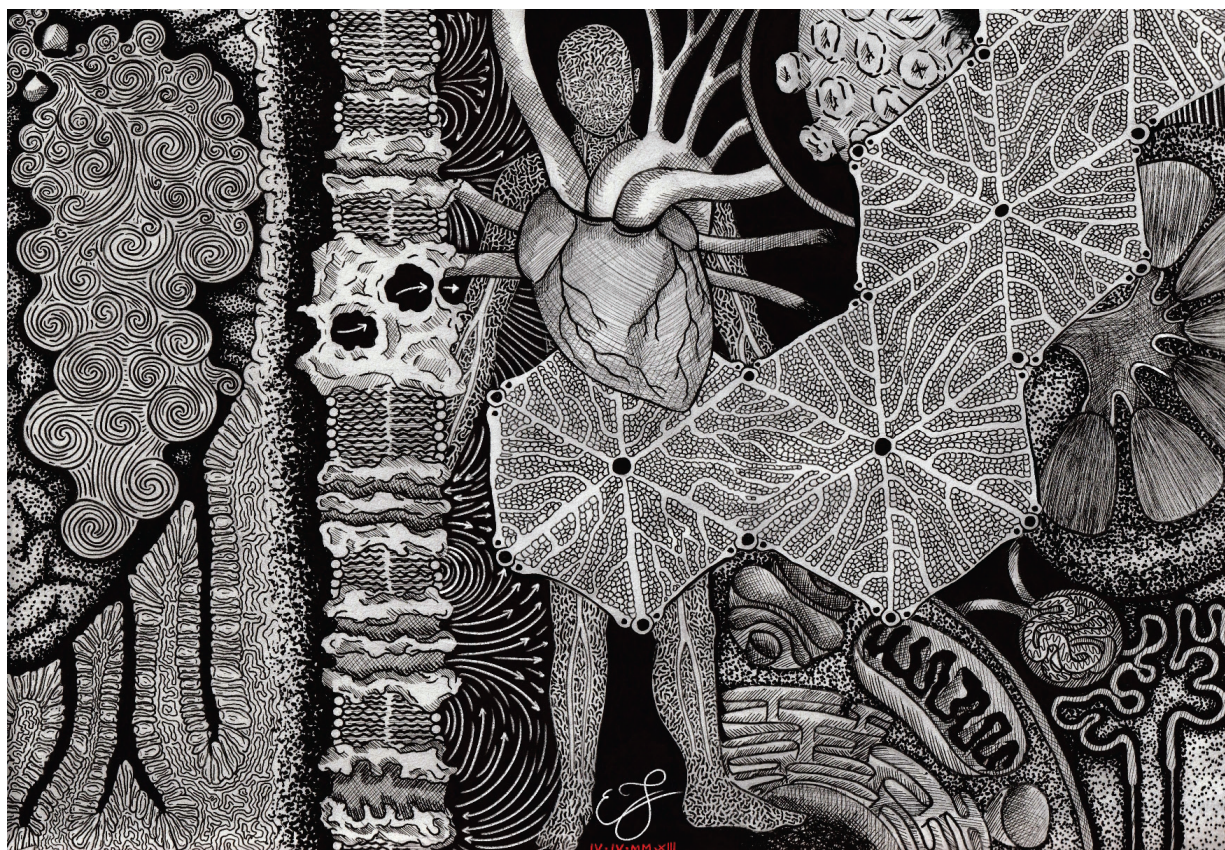


Farmacología

Volumen 2

No. 02

Julio - Diciembre 2023



Importancia de los canales de K^+ en la relajación del músculo liso traqueal inducida por el salbutamol.

Jorge Reyes-García, Abril Carbajal-García, Edgar Flores-Soto, Brenda E. Valladares-Hernández, Verónica Díaz-Hernández, Luis M. Montaña.
p. 04

Actuales moléculas neuroprotectoras propuestas para el tratamiento de Evento Vascular Cerebral Isquémico.

ML Miranda-Mosqueda, KL Flores-Fernández, LA Méndez-Cuesta, SY Ruíz-Oropeza, R Ventura-Martínez, JA González-Barrios y C Gómez-Acevedo
p. 15

Contaminación ambiental de quirófanos y personal quirúrgico por sevoflurano.

María Rosalía Albor-Avendaño, Francisco Rojo-Calleja, Marte Lorenzana- Jiménez, María Teresa de Jesús Arredondo-Garza.
p. 46

Práctica de Farmacología tiroidea y ginecológica como estrategia de enseñanza, aprendizaje y evaluación para los estudiantes de Farmacología de la carrera de Médico Cirujano, UNAM.

Mariana Segovia Mendoza, Guadalupe Esther Ángeles López, Cristina Lemini, Wilbert Joel Santiago Cruz, Brenda Paola Canchola Franco, Alarcón Rangel Andrea Paola, Pérez Fuentes Carlos Manuel.
p. 58

Práctica de Antiparasitarios como Estrategia Didáctica para Estudiantes de Farmacología de la Carrera de Médico Cirujano.

Guadalupe Esther Ángeles-López, Mariana Segovia-Mendoza, Rosa Ventura-Martínez, Alan Manuel Alpizar Márquez, Jesús Ernesto Martínez Luna, Erasmo Maldonado Sánchez.
p. 67

Director

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Editor

Omar F. Carrasco

Consejo Editorial

Dr. Germán E. Fajardo Dolci. Director de la Facultad de Medicina, UNAM.

• Dr. Omar F. Carrasco. Editor en Jefe. • Dra. Irene Durante Montiel. Secretaría General. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe Sánchez Bringas. Coordinadora de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Margarita Cabrera Bravo. Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe S. García de la Torre. Jefa del Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez. Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Julieta Garduño Torres. Jefa del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. José Benjamín Guerrero López. Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Martha Luz Ustarroz Cano. Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM. • M. en C. Adrián García Cruz. Jefe del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alejandro Alayola Sansores. Jefe del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Andrés Navarrete Castro. Desarrollo de nuevas moléculas. Facultad de Química, UNAM. • Dr. Federico Martínez Montes. Jefe del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Gustavo A. Olazá Fernández. Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Enrique Hong Chong. Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV. • Dra. Virginia Inclán Rubio. Profesora del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Rubén Argüero Sánchez. Profesor del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. María Isabel García Peláez. Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos. Profesor del Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. E. Mahuina Campos Castolo. Profesora del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Jesús Benítez Granados. Profesor del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Diana Barrera Oviedo. Farmacología y Bioquímica Clínica. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Karla Duarte Pérez. Anestesia y Dolor. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Claudia Gómez Acevedo. Farmacología Conductual. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Ruth Jaimez Melgoza. Estrógenos y Hemostasia. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Cristina Lemini Guzmán. Farmacología Endocrina. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Aurora de la Peña Díaz. Trombosis y Fibrinólisis. Instituto Nacional de Cardiología. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Susana Tera Ponce. Farmacocinética. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Rosa Ventura Martínez. Dolor y Plantas Medicinales. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Domingo F. Aguilar Medina. Coordinador de Enseñanza. Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda. Farmacocinética y Toxicología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Enrique Gómez Morales. Hematología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Alejandro Jiménez Orozco. Farmacología Celular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Arturo Juárez Flores. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Gil A. Magos Guerrero. Fitofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Juan A. Molina Guarneros. Farmacoepidemiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Luis M. Montaña Ramírez. Farmacología del Asma. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Jesús E. Morales Ríos. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz. Cardiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Joel Nava Rangel. Medicina del Deporte. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. José de Jesús Rivera Sánchez. Medicina Interna y Geriátrica. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. J. Alfredo Saldivar González. Neurofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Víctor Torres Flores. Reproducción Humana. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Marco A. Velasco Velázquez. Farmacología Molecular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Félix Vicuña de Anda. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.

Revista Farmacología, Vol 2, No.2, Julio - Diciembre 2023, es una publicación bianual editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, a través del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, Circuito Interior s/n, Avenida Universidad 3000, C.P. 04510, Ciudad de México, Tel. 555623-2167, correo electrónico revistafarmacologia@facmed.unam.mx, http://farma.facmed.unam.mx/wp/?page_id=3007, Editor responsable: Omar F. Carrasco, Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2021-092322411700-102, ISSN IMPRESO 2954-4327 ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Certificado de Licitud de Título y contenido No. <<En trámite>> otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa por PONG DISEÑO Y COMUNICACIÓN SC. Dr. Barragán 746, interior 7, Colonia Narvarte oriente, C.P. 03023, alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, este número se terminó de imprimir el 2 de enero de 2023 con un tiraje de 1,000 ejemplares, impresión tipo offset, con papel couche de 150g, para los interiores y papel couche brillante de 130g, para los forros. El contenido de los artículos es responsabilidad de los autores y no refleja el punto de vista del Editor, de la revista ni de la UNAM. Se autoriza cualquier reproducción parcial o total de los contenidos de la publicación, siempre y cuando sea sin fines de lucro o para usos estrictamente académicos, citando invariablemente la fuente sin alteraciones del contenido y dando los créditos autorales. Para otro tipo de reproducción comunicarse con Omar F. Carrasco, omar.f.carrasco@facmed.unam.mx Revista Farmacología no cobrará aportaciones a sus autores para publicarse

Contenido

Editorial

Pág. 03

01

Pág. 04

Importancia de los canales de K⁺ en la relajación del músculo liso traqueal inducida por el salbutamol.

Jorge Reyes-García, Abril Carbajal-García, Edgar Flores-Soto, Brenda E. Valladares-Hernández, Verónica Díaz-Hernández, Luis M. Montaña.

02

Pág. 15

Actuales moléculas neuroprotectoras propuestas para el tratamiento de Evento Vascular Cerebral Isquémico.

ML Miranda-Mosqueda, KL Flores-Fernández, LA Méndez-Cuesta, SY Ruíz-Oropeza, R Ventura-Martínez, JA González-Barrios y C Gómez-Acevedo.

03

Pág. 46

Contaminación ambiental de quirófanos y personal quirúrgico por sevoflurano.

María Rosalía Albor-Avenidaño, Francisco Rojo-Calleja, Marte Lorenzana- Jiménez, María Teresa de Jesús Arredondo-Garza.

04

Pág. 58

Práctica de Farmacología tiroidea y ginecológica como estrategia de enseñanza, aprendizaje y evaluación para los estudiantes de Farmacología de la carrera de Médico Cirujano, UNAM.

Mariana Segovia Mendoza, Guadalupe Esther Ángeles López, Cristina Lemini, Wilbert Joel Santiago Cruz, Brenda Paola Canchola Franco, Andrea Paola Alarcón Rangel, Carlos Manuel Pérez Fuentes

05

Pág. 67

Práctica de Antiparasitarios como Estrategia Didáctica para Estudiantes de Farmacología de la Carrera de Médico Cirujano.

Guadalupe Esther Ángeles-López, Mariana Segovia-Mendoza, Rosa Ventura-Martínez, Alan Manuel Alpizar Márquez, Jesús Ernesto Martínez Luna, Erasmo Maldonado Sánchez.

Editorial

Farmacología como disciplina clave para mejorar la salud.

La Farmacología es una rama del conocimiento que se nutre de esfuerzos colaborativos de diversas profesiones vinculadas con el área de la salud; los estudiosos de los mecanismos moleculares dilucidancómo es que los fármacos son capaces de crear respuestas biológicas, otros grupos analizan la evidencia que respalda el uso de algunas sustancias como mejor opción terapéutica y exploran el uso de nuevas opciones en busca de beneficios en función de su efectividad y seguridad. Éste último aspecto es vital, comprobar que el perfil de seguridad de las estrategias terapéuticas utilizadas sea óptimo no solo para el paciente sino también para el mismo equipo médico que lo administra.

En este número, se exploran estas ramas de la Farmacología, el equipo de la Dra Claudia Gómez ha realizado una revisión de moléculas prometedoras en el tratamiento de la enfermedad vascular cerebral, el grupo del Dr Luis Montaña plasma en esta contribución, años de investigación sobre el mecanismo broncodilatador del agonista adrenérgico beta-2, salbutamol; la Dra Arredondo desde su experiencia como cirujana y farmacóloga, explora las seguridad del equipo de salud dentro de los quirófanos al estar expuestos a gases anestésicos.

Finalmente y no menos importante, una prioridad para los Farmacólogos es hacer que esta disciplina sea fácil de entender para las nuevas generaciones, en ese sentido las Doctoras Ángeles y Segovia comparten dos prácticas académicas de nuestra materia, una con el enfoque de Farmacología endocrina y otra con el enfoque de Farmacología antiinfecciosa, ambas estrategias educativas innovadoras hecen que el estudio de la materia sea accesible, interesante y relevante para los estudiantes interesados.

Omar F Carrasco.

Editor

Importancia de los canales de K^+ en la relajación del músculo liso traqueal inducida por el salbutamol

Jorge Reyes-García¹, Abril Carbajal-García¹, Edgar Flores-Soto¹,
Brenda E. Valladares-Hernández¹, Verónica Díaz-Hernández², Luis M. Montaña^{1*}.

ISSN IMPRESO 2954-4327. <https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i2.1> Ciudad de México

Resumen

El salbutamol es un agonista del receptor adrenérgico β_2 ($RA\beta_2$) utilizado como medicamento de primera línea para revertir el broncoespasmo en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La vía de señalización del $RA\beta_2$ ha sido bien estudiada en los distintos tipos de músculo liso, incluyendo el traqueal (MLT). La activación de la proteína cinasa A (PKA) vía el $RA\beta_2$ fosforila diversas proteínas blanco implicadas en la relajación del músculo liso tales como la fosfolipasa $C\beta$, los receptores de inositol trifosfato y el fosfolamban. Además, está reportado que los canales de K^+ localizados en la membrana plasmática de los diferentes músculos lisos son blanco de la PKA, y su apertura conduce a la hiperpolarización, lo que contribuye a la relajación. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue explorar el mecanismo principal inducido por el salbutamol para relajar el MLT. En miocitos traqueales de cobayo, utilizando inmunofluorescencia, se detectó la presencia de

tres isoformas de los canales de K^+ : el $K_v1.2$, el $K_v1.5$ y el $K_{ca}1.1$.

El salbutamol produjo la relajación del MLT de cobayo y el tetraetilamonio (TEA, bloqueador inespecífico de los canales de K^+) disminuyó significativamente este efecto. En los miocitos traqueales, el salbutamol aumentó las corrientes de K^+ y fueron bloqueadas por TEA.

Por lo tanto, podemos concluir que el mecanismo más importante por el que el salbutamol induce la relajación del músculo liso traqueal es a través de los canales $K_v1.2$, $K_v1.5$ y $K_{ca}1.1$.

Palabras clave

Salbutamol, músculo liso, canales de K^+ .

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

²Departamento de Embriología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

*Autor de correspondencia: Dr. Luis M. Montaña. Departamento de Farmacología, Edificio de Investigación, sexto piso, laboratorio de Investigación en Asma, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, CP 04510, Ciudad de México, México. Tel: (+52 55)56232280, correo electrónico: Immr@unam.mx

Introducción.

El salbutamol, también conocido como albuterol, es un miembro de la clase de feniletanolaminas. Este fármaco actúa como agonista selectivo de acción corta para los receptores adrenérgicos β_2 ($RA\beta_2$)⁽¹⁾. Sus principales utilidades terapéuticas son en el tratamiento del asma para inducir la relajación del músculo liso traqueobronquial durante una exacerbación asmática y para disminuir la hiperinsuflación en pacientes con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁽²⁾. Ambas patologías se caracterizan por presentar broncoespasmo de las vías aéreas favorecido por un estado proinflamatorio. Sin embargo, en la EPOC, la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea suele ser menos significativa ante el estímulo de broncodilatadores como el salbutamol⁽³⁾.

La acción broncodilatadora del salbutamol está mediada por la activación de los $RA\beta_2$ presentes en el músculo liso traqueobronquial⁽⁴⁾. Estos receptores se encuentran acoplados a proteínas Gs, que favorecen la activación de la enzima adenilato ciclasa (AC). La isoforma 6 de la AC, es la más abundante en este tejido y su activación cataliza la formación del 3,5 monofosfato de adenosina cíclica (AMPC)^(5, 6). Éste segundo mensajero estimula a la proteína cinasa A (PKA), que modula distintos mecanismos implicados en la relajación del músculo liso traqueobronquial. Entre estos mecanismos se encuentran la reducción de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) por el bloqueo de la unión del inositol trifosfato (IP_3) con su receptor específico en el retículo sarcoplásmico⁽⁷⁾. Asimismo, la PKA fosforila a los canales de K⁺ aumentando su probabilidad de apertura, permitiendo la salida de K⁺ del medio intracelular⁽⁴⁾. En consecuencia, se hiperpolariza la membrana plasmática y se favorece el cierre de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipo L (L-VDCC), lo que también contribuye a la reducción de la $[Ca^{2+}]_i$ ⁽⁶⁾. Se ha propuesto también que la PKA inhibe la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de miosina, regulando negativamente el entrecruzamiento entre los filamentos de actina y miosina⁽⁶⁾. En adición a estos mecanismos, en músculos como el miometrio o el músculo liso

vascular, la PKA es capaz de disminuir la actividad de la fosfolipasa C β (PLC β)⁽⁸⁾ y aumentar la recaptura de Ca^{2+} hacia el retículo sarcoplásmico⁽⁹⁾, respectivamente; y se ha postulado que estos mecanismos mediados por PKA pudieran ocurrir también en el músculo liso traqueobronquial⁽⁶⁾.

Trabajos realizados por nuestro grupo de investigación han revelado que los canales de K⁺ activados por Ca^{2+} de alta conductancia (BK_{Ca} , también conocidos como $K_{Ca1.1}$) y los dependientes de voltaje rectificadores tardíos (K_v) tienen un papel esencial en la relajación del músculo liso traqueal (MLT) de cobayo inducida por agonistas como el ATP y la serotonina^(10, 11). Ambos tipos de canales son activados por la señalización de PKA^(12, 13). En este trabajo, nosotros proponemos que la apertura de los canales de K⁺ es el mecanismo principal a través del cual, el salbutamol produce la relajación del músculo liso traqueobronquial. Utilizando la técnica de órganos aislados, encontramos que el tetraetilamonio (TEA, un bloqueador inespecífico de los BK_{Ca} y los K_v) redujo en forma importante la relajación del MLT de cobayo inducida por salbutamol. Asimismo, este bloqueador anuló las corrientes de K⁺ inducidas por el salbutamol.

El uso de activadores de canales de K⁺ para producir la relajación del MLT podría resultar en una nueva terapia para aliviar el broncoespasmo en pacientes asmáticos, evitando los efectos adversos que pudieran causar los agonistas adrenérgicos β_2 .

Materiales y métodos

Animales experimentales

Se utilizaron cobayos machos de la estirpe Hartley de 350-400 gramos provenientes de la Unidad Académica Bioterio de la Facultad de Medicina. Los animales fueron criados en condiciones estándar que incluyeron aire acondicionado filtrado a una temperatura de $\sim 21 \pm 1^\circ C$, 50-70% de humedad y cama esterilizada. El manejo de los animales se realizó de acuerdo con la norma:

NOM-062-Z00-1999. El proyecto fue avalado por las Comisiones de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM con el número FM/DI/021/2018.

Doble inmunofluorescencia

Las células de músculo liso traqueal cultivadas durante 48 horas y adheridas a los cubreobjetos fueron fijadas durante 10 minutos con paraformaldehído (PFA) al 2% en una solución amortiguadora de fosfatos salinos (PBS).

Posteriormente, las células fueron lavadas 3 veces con PBS y permeabilizadas con Tween 20 al 0.002% durante 10 minutos. Con el propósito de bloquear la unión inespecífica a proteínas, se utilizó suero de caballo al 10% durante 2 horas. Subsecuentemente, se incubaron los siguientes anticuerpos primarios (dilución 1:50) durante toda la noche a 4°C: anti-K_v1.2 (GeneTex, GTX16774, CA, EUA), anti-K_v1.5 (GeneTex, GTX16716), y el anticuerpo contra la subunidad alfa del BK_{Ca} (K_{Ca}1.1, GeneTex, GTX54874).

El anticuerpo secundario Alexa Fluor 488 donkey anti rabbit (Life Technologies, CA, EUA) se incubó durante 30 minutos (1:200). Para identificar a las células de músculo liso utilizamos el anticuerpo primario anti- α -actina (Santa Cruz Biotechnology, sc-58669, TX, EUA), diluido 1:200 durante 30 min y el anticuerpo secundario Alexa Fluor 555 donkey antimouse (Life technologies) se aplicó en una dilución de 1:400. Los núcleos se contrastaron con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI, Life Technologies).

Finalmente, los cubreobjetos se montaron sobre portaobjetos y se mantuvieron con medio de montaje de fluoromont (Sigma Aldrich). La inmunofluorescencia se observó utilizando un microscopio confocal LSM 880 Zeiss (Oberkochen, Alemania). Para fines de visualización, las imágenes se dispusieron de la siguiente manera: K_v1.2, K_v1.5 y K_{Ca}1.1 de color verde, la α -actina de color rojo y los núcleos en azul.

Sistema de registro de órganos aislados: medición de la respuesta de relajación del MLT.

A los cobayos se les aplicó la eutanasia a través de una sobredosis de pentobarbital sódico (90 mg/kg de peso) por vía intraperitoneal. Posteriormente, se les extrajo la tráquea y se colocó en una cámara de disección con solución Krebs-Ringer [mM]: 118 NaCl, 25 NaHCO₃, 11 glucosa, 4.6 KCl, 1.2 KH₂PO₄, 1.2 MgSO₄, 2 CaCl₂. Las tráqueas fueron seccionadas en 8 segmentos (anillos) de ~4 mm de longitud, que se colocaron a una tensión de 1 gramo en distintas cámaras que contenían 5 ml de la solución de Krebs-Ringer a 37°C burbujeada con una mezcla de carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂) manteniendo un pH estable (7.3 -7.4). La tensión isométrica se registró con un transductor de tensión modelo FT03 (Grass Instruments, West Warwick, RI, EUA) conectado a un sistema integrador de señales CyberAmp 380 (Axon Instruments, Foster City, CA, EUA) y a una interfaz Digidata 1440A, (Axon Instruments). Para obtener los datos y registros de la contracción del MLT se utilizó una computadora con el software Axoscope versión 10.2 (Axon Instruments). Una vez colocados, los tejidos se mantuvieron en reposo durante 1 hora antes de iniciar los diferentes procedimientos experimentales. Con el propósito de optimizar el aparato contráctil, los tejidos se estimularon tres veces con cloruro de potasio (KCl, 60 mM) hasta alcanzar la respuesta máxima de contracción. Posteriormente, se añadió 10 μ M de histamina (His) y en la respuesta máxima de contracción se realizó una curva acumulativa con salbutamol (1, 3.2, 10, 32, 100, 320 y 1000 nM) para producir y evaluar la relajación del músculo liso traqueal. En un grupo experimental diferente, una vez alcanzada la respuesta máxima de contracción a His, se añadió tetraetilamonio (TEA, 30 mM) para bloquear de forma inespecífica a los canales de K⁺. Este fármaco permaneció durante toda la curva de salbutamol. Las respuestas de relajación se expresaron como porcentaje con respecto a la respuesta máxima de contracción generada por la His.

Patch-Clamp, Medición de la Actividad de los Canales de K⁺

Obtención y cultivo de miocitos traqueales de cobayo

El MLT se sometió a una disgregación enzimática y mecánica. El tejido se colocó durante 10 minutos a 37°C en solución Hanks (GIBCO) que contenía 0.05 unidades de papaína (56 mg/ml, Worthington) y 2 miligramos (mg) de L-cisteína (Sigma). Posteriormente, el tejido se colocó en solución Hanks con 1 mg/ml de colagenasa tipo I (Worthington) durante 10 min a 37°C. A continuación, el tejido fue aspirado y liberado dentro del vial que contenía la solución enzimática (por 15 veces), utilizando una pipeta Pasteur. La actividad enzimática se detuvo añadiendo 5 ml de solución de Leibovitz (L-15) y se centrifugó a 600 revoluciones por minuto durante 5 minutos, retirando el sobrenadante y añadiendo nuevamente L-15 y volviendo a centrifugar. El botón celular obtenido fue suspendido en 6 ml de medio esencial mínimo (MEM, GIBCO) que contenía: suero fetal bovino al 10%, 2 mM de L-glutamina, 10 U/ml de penicilina, 10 µM de estreptomycin y 10 mM de glucosa, para posteriormente distribuir el medio con las células en cajas multipozos (Falcon Becton Dickinson) a los que previamente se les había colocado un cubreobjetos redondo impregnado con colágena de cola de rata. Las cajas de cultivo se colocaron en una incubadora de CO₂ al 5%, a 37°C durante 48 horas.

Fijación de voltaje, registros de la actividad eléctrica en célula completa

Los cubreobjetos con los miocitos traqueales adheridos fueron trasladados a una cámara de registro que fue constantemente perfundida con solución externa (a temperatura ambiente). Para la medición de las corrientes de K⁺ (IK⁺), la solución externa tenía la siguiente composición (mM): NaCl 130; CaCl₂ 1; ácido niflúmico 0.1; glucosa 10; HEPES 10; MgCl₂ 0.5; NaHCO₃ 3; KH₂PO₄ 1.2; KCl 5. La cámara de registro estuvo montada sobre la platina de un microscopio de

luz invertido (Zeiss modelo IP03). La solución de la pipeta de registro (solución interna), contaba con la siguiente composición (mM): NaCl 5; ATP 5.0; HEPES 5; EGTA 1; guanosina-5' trifosfato (GTP) 0.1; gluconato de K⁺ 140; leupeptina 0.1. La capacitancia de la punta del capilar después del acceso a la célula fue compensada, aplicando pulsos despolarizantes mediante un amplificador Axopatch (modelo 200A, Axon Instruments). La medición de las IK⁺ se realizó utilizando los filtros del amplificador 1-5 KHz con una frecuencia de 10 KHz. Las corrientes se registraron a través de su activación con un protocolo de estimulación previamente cargado en el programa pClamp (versión 10.2), que consiste en pulsos despolarizantes de -60 a +50 milivoltios (mV) en incrementos de 10 mV durante 500 milisegundos, a 1 Hz. El potencial de membrana fue fijado a -60 mV. Después del protocolo control, los miocitos fueron estimulados con salbutamol 1 µM y recibieron el mismo protocolo de pulsos despolarizantes. Para evaluar la participación de los canales de K⁺ en el incremento de las corrientes inducidas por salbutamol, los miocitos fueron perfundidos con 3 mM de TEA previamente al estímulo de salbutamol. Los cambios en las corrientes fueron evaluados en el pico máximo de la corriente para cada voltaje.

Fármacos

La histamina, el salbutamol, y el tetraetilamonio fueron adquiridos de Sigma Chem. Co. (St. Louis, MO, EUA). La histamina, el salbutamol y el tetraetilamonio se diluyeron en agua.

Análisis Estadístico

Las curvas concentración-respuesta de salbutamol fueron evaluadas en el punto máximo de relajación para cada concentración de salbutamol utilizada. Estos datos fueron analizados mediante una prueba t de Student. Las corrientes de K⁺ se examinaron a través de un análisis de varianza unidireccional (ANOVA) seguido de una prueba de Tukey. En todos los experimentos, cada valor de "n" corresponde a un animal diferente. Los datos se expresan como la media ± el error estándar de la media (ESM). La significancia estadística se estableció en p < 0.05.

Resultados

Los subtipos K_V1.2, K_V1.5 y K_{Ca}1.1 se expresan en las células del músculo liso traqueal del cobayo.

Es bien conocido que, en el músculo liso traqueal, los subtipos de canales de K⁺ más importantes son los K_V y los BK_{Ca} (K_{Ca}1.1). Mediante inmunofluorescencia, nosotros encontramos que los canales K_V1.2, K_V1.5 y K_{Ca}1.1 están presentes en las células del MLT (Fig. 1A-C, primer panel) y como se ha reportado en la literatura, estos canales son bloqueados por TEA ^(14, 15). Adicionalmente, la colocalización de los tres subtipos de canales K⁺ en las células del músculo liso traqueal se corroboró mediante la detección de la α-actina (Fig. 1A-C, último panel). Estos canales parecen ser los responsables del efecto de relajación generado por el salbutamol.

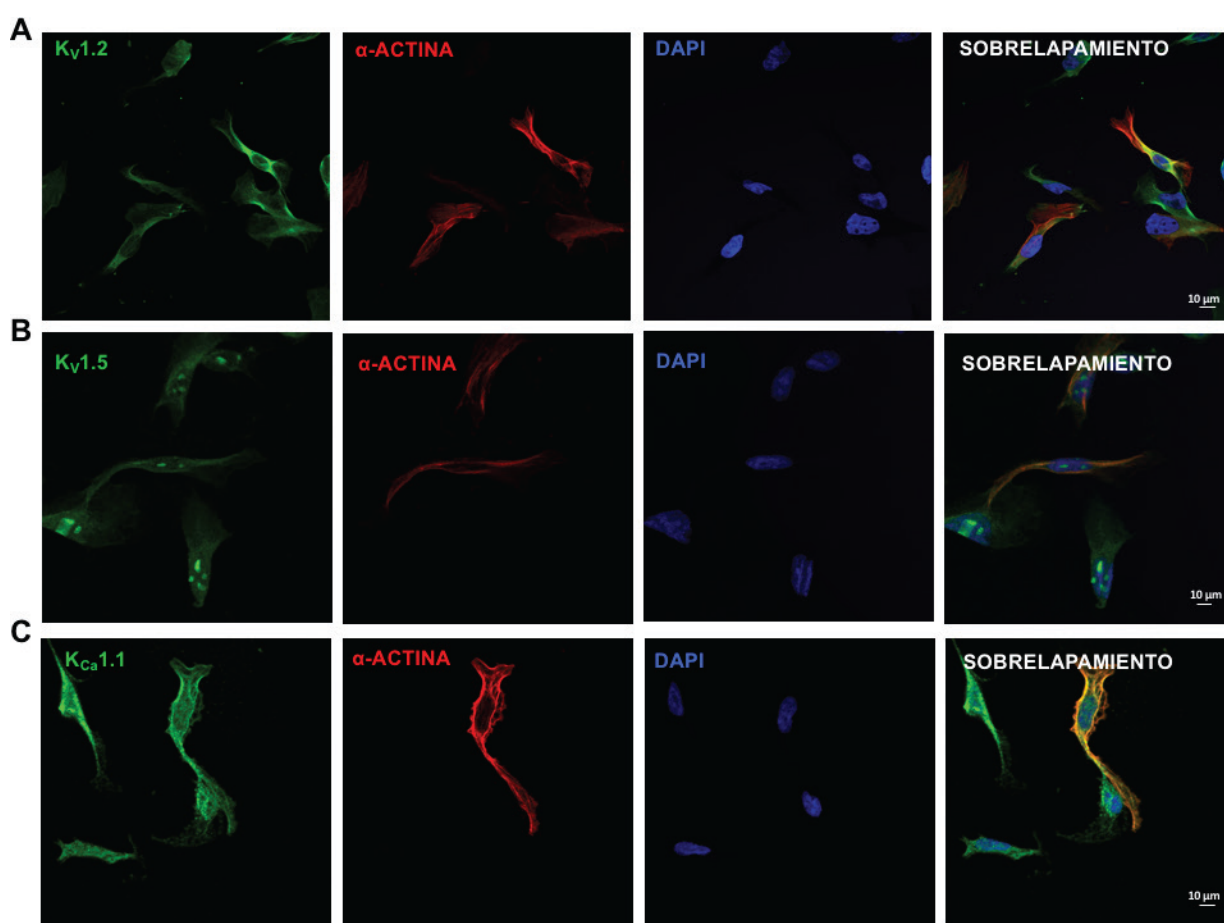


Figura 1. Inmunolocalización de los canales K_V1.2, K_V1.5 y K_{Ca}1.1 (BK_{Ca}) en cultivos celulares de músculo liso traqueal del cobayo. La primera columna muestra la inmunoreactividad (en color verde) para el K_V1.2 (A), K_V1.5 (B) y el K_{Ca}1.1 (C). La segunda y la tercera columna ilustran la α-actina del músculo liso (marcada en color rojo) y los núcleos celulares (DAPI, en color azul). La última columna muestra las imágenes sobrelapadas de las primeras tres columnas. En estas imágenes se observa la colocalización de cada subtipo de canales de K⁺ con la α-actina del músculo liso (en color amarillo).

La activación de los canales de K⁺ es el mecanismo fundamental para la relajación del músculo liso traqueal inducida por salbutamol.

La adición de salbutamol al tejido traqueal en condiciones controles indujo una respuesta de relajación que fue dependiente de la concentración utilizada (1, 3.2, 10, 32, 100, 320, 1000 nM) como se observa en la figura 2A (n=4). La máxima concentración de salbutamol (1 μ M) ocasionó la relajación del músculo liso traqueal, que alcanzó el $119.2 \pm 3.5\%$ de la contracción producida por histamina (10 μ M).

Con el propósito de evaluar la participación de los canales de K⁺ en la relajación inducida por salbutamol, se agregó TEA 30 mM (un bloqueador inespecífico de los canales de K⁺) sobre la respuesta de contracción a histamina y posteriormente se realizó la curva concentración-respuesta a salbutamol. Como se aprecia en la Figura 2A, el uso de TEA produjo un desplazamiento a la derecha de la curva concentración-respuesta al agonista adrenérgico β_2 , mostrando diferencias altamente significativas en cada una de las concentraciones de salbutamol utilizadas. Estos resultados indican que dentro de los mecanismos celulares propuestos en la vía de señalización del salbutamol-receptor adrenérgico β_2 , la activación de los canales de K⁺ parece ser el más importante para producir la relajación del tejido traqueal.

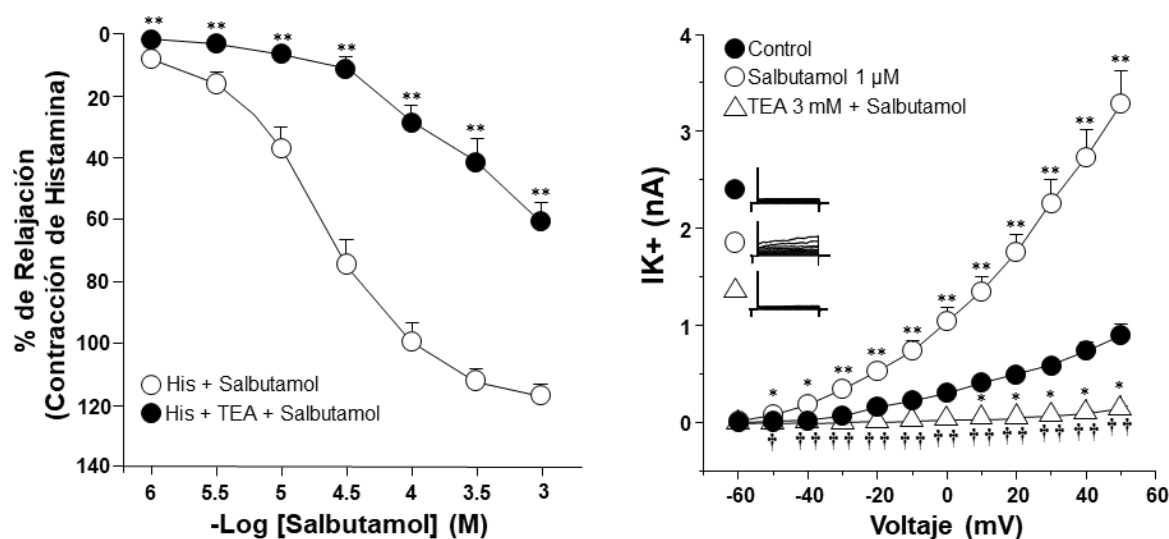


Figura 2. Importancia de los canales de K⁺ en la relajación del músculo liso de las vías aéreas de cobayo inducida por salbutamol. A) La curva concentración respuesta de salbutamol (1, 3.2, 10, 32, 100, 320, 1000 nM) relajó el tejido pre-estimulado con histamina (His 10 μ M). Al añadir 30 mM de tetraetilamonio (TEA, bloqueador inespecífico de los canales de K⁺), a la cámara de órganos aislados, la curva concentración respuesta al salbutamol se desplazó a la derecha. Los símbolos representan la media $\pm$ el error estándar de la media (ESM). Se realizó una prueba t de Student. **p < 0.01, n=4. B) El salbutamol incrementa las corrientes de K⁺ (IK⁺) en células cultivadas de MLVA de cobayo. Las IK⁺ fueron evocadas por una despolarización seriada de -60 a 50 mV con incrementos de 10 mV. La perfusión de 1 μ M de salbutamol a los miocitos traqueales, generó un aumento en las IK⁺ a partir de -40 mV. La adición de 3 mM de TEA anuló el efecto del salbutamol. Los símbolos representan la media $\pm$ ESM. Se realizó un análisis de varianza seguido de una prueba Tukey. *p < 0.05, **p < 0.01 cuando se compara contra el grupo control, †p < 0.05, ††p < 0.01 cuando se compara contra el grupo de salbutamol, n=7.

El bloqueador inespecífico (TEA) de los canales de K⁺ anula las corrientes inducidas por el salbutamol en células del MLT de cobayo.

Para estudiar más a fondo la participación de los canales de K⁺ en la respuesta de salbutamol, se realizaron experimentos donde se evocaron corrientes de K⁺ (IK⁺) a través de una serie de pulsos despolarizantes (-60 a 50 mV). Este protocolo produjo corrientes salientes de K⁺ que en condiciones control alcanzaron en su punto máximo ~0.7 nanoamperios (nA) (Fig. 2B). La adición de salbutamol (1 μM) sobre el protocolo de pulsos despolarizantes favoreció la apertura de los canales de K⁺, mostrando diferencias significativas a partir de -40 mV, y alcanzando en el punto máximo de corriente valores de ~3.4 nA (Fig. 2B). Por otro lado, la adición de TEA 3 mM a la solución externa anuló la IK⁺ producida por el salbutamol y redujo casi en su totalidad la IK⁺ generada por el protocolo de pulsos despolarizantes (Fig. 2B). Estos resultados confirman que el salbutamol induce la apertura de los canales de K⁺ en las células del MLT, lo que conduciría a la relajación observada en los experimentos de órganos aislados.

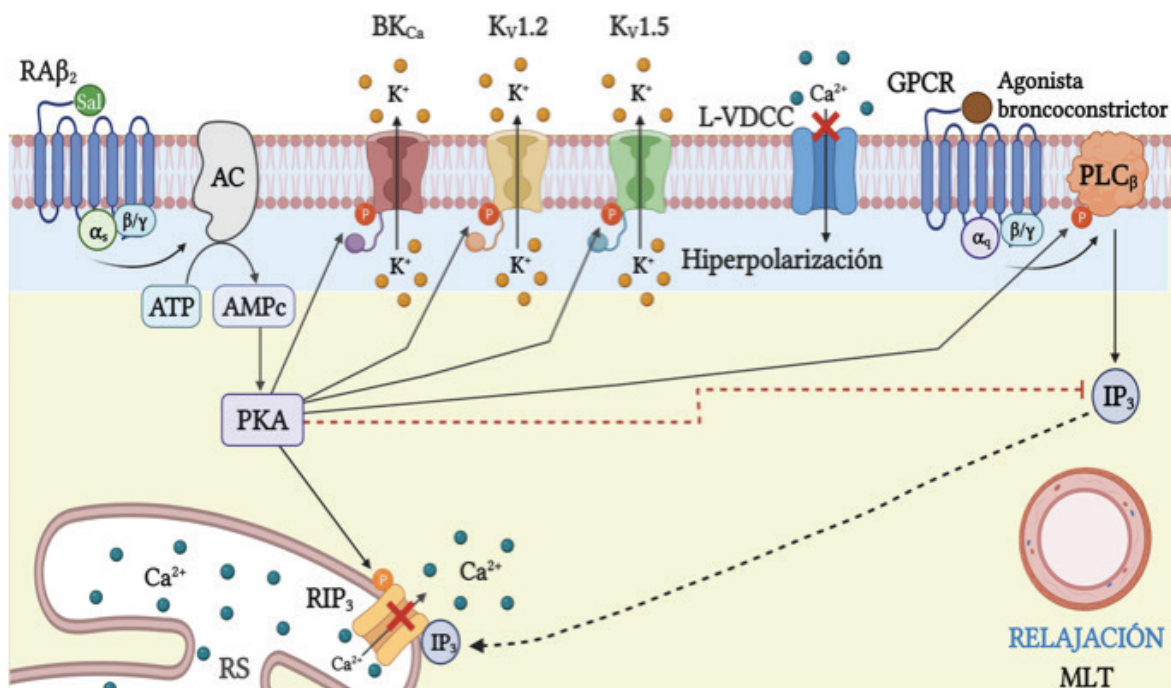


Figura 3. Representación esquemática del mecanismo de acción del salbutamol en el músculo liso traqueal. Los receptores adrenérgicos β₂ (RAβ₂) en el músculo liso traqueal (MLT) son receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Los GPCR son proteínas de siete dominios transmembranales que en el caso particular del RAβ₂ están acoplados a una proteína G de tipo estimuladora (G_s). La estimulación de estos receptores con salbutamol conduce a la activación de la proteína G_s que a su vez activa a la adenilato ciclasa (AC). Esta enzima cataliza la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de ATP. El AMPc estimula a la proteína cinasa A (PKA). La PKA fosforila a los canales de K⁺ activados por Ca²⁺ de alta conductancia (K_{Ca}1.1/BK_{Ca}) y a los canales de K⁺ dependientes de voltaje tipo 1.2 y 1.5 (K_v1.2 y K_v1.5). La fosforilación de estos canales promueve su apertura, permitiendo la salida de K⁺ de la célula y favoreciendo la hiperpolarización de la membrana plasmática y el cierre de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje tipo L (L-VDCC). Asimismo, la PKA fosforila al receptor de inositol trifosfato (RIP₃) e impide la unión del inositol trifosfato al mismo. Adicionalmente, la PKA limita la vía de la fosfolipasa C_β (PLC_β)-inositol trifosfato (IP₃). Esta cascada de señalización es activada por agonistas bronco-constrictores como la acetilcolina o la histamina que se unen a sus propios receptores de tipo GPCR. El IP₃ producido activa al RIP₃ en el retículo sarcoplásmico (RS), favoreciendo la salida de Ca²⁺ de este organelo. Todas las acciones de la PKA disminuyen las concentraciones de Ca²⁺ intracelular, aunque parece que la activación de los canales de K⁺ es la más importante.

Discusión

De acuerdo con los resultados del presente trabajo encontramos, mediante inmunofluorescencia en células cultivadas de MLT de cobayo, la presencia de los canales K_v1.2, K_v1.5 así como la isoforma K_{Ca}1.1 (Fig. 1). Asimismo, observamos que la estimulación de las células del MLT de cobayo con salbutamol incrementa las corrientes de K⁺ producidas bajo un protocolo de pulsos despolarizantes (Fig. 2B) y relaja el MLT (Fig. 2A). Adicionalmente, el bloqueo de los canales de K⁺ con TEA disminuye en gran medida la relajación inducida por el salbutamol (Fig. 2A). Estos hallazgos sugieren que la activación de los canales de K⁺ es el mecanismo más importante por el que el agonista adrenérgico β₂, salbutamol, induce la relajación del MLT.

Se han propuesto diversos mecanismos por los que el salbutamol ejerce la relajación del MLT y por lo tanto favorece la broncodilatación en pacientes asmáticos; sin embargo, no todos estos mecanismos han sido corroborados en el tejido traqueal. En este sentido, es bien conocido que, la activación del receptor adrenérgico β₂ en el MLT conduce la estimulación de la vía de señalización del AMPc-PKA. La PKA es una cinasa de serina/treonina con múltiples blancos en distintas células musculares de tipo liso. Por ejemplo, en células del miometrio, se ha demostrado que la PKA fosforila la fosfolipasa Cβ (PLCβ) en la serina 1105⁽⁶⁾, lo que disminuye su actividad y la producción de inositol trifosfato (IP₃). Además, en el MLT, la PKA fosforila a los receptores de IP₃⁽¹⁶⁾, e impide la unión de este segundo mensajero con su receptor⁽⁷⁾. Este proceso resulta en la inhibición de la contracción muscular mediada por la señalización de la vía PLCβ-IP₃^(17,18). Además, está reportado que la actividad de la PKA favorece la despolimerización de los filamentos de actina en células de MLT de humano, promoviendo su relajación⁽¹⁹⁾. Por otra parte, se ha demostrado en el músculo liso vascular, que la fosforilación de fosfolamban (PLB) por la PKA suprime la inhibición de la ATPasa de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico (SERCA), promoviendo la captación de Ca²⁺⁽⁹⁾; y que la PKA fosforila y desensibiliza a la cinasa de la cadena ligera de la miosina⁽²⁰⁾. Ambos mecanismos generan la relajación del músculo liso vascular y debido a la vía de señalización, está postulado que también ocurran en el MLT^(21,22).

Otro de los blancos más importantes en la cascada de señalización del receptor adrenérgico β₂-PKA está constituido por la variedad de canales de K⁺ presentes en la membrana celular del músculo liso. En este sentido, está documentado que, la fosforilación dependiente de PKA de canales de K⁺ activados por Ca²⁺, principalmente el subtipo de alta conductancia (BK_{Ca}, también conocido como K_{Ca}1.1)⁽²³⁾, y de canales de K⁺ dependientes de voltaje (K_v)^(24,25,26) aumenta su probabilidad de apertura, conduciendo a la hiperpolarización y la disminución de la [Ca²⁺]_i. Estudios de carácter farmacológico realizado por nosotros y otros grupos de investigadores han mostrado que ambos tipos de canales, los BK_{Ca} y K_v, tienen un papel importante en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias inducida por agonistas como el ATP, la serotonina, el salbutamol^(4,10,11) y la teofilina^(27,28). En el presente trabajo, demostramos que el bloqueo inespecífico de los canales BK_{Ca} y los K_v con el uso de tetraetilamonio, disminuyó casi en su totalidad, las corrientes de K⁺ generadas por la estimulación de las células del MLT de cobayo con salbutamol (Fig. 2B). Asimismo, dicho bloqueador inespecífico, redujo de forma importante la relajación de los anillos traqueales de cobayo inducida por el salbutamol (Fig. 2A). Estos resultados indican que la activación de los canales de K⁺ posterior a la estimulación con salbutamol es el mecanismo con mayor relevancia en la vía de señalización del receptor adrenérgico β₂ y su papel en la relajación del MLT. A pesar de que los estudios moleculares acerca de los K⁺ en el MLT son escasos, algunos trabajos en donde se han utilizado muestras de MLT de humano y rata han sugerido que entre los canales de K⁺ dependientes de voltaje, los K_v1.2, K_v1.5 y K_v7.5 parecen ser los subtipos más relevantes^(25,29), así como los BK_{Ca} (K_{Ca}1.1). Nosotros aquí reportamos mediante inmunofluorescencia en células cultivadas de MLT de cobayo la presencia de los subtipos K_v1.2 y K_v1.5 así como la isoforma K_{Ca}1.1 de los canales activados por Ca²⁺ (Fig. 1). Estos canales podrían ser los principales responsables de la relajación inducida por el salbutamol; sin embargo, debido a la falta de bloqueadores específicos de las diversas isoformas de

los K_v, estudios de silenciamiento génico podrían realizarse para corroborar esta hipótesis. En la figura 3, se ilustran los mecanismos celulares ejercidos por el salbutamol en el MLT, resaltando la participación de los canales de K⁺.

En relación con el tratamiento del asma y los canales de K⁺, desde hace algunas décadas se propuso el uso de activadores de estos canales como terapia broncodilatadora. En este sentido, experimentos in vitro revelaron que un activador de los canales de K⁺, la cromakalina, es capaz de relajar el tono del MLT de cobayo y de disminuir ligeramente la contracción de este inducida por la acetilcolina o la histamina ⁽³⁰⁾. Además, el L-enantiómero de este activador (lemakalina) induce la relajación del MLT de humano pre-estimulado con carbacol o histamina con mayor potencia que el verapamilo (un bloqueador de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje) ⁽³¹⁾. Con respecto a estudios en humanos, se ha encontrado que la cromakalina puede ser de ayuda en el control del asma nocturna. Este fármaco, logró prevenir la caída (en la madrugada) del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) con una dosis única vespertina (0.25 o 0.5 mg, administrados por vía oral) ⁽³²⁾. Sin embargo, otros ensayos clínicos utilizando lemakalina no han mostrado resultados favorables. La administración oral de este fármaco (0.125, 0.25 o 0.5 mg) a pacientes asmáticos no logró reducir la broncoconstricción producida por la histamina o la metacolina y fue mucho menos eficaz que el salbutamol ⁽³³⁾. Finalmente, la poca eficacia clínica de los activadores de K⁺, pudiera deberse a que son selectivos para los canales de K⁺ sensibles a ATP (K_{ATP}), y estos canales parecen no tener tanta importancia en la relajación del músculo liso traqueobronquial ^(4, 10, 11); además de su falta de selectividad adecuada para las vías respiratorias ⁽³⁴⁾. Por lo tanto, es relevante desarrollar fármacos para uso inhalatorio, más selectivos para las vías respiratorias y que no presenten los efectos adversos sistémicos de los agonistas adrenérgicos β₂, como pudieran ser activadores específicos de los BK_{Ca} o los K_v.

Contribución de los autores:

Jorge Reyes-García: Análisis de datos, escritura del manuscrito original, recursos. Abril Carbajal-García: Metodología, experimentos de patch-clamp, análisis de datos. Brenda E. Valladares-Hernández: Metodología, experimentos de órganos aislados, análisis de datos. Edgar Flores-Soto: Metodología, experimentos de órganos aislados, análisis de datos. Verónica Díaz-Hernández: Metodología, inmunofluorescencia de los miocitos traqueales de cobayo, análisis de datos, revisión del manuscrito original, recursos. Luis M. Montaña: Conceptualización supervisión, escritura y revisión del manuscrito original, recursos.

Financiamiento:

Para la realización de esta investigación se recibió financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM (IN200522) correspondiente a L. M. Montaña, (IN209520) correspondiente a V. Díaz- Hernández, y (IA201322, IA203924) correspondiente a J. Reyes-García. Adicionalmente, L. M. Montaña recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México (CF-137725).

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

La figura número 3 de este manuscrito fue creada con BioRender.com.

Referencias

1. Sears MR, Lotvall J. Past, present and future- β_2 -adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med.* 2005;99(2):152-70.
2. O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J.* 2001;18(6):914-20.
3. Sitkauskienė B, Sakalauskas R, Malakauskas K, Lotvall J. Reversibility to a β_2 -agonist in COPD: relationship to atopy and neutrophil activation. *Respir Med.* 2003;97(6):591-8.
4. Carbajal-García A, Reyes-García J, Casas-Hernández MF, Flores-Soto E, Díaz-Hernández V, Solís-Chagoyán H, et al. Testosterone augments β_2 adrenergic receptor genomic transcription increasing salbutamol relaxation in airway smooth muscle. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;510:110801.
5. Birrell MA, Bonvini SJ, Wortley MA, Buckley J, Yew-Booth L, Maher SA, et al. The role of adenylyl cyclase isoform 6 in β -adrenoceptor signalling in murine airways. *Br J Pharmacol.* 2015;172(1):131-41.
6. Billington CK, Penn RB. Signaling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. *Respir Res.* 2003;4(1):2.
7. Schramm CM, Chuang ST, Grunstein MM. cAMP generation inhibits inositol 1,4,5-trisphosphate binding in rabbit tracheal smooth muscle. *Am J Physiol.* 1995;269(5 Pt 1):L715-9.
8. Yue C, Dodge KL, Weber G, Sanborn BM. Phosphorylation of serine 1105 by protein kinase A inhibits phospholipase C β_3 stimulation by G α_q . *J Biol Chem.* 1998;273(29):18023-7.
9. Wellman GC, Santana LF, Bonev AD, Nelson MT. Role of phospholamban in the modulation of arterial Ca²⁺ sparks and Ca²⁺-activated K⁺ channels by cAMP. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(3):C1029-37.
10. Montaña LM, Cruz-Valderrama JE, Figueroa A, Flores-Soto E, García-Hernández LM, Carbajal V, et al. Characterization of P2Y receptors mediating ATP induced relaxation in guinea pig airway smooth muscle: involvement of prostaglandins and K⁺ channels. *Pflugers Arch.* 2011;462(4):573-85.
11. Campos-Bedolla P, Vargas MH, Segura P, Carbajal V, Calixto E, Figueroa A, et al. Airway smooth muscle relaxation induced by 5-HT_{2A} receptors: role of Na⁺/K⁺-ATPase pump and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Life Sci.* 2008;83(11-12):438-46.
12. Kume H, Hall IP, Washabau RJ, Takagi K, Kotlikoff MJ. β -adrenergic agonists regulate K_{Ca} channels in airway smooth muscle by cAMP-dependent and -independent mechanisms. *J Clin Invest.* 1994;93(1):371-9.
13. Mason HS, Latten MJ, Godoy LD, Horowitz B, Kenyon JL. Modulation of K_v1.5 currents by protein kinase A, tyrosine kinase, and protein tyrosine phosphatase requires an intact cytoskeleton. *Mol Pharmacol.* 2002;61(2):285-93.
14. Kotlikoff MJ. Potassium channels in airway smooth muscle: a tale of two channels. *Pharmacol Ther.* 1993;58(1):1-12.
15. Imaizumi Y, Watanabe M. The effect of tetraethylammonium chloride on potassium permeability in the smooth muscle cell membrane of canine trachea. *J Physiol.* 1981;316:33-46.
16. Taylor CW. Regulation of IP₃ receptors by cyclic AMP. *Cell Calcium.* 2017;63:48-52.
17. Bai Y, Sanderson MJ. Airway smooth muscle relaxation results from a reduction in the frequency of Ca²⁺ oscillations induced by a cAMP-mediated inhibition of the IP₃ receptor. *Respir Res.* 2006;7:34.
18. Yang CM, Hsu MC, Tsao HL, Chiu CT, Ong R, Hsieh JT, et al. Effect of cAMP elevating agents on carbachol-induced phosphoinositide hydrolysis and calcium mobilization in cultured canine tracheal smooth muscle cells. *Cell Calcium.* 1996;19(3):243-54.
19. Hirshman CA, Zhu D, Panettieri RA, Emala CW. Actin depolymerization via the β -adrenoceptor in airway smooth muscle cells: a novel PKA-independent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(5):C1468-76.
20. Horman S, Morel N, Vertommen D, Hussain N, Neumann D, Beauloye C, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylates and desensitizes smooth muscle myosin light chain kinase. *J Biol Chem.*

- 2008;283(27):18505-12.
21. Sathish V, Thompson MA, Bailey JP, Pabelick CM, Prakash YS, Sieck GC. Effect of proinflammatory cytokines on regulation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ reuptake in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297(1):L26-34.
22. Xiong DJP, Martin JG, Lauzon AM. Airway smooth muscle function in asthma. *Front Physiol*. 2022;13:993406.
23. Wang ZW, Kotlikoff MI. Activation of K_{Ca} channels in airway smooth muscle cells by endogenous protein kinase A. *Am J Physiol*. 1996;271(1 Pt 1):L100-5.
24. Boyle JP, Tomasic M, Kotlikoff MI. Delayed rectifier potassium channels in canine and porcine airway smooth muscle cells. *J Physiol*. 1992;447:329-50.
25. Brueggemann LI, Cribbs LL, Schwartz J, Wang M, Kouta A, Byron KL. Mechanisms of PKA-Dependent Potentiation of K_v7.5 Channel Activity in Human Airway Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
26. Brueggemann LI, Haick JM, Neuburg S, Tate S, Randhawa D, Cribbs LL, et al. KCNQ (K_v7) potassium channel activators as bronchodilators: combination with a β_2 -adrenergic agonist enhances relaxation of rat airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(6):L476-86.
27. Miura M, Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub MH, Barnes PJ. Role of potassium channels in bronchodilator responses in human airways. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):132-6.
28. Reyes-García J, Díaz-Hernández V, Carbajal-García A, Casas-Hernández MF, Sommer B, Montaña LM. Theophylline-Induced Relaxation Is Enhanced after Testosterone Treatment via Increased K_v1.2 and K_v1.5 Protein Expression in Guinea Pig Tracheal Smooth Muscle. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):21.
29. Adda S, Fleischmann BK, Freedman BD, Yu M, Hay DW, Kotlikoff MI. Expression and function of voltage-dependent potassium channel genes in human airway smooth muscle. *J Biol Chem*. 1996;271(22):13239-43.
30. Allen SL, Boyle JP, Cortijo J, Foster RW, Morgan GP, Small RC. Electrical and mechanical effects of BRL34915 in guinea-pig isolated trachealis. *Br J Pharmacol*. 1986;89(2):395-405.
31. Black JL, Armour CL, Johnson PR, Alouan LA, Barnes PJ. The action of a potassium channel activator, BRL 38227 (Iemakalim), on human airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1384-9.
32. Williams AJ, Lee TH, Cochrane GM, Hopkirk A, Vyse T, Chiew F, et al. Attenuation of nocturnal asthma by cromakalim. *Lancet*. 1990;336(8711):334-6.
33. Kidney JC, Fuller RW, Worsdell YM, Lavender EA, Chung KF, Barnes PJ. Effect of an oral potassium channel activator, BRL 38227, on airway function and responsiveness in asthmatic patients: comparison with oral salbutamol. *Thorax*. 1993;48(2):130-3.
34. Pelaia G, Gallelli L, Vatrella A, Grembiale RD, Maselli R, De Sarro GB, et al. Potential role of potassium channel openers in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Life Sci*. 2002;70(9):977-90.

Actuales moléculas neuroprotectoras propuestas para el tratamiento de Evento Vascular Cerebral Isquémico

ML Miranda-Mosqueda¹, KL Flores-Fernández², LA Méndez-Cuesta¹, SY Ruíz-Oropeza¹, R Ventura-Martínez³, JA González-Barrios⁴ y C Gómez-Acevedo^{1**}

ISSN IMPRESO 2954-4327. <https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i2.2> Ciudad de México

Resumen

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un síndrome clínico de desarrollo rápido cuyas consecuencias conforman la primera causa de discapacidad en adultos y la tercera causa de muerte a nivel mundial, representan un gran campo de investigación debido a las pocas estrategias terapéuticas clínicas existentes para el tratamiento de sus secuelas. En la actualidad diversas moléculas han sido probadas con el objetivo de localizar un potencial neuroprotector cuya utilización sea trasladable y efectiva en el campo clínico, esta búsqueda ha abarcado además de fármacos utilizados en otras patologías, fitofármacos que han demostrado tener efectos positivos interactuando con la cascada isquémica desatada después de un EVC.

En esta revisión el objetivo fue recabar información acerca de algunas moléculas novedosas y de reportes recientes que representan un avance en el tratamiento de la EVC.

Palabras clave

neuroprotección, isquemia cerebral, fármacos, fitofármacos, tratamiento.

¹Laboratorio de Farmacología Conductual, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM; ² Residente de segundo año de Anestesiología en el Hospital General Regional No. 251 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Bosques de Metepec, 52148 Llano Grande, Estado de México; ³Laboratorio de Desarrollo de Medicamentos, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM; ⁴Jefe del Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ave. IPN No. 1669, Magdalena de las Salinas, GAM, C. P. 07760, CDMX.

******Autor de correspondencia: Facultad de Medicina, Edificio "D", primer piso, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México. goac@unam.mx

Introducción

La enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica, es un síndrome clínico de desarrollo rápido que produce alteraciones cerebrales relacionadas con el territorio vascular comprometido como consecuencia de una disminución en la perfusión sanguínea del tejido cerebral, cuya duración permite clasificar estos eventos como transitorios (cuando su duración no excede las 24 horas) o permanentes (cuando su duración se prolonga por más de 24 horas y produce consecuencias permanentes)^{1, 2}. Este tipo de EVC representa la segunda causa de muerte y es considerada como la primera causa de discapacidad neurológica en adultos mayores en todo el mundo. La EVC de tipo isquémico ocurre en el 80% de los casos y con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años, con una prevalencia del 60% en hombres^{3, 4, 5}. Datos epidemiológicos indican que 16,9 millones de personas sufren una EVC cada año, representando una incidencia global de 258 por cada 100.000 habitantes al año, con marcadas diferencias entre países con diferentes niveles de ingresos⁶ y se prevé que, de no existir intervenciones de prevención adecuadas para esta enfermedad, su incidencia se incrementará hasta el 44% para el año 2030⁵. En México no existen cifras epidemiológicas exactas, pero de acuerdo con el estudio BASID (Brain Attack Surveillance in Durango) la incidencia acumulada actual es de 232.2 por 100,000 habitantes; mientras que, la prevalencia entre las personas de más de 60 años es de 18.2 por cada 1,000 personas^{3, 7, 8}. En nuestro país se han identificado las tasas de prevalencia de factores de riesgo para EVC como, hipertensión (65%), diabetes (35%) y obesidad (51%), aunados al incremento en la frecuencia de los eventos isquémicos ante el envejecimiento de la población^{3, 7, 8, 9}. Existen tres etiologías principales para la EVC isquémica que incluyen hipoperfusión, embolia y trombosis, siendo ésta última la más común¹⁰. En México las principales causas son el cardioembolismo, la enfermedad de pequeños vasos y la aterosclerosis de grandes arterias, aunque en un 36% de los casos no puede determinarse su origen³. Las complicaciones neurológicas posteriores a un EVC incluyen discapacidad motora, demencia, depresión, fatiga y riesgo de hospitalización, generando un alto

costo económico para los sistemas de salud, ya que el 20% de los pacientes necesitarán atención médica y procedimientos de rehabilitación en los meses posteriores al accidente cerebral^{6, 10}.

Fisiopatología de la isquemia cerebral

La lesión cerebral, las alteraciones moleculares en neuronas, en la glía y los elementos vasculares de la microcirculación de la zona afectada, así como la extensión de la lesión provocadas por un evento isquémico, se desarrollan a partir de una compleja serie de eventos fisiopatológicos que evolucionan en el tiempo y el espacio. Estas alteraciones dependen del grado de disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) regional, de la duración del evento, de la cantidad y calidad de la circulación colateral existente, y de que se apliquen o no medidas terapéuticas dirigidas a proteger el tejido afectado^{11, 12, 13}. Cuando el FSC regional desciende hasta cifras inferiores a 10-15 ml/100 g/min el daño neuronal puede ser irreversible¹⁴ produciendo un fallo en las funciones membranales con pérdida de la homeostasia celular iónica y provocando la muerte neuronal después de 30 minutos; esta zona directamente afectada se denomina núcleo del infarto^{13, 11} (Fig.1); mientras que en la región que rodea esta zona, denominada penumbra isquémica, la reducción del flujo es menos dramática (FSC de 15 a 35 ml/100g/min) y la evolución a daño irreversible es menos rápida¹⁴. En esta zona de penumbra las neuronas se mantienen viables hasta que la producción de adenosín trifosfato (ATP) cae por debajo del 50% de los niveles normales, no obstante, la preservación de la integridad de las membranas y del metabolismo energético la hace potencialmente reversible de la isquemia, mostrando una relación temporal con el área focal de necrosis (en el núcleo del infarto), por lo que el daño de las células de esta zona es un fenómeno relativamente progresivo^{11, 14} (Fig 2). Considerando lo anterior, el concepto de penumbra ha tenido gran impacto clínico pues se asume como una zona potencialmente viable que puede ser rescatada de la necrosis¹⁴.

Núcleo isquémico

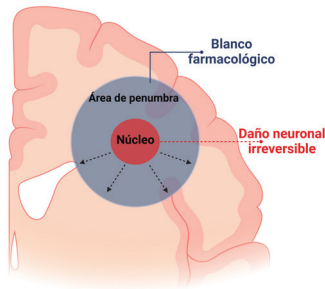


Figura 1. La imagen representa el núcleo isquémico con daños irreversibles rodeado del área de penumbra, ésta última con posibilidades de recuperación (creado con BioRender.com).

Cascada isquémica

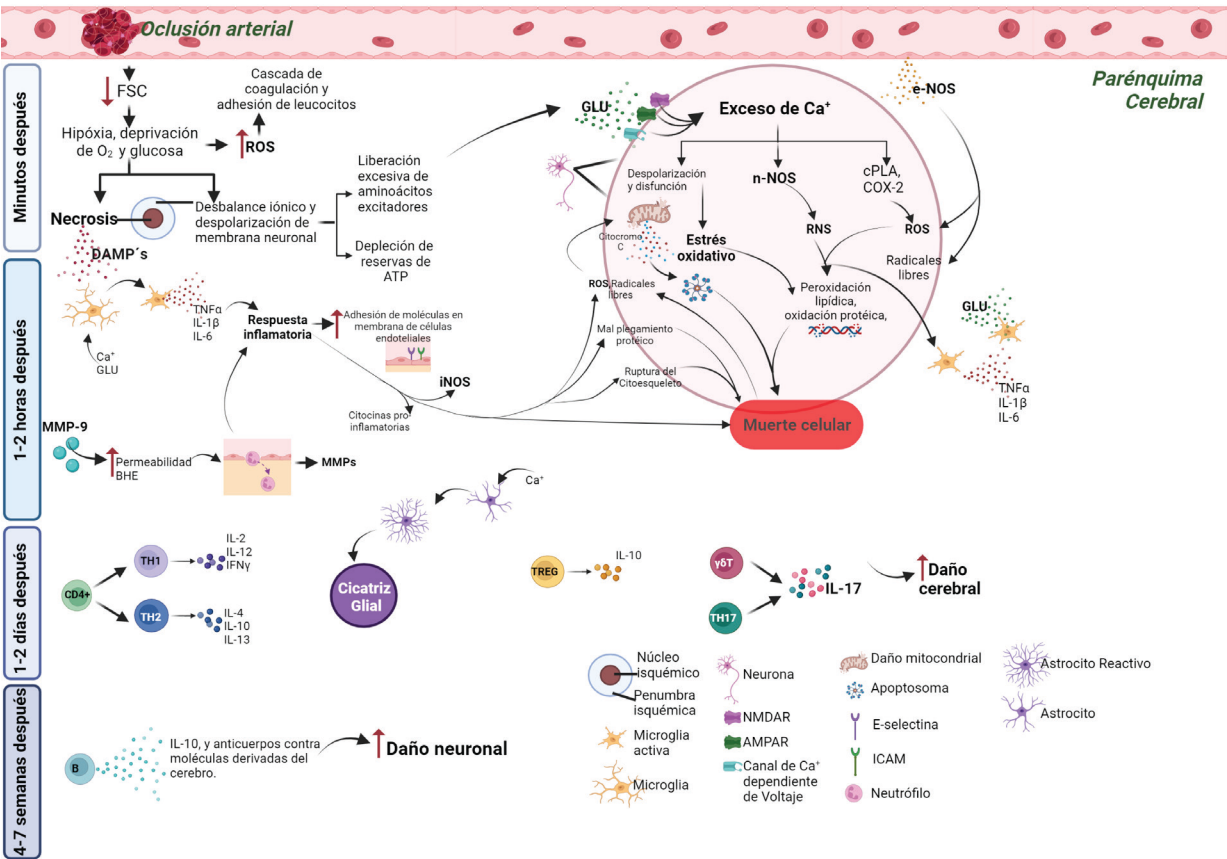


Figura 2. Se ilustran algunos de los eventos más relevantes de la cascada isquémica en función del curso temporal (creado con BioRender.com).

Una vez que se presenta la disminución del FSC, y con ello la reducción de oxígeno y glucosa en el tejido cerebral, se desencadena, en cuestión de minutos,¹⁵ una serie de eventos bioquímicos conocidos como cascada isquémica¹¹, (Fig.2), responsable de las alteraciones en los requerimientos de energía y disponibilidad de nutrientes en neuronas, glía y células endoteliales, presentándose además acidosis, estrés oxidativo, excitotoxicidad e inflamación causando finalmente la muerte de las células neuronales^{14, 16, 17}. Como consecuencia de la hipoperfusión mencionada, la despolarización anóxica y la reducción de la recaptación de glutamato ocasiona el aumento extracelular de la concentración de este neurotransmisor, conduciendo a la entrada de calcio (Ca^{2+}) neuronal por medio de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), e induciendo la liberación de las reservas de Ca^{2+} en neuronas y glía por medio de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), esta actividad iónica sumada al aumento de O_2^- (resultante de la reperfusión) tratando de sostener la viabilidad de neuronas isquémicas, provocará disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), así como un déficit de enzimas antioxidantes (tales como la superóxido dismutasa y la catalasa) lo que desencadenará apoptosis, fisión y fusión mitocondrial, mitofagia y deterioro del ADN (resultado de la peroxidación de lípidos) y se convertirá en uno de los detonantes de las respuestas inflamatorias y eventualmente daños macromoleculares y muerte celular por diversas vías, incluidas la necrosis y la apoptosis^{18, 19}.

Las neuronas comprometidas y muertas liberarán patrones moleculares asociados al peligro (DAMP) detonando la activación de la microglía y consecuentemente la liberación de quimiocinas y citocinas ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6) de las células gliales generando un entorno inflamatorio con leucocitos activados y aumento de expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales^{16, 17}. Una hora después del EVC la infiltración de neutrófilos al parénquima cerebral provocará el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) secretando metaloproteinasas de matriz (MMP) exacerbando el daño, en el cual, las células T juegan un papel perjudicial en la fase aguda

del accidente cerebrovascular. Posterior a los eventos mencionados, y en función del tiempo, se añaden al ambiente isquémico linfocitos B y T, éstos últimos llegan al cerebro horas después del evento y se agregan alrededor del borde de la región infartada. Particularmente se ha observado la presencia de células T CD8+ citotóxicas 3 horas después de ECV, y el reclutamiento de células T CD4+ dentro de las primeras 24 horas alcanzando su punto máximo a las 72 horas, así como la actividad de células inmunitarias periféricas, incluidas las células dendríticas mieloides, los monocitos/macrófagos y los neutrófilos, cuya actividad alcanza su punto máximo a los 3 días posteriores al evento y persiste hasta una semana después¹⁷. Adicionalmente, se ha reportado que las células T y Th17 aumentan la actividad de los neutrófilos produciendo IL-17, por su parte las células B producen anticuerpos contra las moléculas derivadas del cerebro, lo cual agrava el daño neuronal después de 4 a 7 semanas del inicio del ECV lo que posiblemente derive en algunas de las secuelas clínicas que se observan en estos pacientes como la demencia¹⁷.

El entendimiento de los eventos de la cascada isquémica ha permitido a diversos grupos de trabajo investigar un número importante de moléculas que podrían interferir en dichos eventos con el propósito de disminuir el daño causado por la EVC abordando diversas vías de acción.

En la presente revisión, presentamos una recopilación de la información disponible de algunos fármacos y fitofármacos considerados relevantes por su potencial efecto neuroprotector en el tratamiento de esta patología.

Fármacos neuroprotectores en modelos de evc

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Minociclina	Antibiótico del grupo de las tetraciclinas.	Efecto Antioxidante, antiapoptótico, y neurogénico mejorando la recuperación funcional y cognitiva después de la isquemia^{20, 21, 22, 23}. En estudios preclínicos se observa un aumento en los índices de sobrevida²⁰.	Regula la polarización de la microglía M1/M2 vía STAT1/STAT6: Inhibe fenotipo M1 y promueve el M2. Promueve la recuperación celular con la liberación de IL-10 y TGF- β Disminuye la liberación de TNF-α, IL-1β-e interferón^{20, 21, 22}. Reduce producción de COX-2, iNOS, MMPs. Inhibe NF-κB en microglía. Reduce proliferación de células T e inflamación²¹. Suprime la gliosis hasta 7 días después de perfusión²¹.	Estudios clínicos y preclínicos
Sulfato de magnesio	Pertenece a un grupo de medicamentos llamados laxantes osmóticos ²⁴ .	Promueve la recuperación de funciones neurológicas atribuida al aumento de magnesio y potasio después de 6 meses en la dieta de los pacientes con EVC ²⁵ .	Antagonista en la señalización de NMDA, limitando excitotoxicidad²⁶. Promueve menores tiempos de despolarización de membrana celular²⁷. Vasodilatador de arterias y arteriolas cerebrales. Actividad antiplaquetaria²⁷.	Estudios clínicos y preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Cerebrolisina	Es un fármaco neurotrófico, consiste en una mezcla de péptidos de bajo peso molecular y aminoácidos factores de crecimiento nervioso, neurotrófico derivado del cerebro, neurotrófico ciliar, encefalinas, orexina ^{28, 29} .	Parece mejorar los déficits neurológicos en las etapas agudas y en la fase de recuperación Favorece la recuperación motora: mejora en la espasticidad de las extremidades, fuerza y función global ^{29, 30} .	Protege neuronas de la excitotoxicidad y del estrés oxidativo. Regula respuesta inflamatoria. Regula sustratos, enzimas, receptores glutamatérgicos y gabaérgicos, transmisión colinérgica expresión de factores apoptóticos y autofágicos. Mejora la neurogénesis y restauración neuronal por medio del factor neurotrófico, y del gen Shh ^{28, 31} . Promueve reparación y protección de la neurovasculatura causado por la reperfusión luego de la administración de tPA, reduciendo y revirtiendo su permeabilidad. Evita el aumento de NF-κB ³² .	Estudios clínicos y preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Citicolina	Es un mononucleótido constituido por ribosa, citosina, pirofosfato y colina. Participa como intermediario en la síntesis de los fosfolípidos estructurales de las membranas celulares. El ciclo de la CDP-colina está integrado en diversas vías metabólicas y su interrupción puede afectar la distribución de diversos metabolitos lipídicos ³³ .	Ha sido propuesta como una molécula para el tratamiento de EVC incluso en el proceso de recuperación de los pacientes^{34, 35, 36}. Una de las ventajas de este fármaco se basa en su efecto prolongado y una eficacia considerable en las alteraciones bioquímicas desencadenadas tras la lesión isquémica^{34, 35}. Su uso en modelos animales ha demostrado una reducción importante del volumen del área de infarto, de los índices de déficit neurológicos³⁴, y ha contribuido a la recuperación de habilidades motoras y cognitivas, hallazgos que coinciden con los ensayos clínicos³⁵.	Promueve procesos neuroregenerativos (neuro y angiogénesis). Induce la absorción de radicales libres. Estabiliza membranas celulares. Aumenta la actividad antioxidante, la incorporación y el metabolismo de la glucosa. Estimula la recaptura de glutamato. Previene la degradación de fosfolípidos de colina y etanolamina durante la isquemia. Restaura la integridad de la BHE. Reduce los niveles de lactato. Funciona como donante de colina en la síntesis de acetilcolina^{34, 35}.	Estudios clínicos y preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Adenosina	Nucleósido endógeno de purina, está compuesto de una molécula de azúcar unida a una molécula del nucleótido adenina mediante un enlace ab-N9- glicosídico³⁷. Su papel ha sido ampliamente estudiado con agonistas de sus receptores A2B y entre sus aplicaciones clínicas destacan su empleo en la regulación de patologías como la taquicardia supraventricular y taquiarritmias^{38,39}.	En los eventos isquémicos la adenosina tiene un papel neuroprotector endógeno, sus receptores A2B están ampliamente distribuidos en neuronas, glía, células endoteliales, hematopoyéticas, linfocitos, y neutrófilos y dicha neuroprotección se basa en los efectos antiinflamatorios que ejerce inhibiendo la migración de células inflamatorias y de adhesión vascular ⁴⁰ .	Agonistas del receptor A2B inhiben la migración de células inflamatorias y la adhesión vascular. Reducen la infiltración de células sanguíneas a corteza y con ello evitan el daño tisular, la muerte neuronal, la activación de células gliales y la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias ⁴⁰ .	Estudios clínicos y preclínicos
Fingolimoides	Modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato Este fármaco es un análogo de la esfingosina-1, un fosfato endógeno. El fingolimod se obtiene de la fosforilación de FTY720 ⁴¹ .	Capacidad para atravesar la BHE e influir sobre los receptores S1PR ⁴¹ .	Reduce IL-23 en tejidos cerebrales de animales⁴². Reduce la neuroinflamación al influir en el tráfico de las células T CD4+, así como en la migración de linfocitos⁴³.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Dimetil fumarato	Producido de manera sintética, es un derivado del ácido fumárico. Profármaco perteneciente al grupo de esteres de ácido fumárico⁴⁴.	Efecto neuroprotector debido a su capacidad para reducir déficits neurológicos, área de infarto, edema cerebral y muerte celular ⁴⁴ .	Disminuye el estrés oxidativo. Aumento en la activación de la vía NRF2/ARE. Disminuye la neuroinflamación. Suprime la vía NFkappa-B. Disminuye el nivel de Hierro. Aumenta la expresión de FTH1⁴⁵. Preserva los patrones neuronales en la corteza. Previene el edema y muerte neuronal.	Estudios preclínicos. Fármaco aprobado para el Tratamiento de Esclerosis Múltiple

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Pioglitazona	Fármaco de la familia de las tiazolidinedionas. Es un antagonista del PPAR-γ ⁴⁶ .	Fármaco con propiedades sensibilizantes a la insulina y antiinflamatorias. Promueve el catabolismo de los ácidos grasos. Mediante la liberación endotelial de óxido nítrico, promueve efectos vasodilatadores que permiten reducir la presión arterial⁴⁶.	Reduce el riesgo de isquemia cerebral aguda en pacientes con Diabetes Mellitus. Debido a la relación de PPAR-γ con las células endoteliales, la pioglitazona es capaz de tener efecto antiteratogénico en la pared arterial. Promueve la regeneración neuronal⁴⁷. Inhibe la cascada apoptótica, así como la expresión de caspasa 3. Promueve la activación sostenida de Akt, aumentando la supervivencia neuronal. Activa el sistema Nrf2/ARE, capaz de codificar enzimas antioxidantes, previniendo de esta forma, la muerte por estrés oxidativo⁴⁸.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Medicamento aprobado para el uso en pacientes con diabetes tipo II.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Metformina	Creado de manera sintética, este es un fármaco que procede de la Galega officinalis Fármaco hipoglucemiante utilizado en el tratamiento de Diabetes Mellitus	Regula las señalizaciones de muerte y supervivencia en neuronas primarias. Posee efectos antioxidantes dependientes de AMPK. Provoca mejoras en la sensibilización de la insulina y el metabolismo de los lípidos⁴⁹.	Regula negativamente a AMPK y pAMPK en la fase aguda de la isquemia. Activa a LC3 y Beclin-1. Reduce la apoptosis en el tejido cerebral. Disminuye el área de infarto⁵⁰. En estudios in vitro, la metformina fue capaz de aumentar los niveles de interleucina-10 a través de la activación de la microglía y aumento de los niveles de AMPK. Mejora la angiogénesis y neurogénesis⁴⁹. Capacidad para reducir NF-κB y la ICAM-1. Reduce la neuroinflamación ocasionada por TNF-α .Reduce BAX en la corteza e hipocampo. Reduce los niveles de Caspasa-3. Aumenta los niveles de BCL-2. Aumenta los niveles de SOD y GSH, disminuyendo el estrés oxidativo. En el hipocampo, promueve la producción y diferenciación de neuroblastos. Participa en la vía PI3K/Akt1/ JNK3/C-Jun, en el hipocampo⁵¹.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Medicamento aprobado para el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo II.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Sulfonilureas	Son derivados de un núcleo sulfonilureico⁵². Fármacos pertenecientes a los hipoglicemiantes orales⁵².	Regulan el transporte de iones y moléculas a través de la membrana lipídica⁵³.	Disminuye los déficits neurológicos. Reduce el volumen de infarto, entre el segundo y séptimo mes. Inhibe las vías de SUR1-TRPM4, haciendo posible la disminución del edema cerebral. Conserva la integridad de la BHE, al reducir la expresión de MMP-9. En las células endoteliales, reduce la pérdida de ZO-1 y ocludina. En estudios con ratas mostró reducción de los niveles de TNF-α, prostaglandina E2, así como aumento de citocinas antiinflamatorias. En humanos, el RP-1127 ha mostrado una disminución del edema cerebral y conservación de la estabilidad de la BHE⁵³. En ratones, la administración AMS-17, fue capaz de reducir la neuroinflamación debido a la reducción de la activación de la microglía mediada por LPS⁵⁴.	Estudios clínicos preliminares y preclínicos.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Gilbenclamida	Fármaco que se sintetiza a través de un núcleo sulfonilureico⁵². Fármaco parte de las sulfonilureas.	Capaz de inhibir el Sur1-Trpm4⁵⁵. Produce efectos vasodilatadores, sin afectar el tono vascular basal Capacidad para penetrar la BHE⁵⁶.	Debido a su capacidad para inhibir Sur1-Trpm4, tiene efectos inhibitorios sobre la muerte celular, y un aumento en la neurogénesis⁵⁵. La regulación de dicho receptor también trae como consecuencia la reducción del edema citotóxico⁵⁶. Activa el receptor KA lo que produce la salida de K⁺ y genera hiperpolarización. Provoca efectos vasodilatadores y disminución de la actividad neuronal⁵⁷. Aumenta la estabilidad de la BHE al inhibir la MMP-9⁵⁶. Impide la producción de NFkappa-B reduciendo la neuroinflamación. Suprime la producción de NOX2 e iNOS, disminuyendo la muerte por estrés oxidativo. Además, inhibe NLRP3, disminuyendo el estrés oxidativo y la activación neurotóxica microglial M1⁵⁷.	Estudios Clínicos y Preclínicos. Fármaco utilizado como hipoglucemiante oral.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Litio	Catión monovalente utilizado como tratamiento para trastornos del estado de ánimo.	Promueve la señalización de Wnt/- β catenina con efecto sobre el endotelio cerebral⁵⁸. Inhibe GSK3 β, lo que sugiere que juega un papel en la conformación subcelular de las uniones estrechas. Provoca la acumulación de β -catenina en el citoplasma⁵⁹. Disminuye la actividad del receptor NMDA y por lo tanto, tiene influencia sobre la neurotoxicidad.	Induce neurogénesis. Disminuye la inflamación. Resguarda la integridad de la vasculatura cerebral, a través del mantenimiento de las células endoteliales⁵⁵, y de la autofagia⁵⁶. Debido a su interacción colinérgica, posee propiedades vasorelajantes en los vasos dependientes del endotelio⁵⁷. Preserva la estabilidad de la BHE por medio del aumento de los niveles de claudina-1 y claudina-3, y la reducción de la cadena de miosina⁵⁶. Promueve la activación de la vía Wnt/ β -catenina, así como la inhibición de las MMP-9 a través de la vía MAPK/ERK-1/2⁵⁷. Reduce los niveles de ROS⁵⁶. Contribuye a la disminución de déficits neurológicos⁵⁶. Activa la vía PI3K/ Akt para promover la supervivencia y proliferación celular, y reduce la apoptosis debido a la inhibición de GSK-3⁵⁷.	Estudios Preclínicos. Fármaco aprobado como tratamiento de los trastornos del ánimo

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Natalizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado. Fármaco inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión.	Bloquea la integrina $\alpha 4-\beta$ - (VLA-4) de los leucocitos Su eficacia es dependiente del tamaño y ubicación de la lesión.	Parece tener una acción retardada en el bloqueo de la infiltración de células T en el cerebro⁵⁸. Impide la adhesión de células T a las células endoteliales. En modelos animales con daño permanente, evita que se infiltren linfocitos y neutrófilos al parénquima cerebral⁵⁹. Reduce la neuroinflamación⁴³. Impide que las células inmunes se infiltren en el tejido inflamado⁴³. En modelos animales, disminuye la incidencia de infecciones bacterianas, al prevenir la producción de mediadores inflamatorios neurotóxicos⁶⁰. Reduce el volumen de infarto y permite la recuperación⁴³.	Ensayos clínicos y preclínicos. Fármaco aprobado para el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

Fitofármacos neuroprotectores en modelos de evc

Muchos de los problemas que existen en el desarrollo de medicamentos o tratamientos útiles para la isquemia cerebral se deben a las limitaciones inherentes al uso de modelos en animales ya que, en la mayoría de los casos, es difícil trasladar los efectos benéficos observados en la investigación básica a su uso clínico^{64, 65}. Considerando lo anterior, la búsqueda de tratamientos cuyos efectos secundarios sean los mínimos posibles ha permitido explorar sustancias derivadas de productos naturales (fitofármacos) con la capacidad de proteger el tejido cerebral del daño inducido por las enfermedades vasculares^{66, 67}.

De manera general se define a los fitofármacos como productos derivados de plantas medicinales que han demostrado tener efectos benéficos en el tratamiento de enfermedades y, aunque históricamente se han usado en forma de extractos o aceites, hoy en día es necesario aislar y conocer la estructura química específica de la sustancia activa de la planta responsable del efecto farmacológico⁶⁸.

En esta sección presentaremos las evidencias de algunos de los fitofármacos que han mostrado un potencial efecto en el tratamiento de la isquemia cerebral.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Apocinina	Componente de la hierba medicinal del Himalaya Picrorhiza kurroa es un inhibidor de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH)-oxidasa, productora de superóxido ⁶⁹ .	Se han descrito sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios en una variedad de modelos in vitro e in vivo⁷⁰. La apocinina atenuó el vasoespasmo y redujo los déficits neurológicos después de una hemorragia subaracnoidea experimental en ratas. Contribuye en la mejora funcional y disminución del daño cerebral. Muestra efectos profilácticos positivos con la administración de dosis bajas⁶⁹.	Inhibe la NADPH oxidasa la cual tiene un papel importante en la inflamación. Disminuye la producción de EROS ^{69, 71} .	

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Isofuranodieno (IFD)	Componente principal del apio silvestre <i>Smyrniololus</i> L., Apiaceae ⁷² .	Se demostró su papel protector como pretratamiento contra el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria en un modelo animal de accidente cerebrovascular isquémico. Se le han atribuido propiedades neurocitogénicas, antiinflamatorias, anticancerígenas, analgésicas, hepatoprotectivas, etc^{72, 73}.	Reduce significativamente los niveles de las citocinas inflamatorias IL-1beta y TNF-α, la expresión de PNF-kappaB NF-kappaB y el indicador de peroxidación lipídica MDA, en un modelo animal de accidente cerebrovascular isquémico. Facilita una rápida recuperación, y mejores puntajes en pruebas conductuales y de signos neurológicos^{72, 73}.	

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Ginseng	El ginseng es una planta que se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento de diversas enfermedades en Asia; principalmente en China, Japón y Corea. Aunque existen más de 13 especies de esta planta, dos son las más utilizadas, el Ginseng coreano o rojo (Panax ginseng) y el ginseng americano (Panax quinquefolius) ⁷⁵ .	En ratas, la administración de extracto de ginseng rojo vía oral mejora el aprendizaje y la memoria en pruebas conductuales, sugiriendo un efecto protector en hipocampo al daño inducido por isquemia transitoria global ⁷⁶ . El uso de ginsenósidos Rh2 y el componente K, (sustancias activas del ginseng) reducen el área de daño en tejido cerebral ocasionado por isquemia transitoria en ratas ⁷⁷ . El ginsenósido Rd, revierte el deterioro tisular en el cerebro y reduce el déficit neurológico y somatosensorial, además de reducir la disfunción mitocondrial, la concentración de radicales libres, y los niveles de tau fosforilada, e inhibe la vía apoptótica en un modelo de EVC transitorio ^{78, 79} . Incrementa el proceso neurogénico hipocampal a nivel de la proliferación, diferenciación y maduración neuronal ⁸⁰ en modelos de isquemia cerebral focal transitoria en ratas. El 20(R)-ginsenósido Rg (3) disminuye el daño neurológico en ratas con isquemia transitoria y atenúa la apoptosis en la prueba de TUNEL ⁸¹ . En combinación con otros fitofármacos muestra propiedades antiinflamatorias y una disminución en las alteraciones motoras-sensoriales y cognitivas en un modelo de EVC transitorio en gerbos ⁸² y ratas ⁸³ .	Acción antioxidante ⁸⁴ . Reduce el daño mitocondrial manteniendo su permeabilidad. Disminuye la apoptosis impidiendo la liberación del citocromo C y del factor inductor de apoptosis ⁷⁸ . Suprime la expresión de mRNA de caspasa 3 y calpaína 1 ⁸¹ . El ginsenósido Rd disminuye la formación de proteína tau fosforilada por la inhibición de la vía GSK-3 y la posible activación de la vía PI3K/AKT80 (fig.3).	Estudios preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Epigallocatequina 3-galato	El té verde es una bebida proveniente de las hojas de <i>Camellia sinensis</i> , la cual contiene una gran cantidad de sustancias activas entre las que destacan las catequinas y en especial la epigallocatequina 3-galato (EGCG), una de las más abundantes en esta planta ⁸⁵ . La EGCG ha sido utilizada en el tratamiento de diferentes enfermedades neurológicas, incluyendo la EVC ⁸⁶ .	Estudios preclínicos han demostrado que el EGCG reduce la muerte de neuronas piramidales en la región CA1 del hipocampo de gerbos y en las regiones CA1 y CA2 del hipocampo en ratones en modelos de isquemia global y focal transitoria, respectivamente ^{87, 88, 89} . Capacidad para disminuir los marcadores de estrés oxidante ⁹⁰ el volumen del infarto ⁹¹ , el daño sensorial-motor ⁹² y el déficit neurológico ⁹³ , e incluso la respuesta inflamatoria ⁹⁴ en ratas con isquemia focal transitoria.	Los mecanismos responsables del efecto neuroprotector del EGCG se atribuyen a su capacidad como antioxidante ⁹⁵ . Disminuyen la peroxidación lipídica y estabilizan los niveles de glutatión en el cerebro de roedores. Inhibe las MMP's por lo que protege la matriz celular en modelos animales de isquemia transitoria ^{87, 90} . Se ha sugerido su papel inhibidor sobre la actividad de la calpaína, una endopeptidasa dependiente de calcio capaz de ocasionar muerte neuronal en isquemia, permitiendo la activación de la vía MEK/ERK y posterior activación de CREB ⁹³ favoreciendo la sobrevivencia neuronal. Existe evidencia de su actividad antiinflamatoria por la inhibición de la vía NF-KappaB, lo que permite la disminución de la expresión de COX-2, iNOS y citocinas proinflamatorias y ⁹⁴ . Aunque es poco frecuente, se ha observado que la administración de una dosis repetida superior a 50mg/kg de EGCG induce un 50% de aumento en la incidencia de hemorragia intracraneal en ratas ⁹¹ (fig.3)	Estudios preclínicos

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Curcumina	La curcumina, también llamada 1,7-bis(4-hiroxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, es una molécula extraída de la planta cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>) y es usado como sustancia terapéutica en Asia ⁹⁶ (Fig.3)	La curcumina es capaz de disminuir la muerte neuronal y la activación microglial en la región CA1 del hipocampo. Disminuye la concentración de radicales libres y la lipoperoxidación, la disfunción mitocondrial, e inhibe la activación de las vías apoptóticas. Disminuye la actividad de citocinas pro-inflamatorias e induce mecanismos antioxidantes; tanto en gerbos con isquemia global transitoria ⁹⁷ como en ratas con isquemia global ^{98, 78} o focal transitoria ^{99, 100, 101, 102, 103, 104, 105} .	Los mecanismos mejor caracterizados de la curcumina son como antioxidante, debido a que puede atrapar radicales libres y disminuir el estrés oxidativo; sin embargo, se ha sugerido que también podría incrementar los niveles de la proteína antiapoptótica Bcl-2 ^{101, 105} , disminuyendo así la activación de caspasa-3 ^{97, 106, 100, 101} . La curcumina es capaz de regular la actividad de la enzima quinona reductasa, usada para desintoxicar a la célula de nitratos, por la vía de PI3K/AKT; y que esta última podría inducir la activación y translocación al núcleo del factor de transcripción Nrf2, lo que le permitiría potenciar la respuesta antioxidante de la célula ¹⁰⁴ . Activa las vías JAK2/STAT3 ¹⁰² , lo cual ha demostrado favorecer la sobrevivencia de neuronas. Adicionalmente se ha observado que aumenta la expresión de SIRT1, la cual inhibe a p53 acetilada y reduce la expresión de la proteína apoptótica BAX ¹⁰⁵ . Una vía inducida por curcumina en un modelo de EVC transitoria es Prdx6/SP1, lo cual sugiere que podría aumentar su actividad como antioxidante ¹⁰³ .	Estudios preclínicos, usado en medicina tradicional.

Fármaco	Uso clínico/ definición	Principales hallazgos	Interacciones con la cascada isquémica	Fase
Reína (1.8-dihi- droxi-3-	Se trata de una antraquinona que se encuentra en altas concentraciones en el ruibarbo, del cual se consume el tallo.	Mejora significativamente la NFS y disminuye el área de infarto Reduce significativamente el contenido de MDA y aumenta significativamente la actividad de SOD, GSH-Px y CAT Disminuye la expresión de BAX y mejora la expresión de Bcl-2 Reduce significativamente los niveles de expresión de ARNm de caspasa-9 y caspasa-3 ¹⁰⁷ .	Se sugiere que la reína exhibe efectos protectores durante la lesión por isquemia/reperfusión cerebral y su mecanismo de acción subyacente puede implicar la inhibición del estrés oxidativo y la apoptosis.	
Reína (1.8-dihi- droxi-3-	Agente antioxidante. Es derivado del metabolismo energético del ácido octanoico.	Disminuye la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres Estimula la reconstrucción de los niveles de antioxidantes endógenos Aumenta la biogénesis mitocondrial Inhibe la vía TLR4/MyD88/NFB disminuyendo la neuroinflamación Promueve la vía PI3K/Akt, así como la recaptación de glucosa en ratones ¹⁰⁸ . Reduce los niveles séricos de TNF- α lo que a su vez aumenta la función neurológica y mejora la interrupción de la BHE ¹⁰⁹ .	Se ha reportado que el a-LA tiene la capacidad de reducir el tamaño del infarto, el daño oxidativo y el edema cerebral ¹⁰⁸ , ¹¹⁰ , dichos efectos se atribuyen a su capacidad antiinflamatoria y antioxidante.	

Vías de señalización de algunos fitofármacos como tratamientos en EVC isquémico.

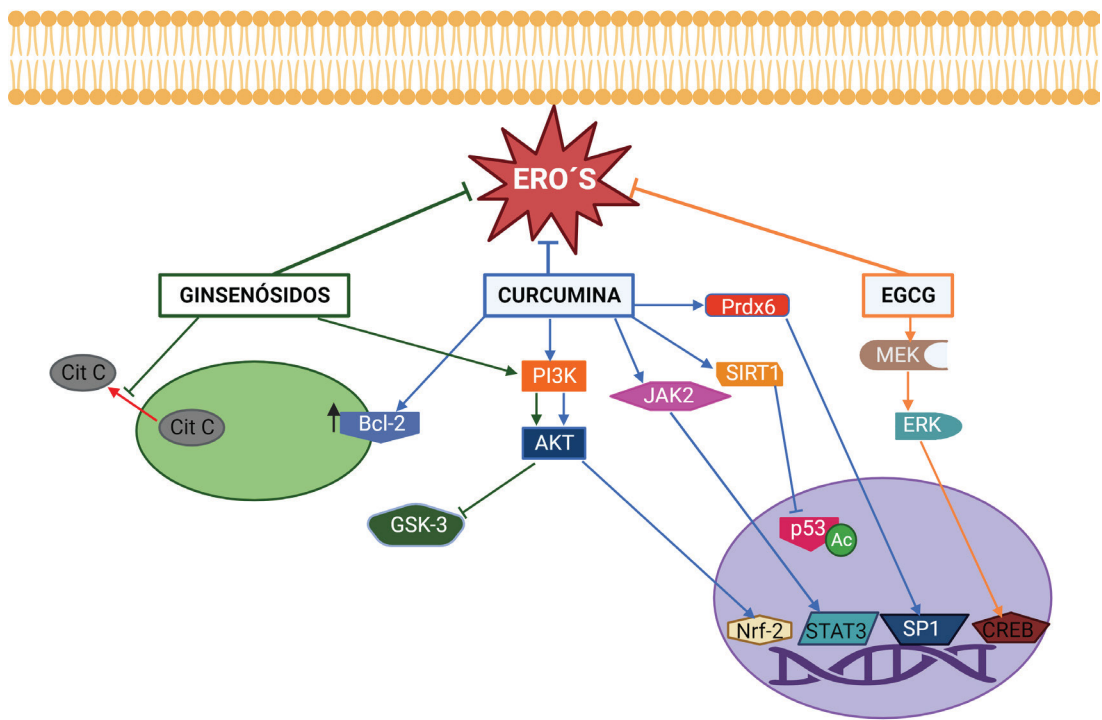


Figura 3. Como se puede apreciar, estas sustancias comparten la capacidad de estabilizar ERO's y ser considerados buenos antioxidantes. Adicionalmente, se ha demostrado que son capaces de estimular la activación de factores de transcripción, con excepción de los ginsenósidos, que favorecen la sobrevivencia neuronal. Vías reportadas de los ginsenósidos (—). Vías reportadas en la curcumina (—). Vías reportadas de la EGCG (—).

Conclusiones:

La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para tratar enfermedades como la isquemia cerebral, nos ha permitido desarrollar fármacos que pudieran ser útiles para garantizar una mejor calidad de vida para el paciente en recuperación.

Sin embargo, la traslación de las investigaciones básicas a la clínica, han limitado este número de tratamientos disponibles. Esto nos ha llevado a investigar las propiedades terapéuticas de los fitofármacos, que además de demostrar seguridad farmacológica como tratamientos en otras patologías o afectaciones; han también manifestado su utilidad como neuroprotectores en diferentes alteraciones cerebrales y en la prevención de estas.

Aún queda mucho trabajo por hacer para validar el uso de las moléculas identificadas como neuroprotectoras, sin embargo, el contexto mundial con el incremento de las patologías que involucran procesos inflamatorios y de neurodegeneración entre los cuales se encuentra al EVC como tercera causa de muerte en países industrializados, hacen muy importante la labor de seguir investigando.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Arauz Antonio y Ruiz Franco Angélica. «Enfermedad vascular cerebral». En: Revista de la Facultad de Medicina UNAM 55.3 (2012), págs. 11-21.
2. Joshi Kengne Rohina, Kegne Andre Pascal, Hersch Fred, Weber Mary Beth, McGuire Helen y Patel Anushka. «Innovations in Community-Based Health Care for Cardiometabolic and Respiratory Diseases». En: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 5): Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. The World Bank, nov. de 2018, págs. 305-325. DOI: 10.1596/978-1-4648-0518-9_ch17. URL: https://doi.org/10.1596/5C%2F978-1-4648-0518-9_ch17.
3. Choreño Parra José Alberto, Carnalla Cortés Martha y Guadarrama Ortiz Parménides. «Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto». En: Medicina interna de México 35.1 (2019), págs. 61-79.
4. Mansfield A, Inness EL, Mcilroy WE. Stroke. Handb Clin Neurol. 2018; 159:205-228. doi: 10.1016/B978-0-444-63916-5.00013-6.
5. Strong Kathleen, Mathers Colin y Bonita Ruth. «Preventing stroke: saving lives around the world». En: The Lancet Neurology 6.2 (feb. de 2007), págs. 182-187. DOI: 10.1016/s1474-4422(07) 70031- 5. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fs1474-4422%2807%2970031-5>.
6. Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. Rev Neurol 2016; 172(1):59-68 doi: 10.1016/j.neurol.2015.07.013
7. Márquez Romero Juan, Arauz Antonio, Gónzora Rivera Fernando, Barinagarrementeria Fernando y Cantú Carlos. «The burden of stroke in México». En: (2015).
8. Cantú Brito Carlos, Ruiz Sandoval José, Chiquete Erwin, Arauz Antonio, León Jiménez Carolina, Murillo Bonilla Luis, Villarreal Careaga Jorge, Barinagarrementeria Fernando, Fernández José Antonio, Torres Bertha y col. «Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC». En: Revista mexicana de neurociencia 12.5 (2011), págs. 224-234.
9. León Jiménez, Ruiz Sandoval, Chiquete, Vega Arroyo, Arauz, Murillo Bonilla, Ochoa Guzmán, Carrillo Loza, Ramos Moreno, Barinagarrementeria y Cantú Brito C.. «Tiempo de llegada hospitalaria y pronóstico funcional después de un infarto cerebral: resultados del estudio PREMIER». En: Neurología 29.4 (mayo de 2014), págs. 200-209. DOI: 10 . 1016 / j . nrl . 2013 . 05 . 003. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fj.nrl.2013.05.003>.
10. Ojaghihaghighi Seyedhossein, Shams Vahdati Samad, Mikaeilpour Akram y Ramouz Ali. «Comparison of neurological clinical manifestation in patients with hemorrhagic and ischemic stroke». En: World Journal of Emergency Medicine 8.1 (2017), pág. 34. DOI: 10.5847/wjem.j.1920- 8642. 2017.01.006. URL: <https://doi.org/10.5847%5C%2Fwjem.j.1920-8642.2017.01.006>.
11. Alcaraz Moreno N. Enfermedad cerebrovascular y reflejo de parpadeo como modelo de diagnóstico electrofisiológico temprano. Tesis de posgrado, Maestría en Ciencias Médicas, Universidad de Colima agosto de 2002.
12. Dirnagl Ulrich, Iadecola Costantino y Moskowitz Michael. «Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view». En: Trends in Neurosciences 22.9 (sep. de 1999), págs. 391-397. DOI: 10 . 1016 / s0166-2236(99)01401-0. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fs0166-2236%5C%2899%5C%2901401-0>.
13. Leciñana A. Fisiopatología de la Isquemia cerebral. En Guía Neurológica 8: Enfermedad Cerebrovascular. 2011;1(8):5-17.
14. Arauz Antonio, Murillo Luis Manuel y Bonnin Eduardo. «Neuroprotección en isquemia cerebral aguda. Estado actual e importancia clínica de la cascada isquémica.» En: Revista Ecuatoriana de Neurología 22.9 (2002), págs. 53-59.
15. Mayo Clinic. Mayo clinic. URL: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stroke/basics/definition/con.20042884> (visitado 20-10-2021).
16. Campbell Bruce, De Silva Deidre, Macleod Malcolm, Coutts Shelagh. Schwamm Lee, Davis Stephen y Donnan Geoffrey. «Ischemic stroke». En: Nature Reviews Disease Primers

- 5.1 (2019), págs. 1-22.
17. Jian Zhihong, Liu Rui, Zhu Xiqun, Smerin Daniel, Zhong Yi, Gu Lijuan, Fang Weirong y Xiong Xiaoxing. «The involvement and therapy target of immune cells after ischemic stroke». En: *Frontiers in immunology* 10 (2019), pág. 2167.
18. Yang Jenq Lin, Mukda Sujira y Chen Shang Der. «Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke». En: *Redox biology* 16 (2018), págs. 263-275.
19. Farajdokht Fereshteh, Farhoudi Mehdi, Majdi Alireza, Zamanlu Masumeh, Sadigh Eteghad Saeed, Vahedi Shabnam y Mahmoudi Javad. «Testosterone may hold therapeutic promise for the treatment of ischemic stroke in aging: a closer look at laboratory findings». En: *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 9.1 (2019), pág. 48.
20. Yunnan Lu, Mingming Zhou, Yun Li, Yan Li, Ye Hua y Yi Fan. «Minocycline promotes functional recovery in ischemic stroke by modulating microglia polarization through STAT1/STAT6 pathways». En: *Biochemical Pharmacology* 186 (2021), pág. 114464.
21. Naderi Yazdan, Panahi Yunes, Barreto George y Sahebkar Amirhosein. «Neuroprotective effects of minocycline on focal cerebral ischemia injury: a systematic review». En: *Neural regeneration research* 15.5 (2020), pág. 773.
22. Yew Wai Ping, Djukic Natalia, Jayaseelan Jaya, Walker Frederick, Roos Karl, Chataway Timothy, Muyderman Hakan y Sims Neil R. «Early treatment with minocycline following stroke in rats improves functional recovery and differentially modifies responses of peri-infarct microglia and astrocytes». En: *Journal of neuroinflammation* 16.1 (2019), págs. 1-19.
23. Yamasaki Tomoteru, Hatori Akiko, Zhang Yiding, Mori Wakana, Kurihara Yusuke, Ogawa Masanao, Wakizaka Hidekatsu, Rong Jian, Wang Lu, Liang Steven y col. «Neuroprotective effects of minocycline and KML29, a potent inhibitor of monoacylglycerol lipase, in an experimental stroke model: a small-animal positron emission tomography study». En: *Theranostics* 11.19 (2021), pág. 9492.
24. Sociedad Americana de Farmacéuticos Institucionales. Información sobre medicamentos para el paciente. Retrieved from Sulfato de magnesio, sulfato de potasio y sulfato de sodio. URL: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/medmaster/a604025-es.html> (visitado 20-10-2021).
25. Chelluboina Bharath y Vemuganti Raghu. «Therapeutic potential of nutraceuticals to protect brain after stroke». En: *Neurochemistry International* 142 (2021), pág. 104908.
26. Chamorro Ángel, Lo Eng H, Renú Arturo, van Leyen Klaus y Lyden Patrick. «The future of neuroprotection in stroke». En: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 92.2 (2021), págs. 129-135.
27. Nishida Sho, Kawauchi Satoko, Toyooka Terushige, Kumagai Kosuke, Takeuchi Satoru, Sato Shunichi, Kondo Akihide, Wada Kojiro y Mori Kentaro. «Local Application of Magnesium Sulfate Solution Suppressed Cortical Spreading Ischemia and Reduced Brain Damage in a Rat Subarachnoid Hemorrhage-Mimicking Model». En: *World Neurosurgery* 155 (2021), e704-e715.
28. Fiani Brian, Covarrubias Claudia, Wong Amelia, Doan Thao, Reardon Taylor, Nikolaidis Daniel y Sarno Erika. «Cerebrolysin for stroke, neurodegeneration, and traumatic brain injury: Review of the literature and outcomes». En: *Neurological Sciences* 42.4 (2021), págs. 1345-1353.
29. Mureșanu Dafin F, Livinț Popa Livia, Chira Diana, Dăbală Victor, Hapca Elian, Vlad Irina, Văcăraș Vitalie, Popescu Bogdan Ovidiu, Cherecheș Răzvan, Strilciuc Ștefan y otros. «Role and Impact of Cerebrolysin for Ischemic Stroke Care». En: *Journal of Clinical Medicine* 11.5 (2022), pág. 1273.
30. Chang Won Hyuk, Lee Jungsoo, Shin Yong-Il, Ko Myoung-Hwan, Kim Deog Young, Sohn Min Kyun, Kim Jinuk y Kim Yun-Hee. «Cerebrolysin combined with rehabilitation enhances motor recovery and prevents neural network degeneration in ischemic stroke patients with severe motor deficits». En: *Journal of Personalized Medicine* 11.6 (2021), pág. 545.
31. Borisevich Alexander y Veremeyuk Konstantin. «Use of Cerebrolysin in combination with highdose aspirin antithrombotic treatment of ischemic stroke: A case report». En: *Clinical Case Reports* 9.9 (2021), e04863.
32. Teng Hua, Li Chao, Zhang Yi, Lu Mei, Chopp

- Michael, Zhang Zheng Gang, Melcher Mourgas Melanie y Fleckenstein Burkhard. «Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability». En: *Neuroreport* 32.5 (2021), págs. 359-366.
33. Secades Julio. «Citicolina: revisión farmacológica y clínica, actualización 2016». En: *Revista de Neurología* 63.Suplemento 3 (2016).
34. Mankivska, Chaika y Skibo. «Effects of Citicoline on Structural/Functional Consequences of Focal Ischemia of the Rat Brain». En: *Neurophysiology* 53.2 (2022), págs. 78-87.
35. Sadriddin Sayfullaevich Pulatov. «REVIEW OF CITICOLINE APPLICATION IN THE COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE». En: *Frontline Medical Sciences and Pharmaceutical Journal* 2.03 (2022), págs. 41-50.
36. Secades Julio. «Role of Citicoline in the management of traumatic brain injury». En: *Pharmaceuticals* 14.5 (2021), pág. 410.
37. Carús Cadavieco Marta, Andrés Isabel de y col. «Adenosina y control homeostático del sueño: Acciones en estructuras diana de los circuitos de vigilia y sueño». En: *Revista de Neurología* (2012).
38. Camm A John y Garratt Clifford J. «Adenosine and supraventricular tachycardia». En: *New England Journal of Medicine* 325.23 (1991), págs. 1621-1629.
39. DiMarco John, Sellers Duncan, Lerman Bruce, Greenberg Mark, Berne Robert y Belardinelli Luiz. «Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias». En: *Journal of the American College of Cardiology* 6.2 (1985), págs. 417-425.
40. Dettori Ilaria, Gaviano Lisa, Ugolini Filippo, Lana Daniele, Bulli Irene, Magni Giada, Rossi Francesca, Giovannini Maria Grazia y Pedata Felicita. «Protective effect of adenosine A2B receptor agonist, BAY60-6583, against transient focal brain ischemia in rat». En: *Frontiers in Pharmacology* 11 (2021), pág. 1639.
41. Mirzaei Mehdi, Abyadeh Morteza, Turner Anita, Wall Roshana Vander, Chick Joel, Paulo Joao, Gupta Veer, Basavarajappa Devaraj, Chitranshi Nitin, Mirshahvaladi Seyed Shahab Oddin y col. «Fingolimod effects on the brain are mediated through biochemical modulation of bioenergetics, autophagy, and neuroinflammatory networks». En: *Proteomics* 22.19-20 (2022), pág. 2100247.
42. Zhang Ling, Sui Rubo y Zhang Lei. «Fingolimod protects against cerebral ischemia reperfusion injury in rats by reducing inflammatory cytokines and inhibiting the activation of p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways». En: *Neuroscience Letters* 771 (2022), pág. 136413.
43. Aloizou Athina Maria, Siokas Vasileios, Pateraki Georgia, Liampas Ioannis, Bakirtzis Christos, Tsouris Zisis, Lazopoulos George, Calina Daniela, Docea Anca Oana, Tsatsakis Aristidis y col. «Thinking outside the ischemia box: advancements in the use of multiple sclerosis drugs in ischemic stroke». En: *Journal of Clinical Medicine* 10.4 (2021), pág. 630.
44. Boshtam Maryam, Kouhpayeh Shirin, Amini Farahnaz, Azizi Yadollah, Najafu Malihe, Shariati Laleh y Khanahmad Hossein. «Effect of dimethyl fumarate on the motor function and spatial arrangement of primary motor cortical neurons in the sub-acute phase of stroke in a rat model». En: *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 30.4 (2021), pág. 105630.
45. Yan Nao, Xu Zhipeng, Qu Changhua y Zhang JunJian. «Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF- κ B signal pathway». En: *International Immunopharmacology* 98 (2021), pág. 107844.
46. Spence J David, Viscoli Catherine, Kernan Walter, Young Lawrence, Furie Karen, DeFronzo Ralph, Abdul Ghani Muhammad, Dandona Pareshe y Inzucchi Silvio E. «Efficacy of lower doses of pioglitazone after stroke or transient ischaemic attack in patients with insulin resistance». En: *Diabetes, Obesity and Metabolism* 24.6 (2022), págs. 1150-1158.
47. Ha Junghee, Choi Dong-Woo, Kim Keun You, Nam Chung Mo y Kim Eosu. «Pioglitazone use associated with reduced risk of the first attack of ischemic stroke in patients with newly onset type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study». En: *Cardiovascular Diabetology* 20.1 (2021), págs. 1-10.
48. Zhao Yi, Lützen Ulf, Gohlke Peter, Jiang Ping,

- Herdegen Thomas y Culman Juraj. «Neuroprotective and antioxidative effects of pioglitazone in brain tissue adjacent to the ischemic core are mediated by PI3K/Akt and Nrf2/ARE pathways». En: *Journal of Molecular Medicine* 99.8 (2021), págs. 1073-1083.
49. Demaré Sarah, Kothari Asha, Calcutt Nigel y Fernyhough Paul. «Metformin as a potential therapeutic for neurological disease: mobilizing AMPK to repair the nervous system». En: *Ex a604025 - es . html* (visitado 20-10-2021). *pert Review of Neurotherapeutics* 21.1 (2021), págs. 45-63.
50. Wang Lu, Wang Aqian, Guo Hongtao, Zhang Zhenxian, Wang Shenghai, Pei Tengbo, Liu Zhiyong, Yang Dandan, Liu Yong y Ruan Cailian. «Neuroprotective effects of longterm metformin preconditioning on rats with ischemic brain injuries». En: *European Neurology* 84.3 (2021), págs. 212-218.
51. Sharma Sejal, Nozohouri Saeideh, Vaidya Bhuvaneshwar y Abbruscato Thomas. «Repurposing metformin to treat age-related neurodegenerative disorders and ischemic stroke». En: *Life Sciences* 274 (2021), pág. 119343. [
52. Pando Alvarez Rosa María. «Sulfonilureas, su uso actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2». En: *Diagnóstico* 59.1 (2020), págs. 16-22.
53. Jha Ruchira M, Rani Anupama, Desai Shashvat, Raikwar Sudhanshu, Mihaljevic Sandra, Muñoz Casabella Amanda, Kochanek Patrick, Catapano Joshua, Winkler Ethan, Citerio Giuseppe y col. «Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: an updated review». En: *International journal of molecular sciences* 22.21 (2021), pág. 11899.
54. Zhang Changwen, Sajith Ayyiliath, Xu Xiaotian, Jiang Jianxiong, Bowen J Phillip, Kulkarni Amol, Hao Jiukuan. «Targeting NLRP3 signaling by a novel-designed sulfonylurea compound for inhibition of microglial inflammation». En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 58 (2022), pág. 116645.
55. Wen Lihong, Huang Bin, Tu Rong, Wan Kunzhen, Zhang Hong y Zhang Xiaoyun. «Effectiveness and safety of glibenclamide for stroke: protocol for a systematic review and meta-analysis». En: *BMJ open* 11.5 (2021), e043585.
56. Kaurav Hemlata, Sharma Ashish, Upadhyay Navneet Kumar y Kapoor Deepak N. «Long term delivery of glibenclamide from in situ forming microparticles for the treatment of ischemic stroke». En: *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 66 (2021), pág. 102860.
57. Al-Karagholi Mohammad Al-Mahdi, Ghani-zada Hashmat, Nielsen Cherie Amalie Waldorff, Ansari Assan, Gram Christian, Younis Samaria, Vestergaard Mark B, Larsson Henrik BW, Skovgaard Lene Theil, Amin Faisal Mohammad y col. «Cerebrovascular effects of glibenclamide investigated using high-resolution magnetic resonance imaging in healthy volunteers». En: *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 41.6 (2021), págs. 1328-1337.
58. Qiu Xiaofei, Wang Qinghui, Hou Liyan, Zhang Cuili, Wang Qingshan y Zhao Xiulan. «Inhibition of NLRP3 inflammasome by glibenclamide attenuated dopaminergic neurodegeneration and motor deficits in paraquat and maneb-induced mouse Parkinson's disease model». En: *Toxicology Letters* 349 (2021), págs. 1-11.
59. Ji Ya-Bin, Gao Qiang, Tan Xi-Xi, Huang Xiaowen, Ma Yin-Zhong, Fang Cheng, Wang Sheng-Nan, Qiu Lin-Hui, Cheng Yong-Xian, Guo Fu-You y col. «Lithium alleviates blood-brain barrier breakdown after cerebral ischemia and reperfusion by upregulating endothelial Wnt/ β -catenin signaling in mice». En: *Neuropharmacology* 186 (2021), pág. 108474.
60. Luo Huilong, Chevillard Lucie, Bellivier Frank, Mégarbane Bruno, Etain Bruno, Cisternino Salvatore y Declèves Xavier. «The role of brain barriers in the neurokinetics and pharmacodynamics of lithium». En: *Pharmacological Research* 166 (2021), pág. 105480.
61. Ates Nilay, Caglayan Aysun, Balcikanli Zeynep, Sertel Elif, Beker Mustafa Caglar, Dilsiz Pelin, Caglayan Ahmet Burak, Celik Süleyman, Dasedelen Muhammed Furkan, Caglayan Berrak y col. «Phosphorylation of PI3K/Akt at Thr308, but not phosphorylation of MAPK kinase, mediates lithium-induced neuroprotection against cerebral ischemia in mice». En: *Experimental Neurology* 351 (2022), pág. 113996.

62. Lei Tian-Yu, Ye Ying-Ze, Zhu Xi-Qun, Smerin Daniel, Gu Li-Juan, Xiong Xiao-Xing, Zhang Hong-Fei y Jian Zhi-Hong . «The immune response of T cells and therapeutic targets related to regulating the levels of T helper cells after ischaemic stroke». En: *Journal of Neuroinflammation* 18.1 (2021), págs. 1-17.
63. Zhang Dianhui, Ren Jiaxin, Luo Yun, He Qianyan, Zhao Ruoyu, Chang Junlei, Yang Yi y Guo Zhen-Ni. «T cell response in ischemic stroke: from mechanisms to translational insights». En: *Frontiers in Immunology* 12 (2021).
64. Chavda Vishal, Madhwani Kajal y Chaurasia Bipin. «Stroke and immunotherapy: potential mechanisms and its implications as immune-therapeutics». En: *European Journal of Neuroscience* 54.1 (2021), págs. 4338-4357.
65. Sutherland Brad, Minnerup Jens, Balami Joyce, Arba Francesco, Buchan Alastair y Kleinschnitz Christoph. «Neuroprotection for Ischaemic Stroke: Translation from the Bench to the Bedside». En: *International Journal of Stroke* 7.5 (mar. de 2012), págs. 407-418. DOI: 10.1111/ j.1747-4949.2012.00770.x. URL: <https://doi.org/10.1111%2Fj.1747-4949.2012.00770.x>.
66. Fluri Felix, Schuhmann Michael y Kleinschnitz Christoph. «Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research». En: *Drug Design, Development and Therapy* (jul. de 2015), pág. 3445. DOI: 10.2147/dddt.s56071. URL: <https://doi.org/10.2147%2Fdddt.s56071>.
67. Fei Fei, Ning Su, Xia Li y Zhou Fe. «Neuroprotection mediated by natural products and their chemical derivatives». En: *Neural Regeneration Research* 15.11 (2020), pág. 2008. DOI: 10.4103/1673- 5374.282240. URL: <https://doi.org/10.4103%5C%2F1673-5374.282240>.
68. Kim Joonki, Fann David Yang-Wei, Seet Raymond Chee Seong, Jo Dong-Gyu, Mattson Mark P y Arumugam Thiruma. «Phytochemicals in ischemic stroke». En: *Neuromolecular medicine* 18.3 (2016), págs. 283-305.
69. DeCorte Bart. «Underexplored Opportunities for Natural Products in Drug Discovery». En: *Journal of Medicinal Chemistry* 59.20 (jul. de 2016), págs. 9295-9304. DOI: 10.1021/acs.jmedchem. 6b00473. URL: <https://doi.org/10.1021%2Facs.jmedchem.6b00473>.
70. Simonyi Agnes, Serfozo Peter, Lehmidi Tareq, Cui Jiankun, Gu Zezong, Lubahn Dennis B, Sun Albert y Sun Grace . «The neuroprotective effects of apocynin». En: *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 4 (2012), pág. 2183.
71. Boshtam Maryam, Kouhpayeh Shirin, Ammini Farahnaz, Azizi Yadollah, Najaflu Malihe, Shariati Laleh y Khanahmad Hossein. «Anti-inflammatory effects of apocynin: A narrative review of the evidence». En: *All Life* 14.1 (2021), págs. 997-1010.
72. Nakka Venkata Prasuja, Gogada Raghu, Simhadri Praveen Kumar, Qadeer Mohammed Abdul y Phanithi Prakash Babu. «Post-treatment with apocynin at a lower dose regulates the UPR branch of eIF2 α and XBP-1 pathways after stroke». En: *Brain Research Bulletin* 182 (2022), págs. 1-11.
73. Yousefi Manesh Hasan, Dehpour Ahmad Reza, Shirooie Samira, Bagheri Fariba, Farrokhi Vida, Mousavi Seyyedeh Elaheh, Ricciutelli Massimo, Cappellacci Loredana, López Víctor, Maggi Filippo y col. «Isofuranodiene, a natural sesquiterpene isolated from wild celery (*Smyrnum olusatrum* L.), protects rats against acute ischemic stroke». En: *Pharmaceuticals* 14.4 (2021), pág. 344.
74. Duarte Noelia. Special Issue on Plant and MarineDerived Natural Product Research in Drug Discovery: Strengths and Perspective. 2022.
75. Mancuso Cesare y Santangelo Rosaria. «Panax ginseng and Panax quinquefolius : From pharmacology to toxicology». En: *Food and Chemical Toxicology* 107 (sep. de 2017), págs. 362-372. DOI: 10.1016/j.fct.2017.07.019. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.fct.2017.07.019>.
76. Zhong Yong-Mei, Nishijo Hisao, Uwano Teruko, Tamura Ryoi, Kawanishi Kazuko y Ono Taketoshi. «Red ginseng ameliorated place navigation deficits in young rats with hippocampal lesions and aged rats». En: *Physiology & Behavior* 69.4-5 (jun. de 2000), págs. 511-525. DOI: 10.1016 / s0031 - 9384(00) 00206 - 7. URL: <https://doi.org/10.1016%2Fs0031-9384%2800%2900206-7>.
77. Bae Eun-Ah, Hyun Yang-Jin, Choo Min-Kyung, Oh Jin Kyung, Ryu Jong Hoon y Kim

- Dong-Hyun. «Protective effect of fermented Red ginseng on a transient focal ischemic rats». En: Archives of Pharmacal Research 27.11 (nov. de 2004), págs. 1136-1140. DOI: 10.1007/bf02975119. URL: <https://doi.org/10.1007/bf02975119>.
78. Ye Ruidong, Kong Xiangwei, Yang Qianzi, Zhang Yunxia, Han Junliang, Li Ping, Xiong Lize y Zhao Gang. «Ginsenoside rd in experimental stroke: superior neuroprotective efficacy with a wide therapeutic window». En: Neurotherapeutics 8.3 (2011), págs. 515-525.
79. Zhang Xiao, Shi Ming, Ye Ruidong, Wang Wei, Liu Xuedong, Zhang Guangyun, Han Junliang, Zhang Yunxia, Wang Bing, Zhao Jun, Hui Juan, Xiong Lize y Zhao Gang. «Ginsenoside Rd Attenuates Tau Protein Phosphorylation Via the PI3K/AKT/GSK-3 Pathway After Transient Forebrain Ischemia». En: Neurochemical Research 39.7 (mayo de 2014), págs. 1363-1373. DOI: 10.1007/s11064-014-1321-3. URL: <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1321-3>.
80. Liu Xin-yu, Zhou Xin-yu, Hou Jin-cai, Zhu Hua, Wang Zhong, Liu Jian-xun y Zheng Yong-qiu. «Ginsenoside Rd promotes neurogenesis in rat brain after transient focal cerebral ischemia via activation of PI3K/Akt pathway». En: Acta Pharmacologica Sinica 36.4 (2015), págs. 421-428.
81. He Bo, Chen Peng, Yang Jianyu, Yun Yu, Zhang Xiaochao, Yang Renhua y Shen Zhiqiang. «Neuroprotective effect of 20(R)- ginsenoside Rg3 against transient focal cerebral ischemia in rats». En: Neuroscience Letters 526.2 (sep. de 2012), págs. 106-111. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.08.022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.022>.
82. Cai Mudan, Shin Bum Young, Kim Dong Hyun, Kim Jong Min, Park Se Jin, Park Chan Sung, Hong Nam Doo, Kang Dong Hyo, Yutaka Yamamoto, Ryu Jong Hoon y col. «Neuroprotective effects of a traditional herbal prescription on transient cerebral global ischemia in gerbils». En: Journal of ethnopharmacology 138.3 (2011), págs. 723-730.
83. Bu Youngmin, Kwon Sungeun, Kim Yun Tai, Kim Mi-Yeon, Choi Hoyoung, Kim Jae Goo, Jarmakattel-Pandit Nirmala, Doré Sylvain, Kim Sung-Hoon y Kim Hocheol. «Neuroprotective effect of HT008-1, a prescription of traditional Korean medicine, on transient focal cerebral ischemia model in rats». En: Phytotherapy Research 24.8 (2010), págs. 1207-1212.
84. Chu GX y Chen X. «Anti-lipid peroxidation and protection of ginsenosides against cerebral ischemia-reperfusion injuries in rats.» En: Zhongguo yao li xue bao= Acta Pharmacologica Sinica 11.2 (1990), págs. 119-123.
85. Peter Beatrix, Bosze Szilvia y Horvath Robert. «Biophysical characteristics of proteins and living cells exposed to the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCg): review of recent advances from molecular mechanisms to nanomedicine and clinical trials». En: European Biophysics Journal 46.1 (jun. de 2017), págs. 1-24. DOI: 10.1007/s00249-016-1141-2. URL: <https://doi.org/10.1007/s00249-016-1141-2>.
86. Yamagata Kazuo. «Polyphenols Regulate Endothelial Functions and Reduce the Risk of Cardiovascular Disease». En: Current Pharmaceutical Design 25.22 (sep. de 2019), págs. 2443-2458. DOI: 10.2174/1381612825666190722100504. URL: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190722100504>.
87. Lee Seong-Ryong, Suh Seong-Il y Kim Sang-Pyo. «Protective effects of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate against hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils». En: Neuroscience Letters 287.3 (jun. de 2000), págs. 191-194. DOI: 10.1016/S0304-3940(00)01159-9. URL: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01159-9).
88. Park Jong-Wan, Jang Young-Ho, Kim Jin-Mo, Lee Hyung, Park Weon-Kyun, Lim Man-Bin, Chu Yeun-Kyung, Lo Eng y Lee Seong-Ryong. «Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate reduces neuronal cell damage and up-regulation of MMP-9 activity in hippocampal CA1 and CA2 areas following transient global cerebral ischemia». En: Journal of Neuroscience Research 87.2 (feb. de 2009), págs. 567-575. DOI: 10.1002/jnr.21847. URL: <https://doi.org/10.1002/jnr.21847>.
89. Park Jong-Wook, Hong Jung-Seok, Lee Kyo-ung-Suk, Kim Hahn-Young, Lee Jung-Jeung y Lee Seong-Ryong. «Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate reduces matrix

- metalloproteinase-9 activity following transient focal cerebral ischemia». En: *The Journal of Nutritional Biochemistry* 21.11 (nov. de 2010), págs. 1038-1044. DOI: 10 . 1016 / j . jnutbio . 2009.08.009. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.jnutbio.2009.08.009>.
90. Choi Young Bin, Kim Yeong In, Lee Kwang Soo, Kim Beum Saeng y Kim Dai Jin. «Protective effect of epigallocatechin gallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats». En: *Brain Research* 1019.1-2 (sep. de 2004), págs. 47-54. DOI: 10 . 1016 / j . brainres . 2004 . 05 . 079. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.brainres.2004.05.079>.
91. Rahman Rosanna, Nair Shiva, Helps Stephen, Shaw Odette, Sims Neil, Rosengren Rhonda y Appleton Ian. «(-)- Epigallocatechin gallate as an intervention for the acute treatment of cerebral ischemia». En: *Neuroscience Letters* 382.3 (jul. de 2005), págs. 227-230. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.03.018. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.neulet.2005.03.018>.
92. Lim Seong Hoon, Kim Han Seung, Kim Young Kook, Kim Tae-Min, Im Sun, Chung Myung Eun, Hong Bo Young, Ko Young Jin, Kim Hye Won y Lee Jong In. «The functional effect of epigallocatechin gallate on ischemic stroke in rats». En: *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 70.1 (2010), págs. 40-46.
93. Yao Chengye, Zhang Jiancheng, Liu Gonping, Chen Fang y Lin Yun. «Neuroprotection by (-)-epigallocatechin-3-gallate in a rat model of stroke is mediated through inhibition of endoplasmic reticulum stress». En: *Molecular Medicine Reports* 9.1 (nov. de 2014), págs. 69-72. DOI: 10.3892/mmr.2013.1778. URL: <https://doi.org/10.3892%5C%2Fmmr.2013.1778>.
94. Zhang Feng Jin, Li Na, Jiang Lin Lan, Chen Long Hao y Huang Mu Tu. «Neuroprotective Effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate Against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats Through Attenuation of Inflammation». En: *Neurochemical Research* 40.8 (jul. de 2015), págs. 1691-1698. DOI: 10 . 1007 / s11064 - 015 - 1647 - 5. URL: <https://doi.org/10.1007%5C%2Fs11064-015-1647-5>.
95. Ouyang Jie, Zhu Kun, Liu Zhonghua y Huang Jianan. «Prooxidant Effects of Epigallocatechin-3-Gallate in Health Benefits and Potential Adverse Effect». En: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (ago. de 2020), págs. 1-14. DOI: 10.1155/2020/9723686. URL: <https://doi.org/10.1155%5C%2F2020%2F9723686>.
96. Rainey Nathan Earl, Moustapha Aoula y Petit Patrice Xavier. «Curcumin, a Multifaceted Hormetic Agent, Mediates an Intricate Cross-talk between Mitochondrial Turnover, Autophagy, and Apoptosis». En: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020 (jul. de 2020), págs. 1-23. DOI: 10 . 1155 / 2020 / 3656419. URL: <https://doi.org/10.1155%5C%2F2020%2F3656419>.
97. Wang Qun, Sun Albert, Simonyi Agnes, Jensen Michael, Shelat Phullara, Rottinghaus George, MacDonald Ruth, Miller Dennis, Lubahn Dennis, Weisman Gary y Sun Grace. «Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis and behavioral deficits». En: *Journal of Neuroscience Research* 82.1 (2005), págs. 138 - 148. DOI: 10.1002/jnr.20610. URL: <https://doi.org/10.1002%2Fjnr.20610>.
98. Al-Omar Fadhel, Nagi Mahmoud, Abdulgadir Mustafa, Al Joni Khaldia y Al-Majed Abdulhakeem. «Immediate and Delayed Treatments with Curcumin Prevents Forebrain Ischemia-Induced Neuronal Damage and Oxidative Insult in the Rat Hippocampus». En: *Neurochemical Research* 31.5 (mayo de 2006), págs. 611-618. DOI: 10 . 1007 / s11064 - 006 - 9059 - 1. URL: <https://doi.org/10.1007%2Fs11064-006-9059-1>.
99. Rathore Priyanka, Dohare Preeti, Varma Saubh, Ray Aparajita, Sharma Uma, Jaganathanan y Ray Madhur. «Curcuma Oil: Reduces Early Accumulation of Oxidative Product and is Anti-apoptogenic in Transient Focal Ischemia in Rat Brain». En: *Neurochemical Research* 33.9 (oct. de 2008), págs. 1672-1682. DOI: 10.1007/ s11064-007-9515-6. URL: <https://doi.org/10.1007%5C%2Fs11064-007-9515-6>.
100. Zhao Jing, Zhao Yong, Zheng Weiping, Lu Yuyu, Feng Gang y Yu Shanshan. «Neuroprotective effect of curcumin on transient focal cerebral ischemia in rats». En: *Brain Research* 1229 (sep. de 2008), págs. 224-232. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.117.

- URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.brainres.2008.06.117>.
101. Zhao Jing, Yu Shanshan, Zheng Weiping, Feng Gang, Luo Guobiao y Wang Linli and Zhao Yong. «Curcumin Improves Outcomes and Attenuates Focal Cerebral Ischemic Injury via Antiapoptotic Mechanisms in Rats». En: *Neurochemical Research* 35.3 (sep. de 2010), págs. 374-379. DOI: 10.1007/s11064-009-0065-y. URL: <https://doi.org/10.1007%5C%2Fs11064-009-0065-y>.
 102. Li Linlin, Li Haiyong y Li Mingming. «Curcumin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by activating JAK2/STAT3 signaling pathway in rats». En: *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8.9 (2015), pág. 14985.
 103. Jia Gongwei, Tan Botao, Ma Jingxi, Zhang Lina, Jin Xinhao y Li Changqing. «Prdx6 Upregulation by Curcumin Attenuates Ischemic Oxidative Damage via SP1 in Rats after Stroke». En: *BioMed Research International* 2017 (2017), págs. 1-9. DOI: 10.1155/2017/6597401. URL: <https://doi.org/10.1155%5C%2F2017%5C%2F6597401>.
 104. Wu Jingxian, Li Qiong, Wang Xiaoyan, Yu Shanshan, Li Lan, Wu Xuemei, Chen Yanlin, Zhao Jing y Zhao Yong. «Neuroprotection by Curcumin in Ischemic Brain Injury Involves the Akt/Nrf2 Pathway». En: *PLoS ONE* 8.3 (mar. de 2013). Ed. por Ken Arai, e59843. DOI: 10.1371/journal.pone.0059843. URL: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0059843>.
 105. Miao Yanping, Zhao Sheng, Gao Yang, Wang Ruijun, Wu Qiong, Wu Hui y Luo Tianyou. «Curcumin pretreatment attenuates inflammation and mitochondrial dysfunction in experimental stroke: The possible role of Sirt1 signaling». En: *Brain Research Bulletin* 121 (mar. de 2016), págs. 9-15. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.11.019. URL: <https://doi.org/10.1016%5C%2Fj.brainresbull.2015.11.019>.
 106. Bi Fangfang, Ma Huaifen, Ji Chen, Chang Cuicui, Liu Wenbo y Xie Keliang. «Rhein protects against neurological deficits after traumatic brain injury in mice via inhibiting neuronal pyroptosis». En: *Frontiers in pharmacology* 11 (2020), pág. 564367.
 107. Khan Heena, Singh Thakur Gurjeet, Dahiya Randhir Singh y Abdel-Daim Mohamed M. «α-Lipoic acid, an organosulfur biomolecule a novel therapeutic agent for neurodegenerative disorders: an mechanistic perspective». En: *Neurochemical Research* (2022), págs. 1-12.
 108. Zhao Hui, Li Yan, Zhang Ying, He Wen-Yan y Jin Wei-Na. «Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in Stroke: A Review of Current Advances». En: *Neuroimmunomodulation* (2022), págs. 1-14.
 109. Estabragh Mohammad Amin Raeisi, Pardakhty Abbas, Ahmadzadeh Saeid, Dabiri Shahriar, Afshar Reza Malekpour y Abbasi Mohammad Farajli. «Successful Application of Alpha Lipoic Acid Niosomal Formulation in Cerebral Ischemic Reperfusion Injury in Rat Model». En: *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 12.3 (2021), págs. 541-549.

Contaminación ambiental de quirófanos y personal quirúrgico por sevoflurano

María Rosalía Albor-Avendaño¹, Francisco Rojo-Calleja²,
Marte Lorenzana- Jiménez³, María Teresa de Jesús Arredondo-Garza^{3,4*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. <https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i2.3> Ciudad de México

Resumen

Antecedentes: El personal quirúrgico, tiene alto riesgo de desarrollar enfermedad profesional por exposición crónica a gases anestésicos.

Objetivo: Conocer las concentraciones ambientales en quirófanos y sanguíneas de sevoflurano en personal quirúrgico del Hospital General La Perla Nezahualcóyotl del ISEM.

Metodología: Se hicieron dos grupos: grupo A con 40 individuos expuesto a sevoflurano y B con 8 controles. Se tomaron muestras ambientales de quirófanos antes y después de la realización de 10 anestias generales balanceadas con sevoflurano y sanguíneas en el personal quirúrgico previas y posterior al acto anestésico. Las concentraciones de sevoflurano se determinaron mediante cromatografía de gases.

Resultados: Antes del inicio de una anestesia general balanceada con sevoflurano, las concentraciones del anestésico fueron determinadas oscilando entre 0 y 1288 µg/ml, dos salas no presentaron contaminación. El 30% de los quirófanos tuvieron una concentración menor

de 2 ppm, niveles de sevoflurano en el ambiente recomendado por la NIOSH para exposición de 8 horas. Todos los quirófanos tuvieron contaminación después del acto anestésico con cifras entre 0.22 y 306.49 µg/ml. El personal presentó contaminación con sevoflurano antes del inicio de la anestesia, datos considerados basales para calcular la ganancia que obtuvieron al final de la anestesia. El personal expuesto presentó RAMs en 57.5%, las tres más frecuentes, astenia (50%), cefalea (32.5%) y somnolencia (12.5%). El grupo más contaminado fueron los cirujanos, seguido por los anesthesiologists y las menos contaminadas fueron las enfermeras instrumentistas.

Conclusiones. Los sistemas de ventilación y eliminación de gases anestésicos no fueron eficientes; el error humano puede estar presente.

Palabras clave:

Sevoflurano, RAMs (reacciones adversas), ISEM (Instituto de Salud del Estado de México), NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health).

¹ Clínica Hospital Emiliano Zapata Secretaría de Salud CDMX.

² Laboratorio de Cromatografía de la Sección de Química Analítica de la División de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

⁴ Hospital General La Perla Nezahualcóyotl; Instituto de Salud del Estado de México.

Autores de correspondencia:* María Teresa de Jesús Arredondo-Garza dra.arredondo@att.net.mx

Introducción

La historia de las reacciones adversas en el personal de quirófanos se empieza a escribir en la segunda mitad del siglo XIX con el cloroformo y posteriormente se han realizado reportes en diferentes partes del mundo asociados a la exposición de anestésicos inhalados (tabla 1), pero el interés por las por la salud ocupacional del personal quirúrgico y las reacciones adversas que los anestésicos inhalados producen es evidente a partir de 1977, cuando el Instituto Nacional de Salud ocupacional (National Institute for Occupational Safety and Health o NIOSH) dio recomendaciones para reducir la contaminación en salas de operaciones y la Organización Mundial de la Salud desde 1981 ⁽¹⁻⁵⁾.

Anestésicos Inhalados Cronología del estudio de reacciones adversas y acciones para su manejo ⁽¹⁻⁵⁾			
Año	Anestésico	RAM	Reporte
1883	Cloroformo	El cloroformo se convertía en ac. clorhídrico y fosgeno provocando faringitis, traqueítis y cefalea en quienes lo administraban	F.W. Hewitt (Inglaterra)
1888 - 1889	Cloroformo	Con la Hyderabad Chloroform Commision el Dr. Lawrie, realiza estudios experimentales en perro para determinar la toxicidad cardiaca del cloroformo	Hyderabad Chloroform Comission (India)
1893	Cloroformo	Concluye, el cloroformo no causa depresión cardiaca en la Hyderabad Chlorofom Comission	E. Lawrie (India)
1925 - 1929	Gases anestésicos	Alteraciones agudas y crónicas	Kirschner Hirsch y Kappurs
1925 - 1927 - 1928		Diseñan mecanismos para disminuir la contaminación por anestésicos inhalatorios en los quirófanos	Perthesy Wieloch Zaaijetr Holscher

1948	Gases anestésicos	Define intoxicación crónica con las alteraciones hematológicas	Werthmann
1949	Éter	Depresión, fatiga, cefalea, anorexia, náuseas, pérdida de memoria y lesiones periodontales, en un cirujano, un anestesiólogo y una enfermera, con muchos años de trabajar juntos	H.B. Wertham (Alemania)
1963	Ciclopropano	Explota un cilindro de ciclopropano, mueren 2 niños y 4 médicos	Santiago de Chile
1967	Éter, halotano, metoxifluorano y óxido nitroso	Cefalea y fatiga, abortos, tensión emocional	A.I. Vaisman (Rusia)
1973		Se crea la Comisión para el estudio de los riesgos profesionales del anestesiólogo	CLASA**

Tabla 1.

*RAM: reacciones adversas

**CLASA: Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología

Los anestésicos inhalados modernos son agentes volátiles halogenados de la familia del éter, los anestésicos halogenados tienen un átomo de cloro, y cinco átomos de flúor o sólo átomos de flúor, esta sustitución de cloro por flúor modifica las propiedades de estos agentes y uso clínico ⁽⁶⁾. El sevoflurano denominado así porque su molécula contiene 7 átomos de flúor, constituye un compuesto metil-isopropil polifluorinado; fue sintetizado a finales de la década de 1960 y patentado en 1970 por Ohio Medical, división de Airco, Inc. Las investigaciones en los Estados Unidos se detuvieron debido a preocupaciones sobre la posible nefrotoxicidad del fluoruro y su metabolito trifluorometil ⁽⁷⁾. En 1982 en Japón se reanuda el interés por el sevoflurano siendo aprobado por Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón para su uso clínico en enero de 1990 y en EE. UU. por la Administración de Alimentos y medicamentos (FDA) en 1995 ⁽⁷⁾.

El 2 a 5% de la dosis absorbida de sevoflurano presente en sangre es rápidamente biotransformado en el hígado por el citocromo P450, específicamente por la CYP2E1 formando fluoruro inorgánico y el metabolito orgánico hexafluoroisopropanol (HFIP) ⁽⁸⁾. El sevoflurano tiene un perfil de eliminación bifásica, una primera fase de exhalación rápida donde el sevoflurano residual es exhalado por los pulmones y una segunda fase más lenta con una media de tiempo aproximada de tres horas ⁽⁹⁾. Entre el 95 y el 98% del sevoflurano se elimina por los pulmones, siendo según Behene y cols., (1999), la vida media de eliminación de la grasa periférica de 20 horas, con una fase tardía de eliminación de 2 horas a 5 días ⁽⁹⁾.

La degradación del sevoflurano en cal sodada forma el compuesto A, un éter vinilo que ha sido implicado en la producción de nefrotoxicidad en ratas ⁽⁸⁾. En humanos hay varios estudios que reportan no haber encontrado disfunción renal debida al compuesto A ⁽⁷⁾. Por otra parte, el sevoflurano tiene escaso metabolismo renal lo que puede explicar la ausencia de daño renal a diferencia del metoxiflurano que si tiene metabolismo renal lo que puede ser causa de su nefrotoxicidad ⁽⁷⁾.

Algunos autores han reportado daño al ADN y cambios en el estado redox después de exposición por meses y años a gases anestésicos (isoflurano, sevoflurano, óxido nitroso) en el personal de salud que labora en el área de quirófanos ⁽¹⁰⁾. Otros investigadores solo mencionan afectación del sistema de defensa antioxidante y probablemente afectación de las funciones de órganos vitales, pero no al DNA después de exposición crónica a residuos anestésicos ⁽¹¹⁾.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue conocer las concentraciones de sevoflurano en el aire ambiental de los quirófanos y en sangre del personal de quirófano del Hospital General La Perla Nezahualcóyotl del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM).

Material y método

Se emplearon tres quirófanos del Hospital General La Perla Nezahualcóyotl para la toma de aire ambiental y 48 personas que laboran en los quirófanos de este hospital para toma de muestras sanguíneas, con una edad promedio de 41 años, 33 del sexo femenino y 15 del sexo masculino. Se utilizaron tubos Vacutainer TM con tapón de polipropileno de alta densidad, cerrados al vacío, de 10 cm por 1.3 cm de diámetro externo con capacidad de 10 ml, sin anticoagulante para la toma de sangre y aire ambiental. Como fármaco se empleó sevoflurano líquido 100% Baxter. Se usaron tres máquinas de anestesia para vaporizar el sevoflurano, Drager Fabius GS y una Drager Fabius plus. Como reactivos se usó sevoflurano líquido 100% Baxter y 2-propanol ($\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$) "POHRTREX". Se utilizó un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 (Unidad de posgrado, laboratorio de Química Analítica, Facultad de Química, UNAM), termohigrómetro digital Cole-Parmer, Vórtex, micropipetas Hamilton (de 10ml, 1ml y 100µl) Matraces volumétricos (de 10ml y 25ml).

Previo sometimiento del protocolo al Comité de ética del Hospital General La Perla Nezahualcóyotl y aprobación de este, se realizó un estudio de cohorte longitudinal, observacional y prospectivo durante un periodo de 5 meses en 48 individuos (27 médicos, 21 enfermeras) que laboran en los quirófanos de este hospital y a los que se les solicitó la firma del consentimiento informado y se les realizó una entrevista previa y posterior al acto anestésico en que participaron para conocer su estado de salud y las reacciones adversas que presentaron después de su exposición al sevoflurano; 40 de los individuos estuvieron expuestos a sevoflurano (grupo A: 11 anestesiólogos, 12 cirujanos, 6 enfermeras instrumentistas, 11 enfermeras circulantes) y 8 no expuestos a sevoflurano (grupo B control: 2 anestesiólogos, 2 cirujanos, 2 enfermeras instrumentistas, 2 enfermeras circulantes). De forma aleatoria se eligió el quirófano para toma de muestras y se ingresó a este antes del inicio laboral, para verificar las características de la máquina de anestesia, sus conexiones, filtros y tubos, la temperatura y humedad de la sala,

se registraron y se procedió a la toma de aire ambiental. Treinta minutos después de iniciada la anestesia se procedió a la toma de las muestras ambientales, a 20 cm en una semiesfera facial frente a la nariz a 1.2 metros del piso, utilizando tubos Vacutainer TM cerrados al vacío, retirando el tapón de los tubos durante 10 segundos, después se cerraron los tubos con su tapón, se identificó el tubo y se repitió la toma de muestra una vez terminada la anestesia en la sala. Para la toma de muestra de sangre para medición del sevoflurano, se tomaron 2.5 ml de sangre venosa antes de iniciar la anestesia y al término de esta en la sala conforme a la norma vigente y se colocó en tubos Vacutainer TM.

Los tubos con las muestras de aire, así como los que contenían sangre, se mantuvieron en refrigeración a 15°C bajo cero y se procesaron en un periodo no mayor de seis horas en el laboratorio de Cromatografía de la sección de Química Analítica de la División de posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). El procesamiento fue mediante la inyección manual (con una jeringa Hamilton de 100 µl) de 80 µl tomados del tubo Vacutainer TM (gas sobrenadante) conteniendo la muestra en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard Series II 5869, acoplado a un espectrómetro de masas de onda, con temperatura del inyector y línea de transferencia de 230°C, la columna empezó a operar a 120°C por dos minutos, seguido de un calentamiento hasta 230°C a 10°C por minuto permaneciendo a esa temperatura 5.5 minutos y helio como gas acarreador, 1ml/min. La identificación de los compuestos se realizó por medio del espectro de masas, y por la comparación de los tiempos de retención del anestésico previamente obtenido, se utilizó el ion 131 como pico base y 181 como pico calificador, se realizó previamente una curva de calibración diaria por el método de estándar interno, utilizando isopropanol para esta función. Para las muestras gaseosas los resultados se expresaron en términos de microgramos de sevoflurano por mililitro de aire, convirtiéndolas a partes por millón, de acuerdo a la fórmula $1\mu\text{g sevoflurano/ml aire} = 1 \text{ parte por millón en términos de volumen}$. Para las muestras de sangre, los resultados se expresaron en términos

de µg de sevoflurano por ml de sangre, haciendo los cálculos en función del volumen de sangre muestreada (2.5 o 1.5 ml).

Resultados

Las concentraciones ambientales de sevoflurano en salas del quirófano del Hospital General La Perla Nezahualcóyotl antes de iniciar una cirugía con sevoflurano, oscilaron entre 1.56 a 1,288.0 µg/ml,, solo en dos salas las concentraciones fueron de 0 antes del inicio de la anestesia (tabla 2).

Antes de iniciar anestesia	Después de anestesia general balanceada con sevoflurano
0	1.5910
0	1.2878
1.5603	0.2275
1,288.0	13.5235
50.1010	93.2944
30.1223	60.7400
8.4978	80.1224
37.2942	178.0
80.9998	96.1872
30.1872	99.6788

Tabla 2. Concentraciones de sevoflurano mcg/ml en quirófanos antes y después de una anestesia

Los resultados de las concentraciones de sevoflurano en sangre en el personal de quirófanos se reporta en la tabla 3 y en el gráfico 1.

Tiempo	Anestesiólogo	Cirujano	Instrumentista	Circulante
60	4.0254	1.8977	0	8.5541
60	8.9608	3.9009	2.5921	0
60	1.9024	3.10944	0	65.3830
60	25.3043	11.0	11.5019	1.4917
60	54.2409	91.6165	165.6157	104.8658
120	59.0256	75.1127	61.7465	55.31173
120	237.0	223.0	0	179.0
240	72.3212	60.3566	0	161.2764
240	70.1823	150.0	0	0

Tabla 3. Concentraciones de sevoflurano en sangre mcg/ml de acuerdo a las funciones del personal en el quirófano y tiempo en minutos de exposición

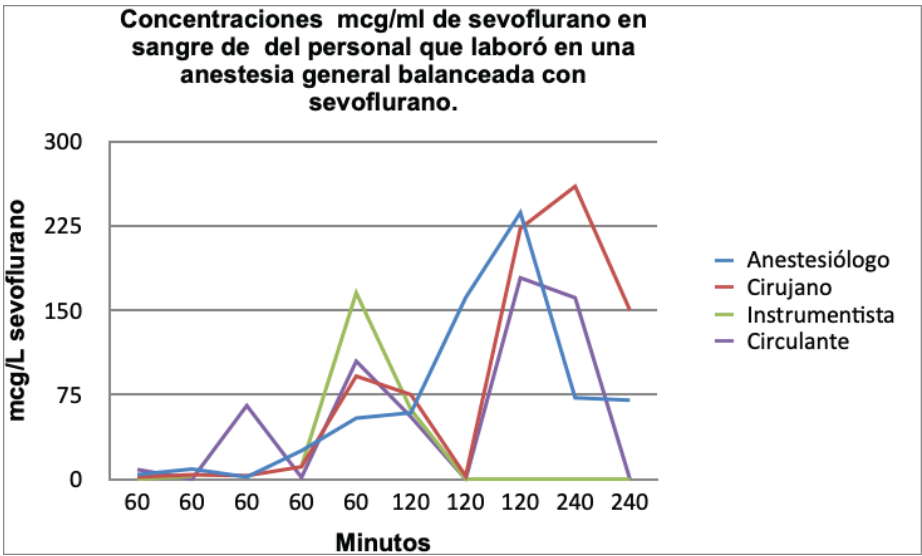


Gráfico 1. Concentraciones de sevoflurano en sangre mcg/ml de acuerdo a funciones del personal en el quirófano y tiempo de exposición.

Del grupo B (40 individuos) de personal expuesto a sevoflurano 17 (42.5%) no tuvieron ninguna reacción y 23 (57.5%) presentaron reacciones adversas; estas reacciones fueron astenia, cefalea, irritabilidad, mareo, náusea, somnolencia de los cuales la astenia fue el síntoma que tuvo mayor frecuencia (tabla 4 y gráfico 2). Algunos individuos presentaron más de un síntoma.

Síntoma	Frecuencia
Astenia	20
Cefalea	13
Irritabilidad	1
Mareo	2
Náusea	1
Somnolencia	5

Tabla 4. Sintomatología presentada por el personal quirúrgico expuesto a sevoflurano durante una anestesia general balanceada.

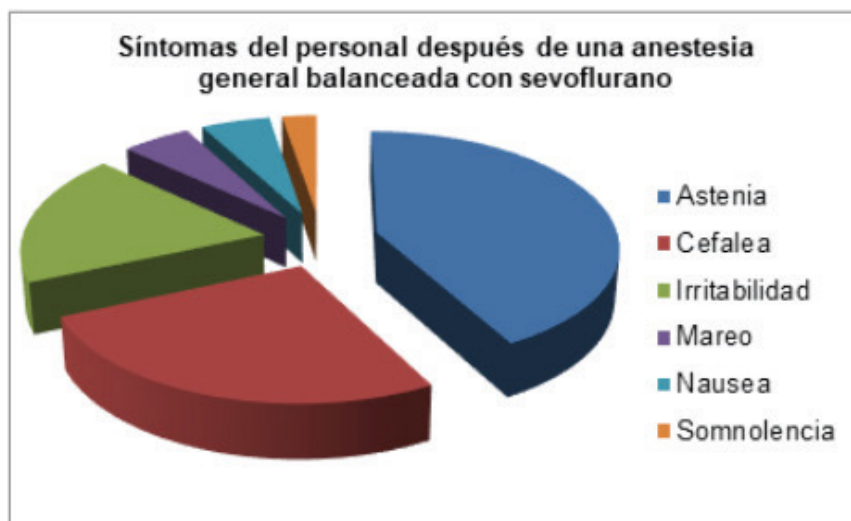


Grafico 2. Frecuencia de síntomas en el personal quirúrgico expuesto a sevoflurano

Para el análisis estadístico se realizó una prueba de t de Student. El tiempo de exposición se relacionó de manera lineal con los síntomas, a mayor tiempo de exposición aumentó la frecuencia de síntomas con una $p=0.01$ en 60 minutos de exposición, $p=0.0001$ en anestesia de 120 minutos y $p=0.000001$ en anestesias de 240 minutos de duración.

En base al análisis de regresión lineal podemos concluir que en todos los grupos de expuestos a sevoflurano, conforme aumenta el tiempo de exposición aumenta la concentración sanguínea de sevoflurano en el personal.

Discusión

Las concentraciones de sevoflurano ambientales (concentraciones entre 0 y 1,288.0 $\mu\text{g/ml}$) encontradas en las salas de quirófano antes del inicio de una anestesia general balanceada (10 anestesias) con sevoflurano, habla de contaminación previa al evento anestésico con sevoflurano. Solo el 40% de los quirófanos tuvieron una concentración menor de 2 ppm que son niveles de sevoflurano en el ambiente recomendado por la NIOSH para una exposición de 8 horas, las demás salas tuvieron niveles por arriba de estas recomendaciones. Estos hallazgos coinciden con lo encontrado por Granados-Tinajero y Lorenzana-Jiménez en 1986⁽¹²⁾. Posteriormente Leor-Moror y Lorenzana-Jiménez en 1987 evidencian que probablemente todas las salas de quirófano de los hospitales de México se encuentren contaminadas por anestésicos halogenados y que existan concentraciones mayores de 2 ppm, situación que se observó en el 60% de las salas en este estudio⁽¹³⁾.

En todos los quirófanos hubo contaminación después una anestesia general balanceada y las concentraciones ambientales de sevoflurano se encontraron entre 0.22 y 306.49 $\mu\text{g/ml}$. Los actos anestésicos tuvieron una duración de 60 a 240 minutos; sería de esperarse más contaminación en las anestesias de mayor duración, pero esto no fue así, en una anestesia de 60 minutos se encontró una concentración ambiental de 93.29 $\mu\text{g/ml}$, muy cercana a la encontrada en dos únicas anestesias de 240 minutos (96.18 y 99.67 $\mu\text{g/ml}$); la mayor concentración ambiental de sevoflurano (306.49 $\mu\text{g/ml}$) se encontró en una anestesia de 120 minutos. Es posible que las concentraciones ambientales de sevoflurano encontradas en las salas quirúrgicas, previas a los eventos anestésicos que se monitorizaron al finalizar, tuvieran un efecto aditivo; sin embargo, en la sala en la que se encontraron las más altas

concentraciones de sevoflurano (1,288.0 µg/ml) antes de iniciar una anestesia con este agente anestésico, las concentraciones al finalizar la anestesia con duración de 60 minutos fueron de 13.52 µg/ml mucho menores que las iniciales. Estos hallazgos hacen pensar que en la sala más contaminada previo al inicio del evento anestésico pudiera haberse presentado fuga de sevoflurano por error humano ya que en ninguna sala después de la anestesia presentó concentraciones tan elevadas y por otra parte que el funcionamiento de los sistemas de ventilación y eliminación de gases nos es eficiente.

El personal participante en este estudio mostró contaminación sanguínea de sevoflurano previa al evento anestésico, contaminación que se adiciona al sevoflurano aplicado durante la anestesia general balanceada en la que participaron, dando por resultado una ganancia en las concentraciones sanguíneas del halogenado, siendo dicha ganancia muy pronunciada en algunos casos. Es importante mencionar que se necesitan hasta 5 días para la eliminación del sevoflurano después de una sola exposición según algunos autores (8). Encontrar al personal sin sevoflurano en sangre resultaba muy difícil dadas sus actividades laborales; por esta razón se tomaron las concentraciones sanguíneas de sevoflurano previas a la anestesia como basales y se valoraron las ganancias de estas al terminar la anestesia.

La concentración de sevoflurano en el quirófano, aumenta la probabilidad de que estas se eleven en la sangre del personal que labora en esas áreas. La contaminación de las salas de quirófano pudo deberse a una ventilación y extracción inadecuada y también a fallas en el equipo de anestesia como fugas en flujómetros, vaporizadores, circuitos o bien a mal ajuste de la mascarilla facial o fuga en la sonda endotraqueal. Todos estos aspectos deben vigilarse para evitar la contaminación de quirófanos que repercutirán en el personal quirúrgico.

Conclusiones:

En base a los resultados presentados podemos obtener las siguientes conclusiones:

1. El grupo de estudio de individuos expuestos a sevoflurano, presenta fuerte evidencia de contaminación por sevoflurano.
2. La concentración de sevoflurano en el grupo de individuos expuestos aumenta muy fuertemente con el tiempo.
3. La contaminación por sevoflurano en la sala de quirófano aumenta la probabilidad de que las concentraciones sanguíneas aumenten en el personal.
4. La contaminación de salas de quirófano con sevoflurano, puede deberse a varios factores: a. ausencia de extractores en salas de quirófano y en la sala de recuperación b. falta de una ventilación adecuada c. fallas en el equipo de anestesia como fugas en flujómetros, vaporizadores, circuitos, mal ajuste de la mascarilla facial o fuga en la sonda endotraqueal.

Por lo tanto, se recomienda la revisión de la máquina de anestesia, revisar sistemas de ventilación, instalación de sistemas de extracción y mejorar el uso de medidas preventivas por parte del anestesiólogo, rotar al personal por servicios donde no se manejen halogenados, medir la concentración en los quirófanos de manera frecuente. Todas estas medidas nos llevan a tener una buena salud ocupacional.

Bibliografía

1. Alejo Aris M, Dávila Cabo de Villa E, Hernández Dávila CM, Robaina M. Riesgo profesional en anestesiología. *Medisur*. 2006;4(1):79-84.
2. Ali M, Ramachari A. History of anaesthesia and Hyderabad Chloroform Commissions. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad*. 1989;19(1):47-61.
3. Giridhar NR. Dr. Edward Lawrie's remarks on the findings of Hyderabad chloroform commissions in his annual report of 1303 Fasli. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad*. 1996;26(1-2):93-102.
4. Masson AH, Wilson J, Hovell BC. Edward Lawrie of the Hyderabad Chloroform Commission. *Br J Anaesth*. 1969;41(11):1002-1011.
5. Hehir P. The Hyderabad Chloroform Commissions. *Ind Med Gaz*. 1893;28(4):103-106.
6. Rouillet S, Biais M, Sztark F. Absorción y distribución de los anestésicos halogenados. *EMC, Anestesia-Reanimación*. 2010;36(4):1-6.
7. Ikeda S, Makino H. A Round Trip: The Japanese Contribution to the Development of Sevoflurane. *Anesth Analg*. 2022;134(2):432-439.
8. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):13-26.
9. Summer G, Lirk P, Hoerauf K, et al. Sevoflurane in exhaled air of operating room personnel. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1070-1073.
10. Costa Paes ER, Braz MG, Lima JT, et al. DNA damage and antioxidant status in medical residents occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Acta Cir Bras*. 2014;29(4):280-286.
11. Hua HX, Deng HB, Huang XL, et al. Effects of Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gas on Oxidative Stress and DNA Damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8831535.
12. Granados Tinajero SO, Lorenzana-Jiménez M, Canto Sánchez L. Contaminación por anestésicos halogenados durante el uso de tres circuitos anestésicos. *Rev Mex Anest*. 1986;9(3):159-167.
13. Leor Moror H, Lorenzana-Jiménez M, Melman Szteyn E, Zepeda Elizondo E. Contaminación y costos de operación en anestesia pediátrica con el uso de dos circuitos anestésicos: circuito cerrado y circuito semiabierto. *Rev Mex Anest*. 1987;10(3):135-146.

Práctica de Farmacología tiroidea y ginecológica como estrategia de enseñanza, aprendizaje y evaluación para los estudiantes de Farmacología de la carrera de Médico Cirujano, UNAM

Mariana Segovia Mendoza*, Guadalupe Esther Ángeles López*, Cristina Lemini, Wilbert Joel Santiago Cruz, Brenda Paola Canchola Franco, Andrea Paola Alarcón Rangel, Carlos Manuel Pérez Fuentes

ISSN IMPRESO 2954-4327. <https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i2.4> Ciudad de México

Resumen

La asignatura de Farmacología es de carácter obligatorio durante el segundo año de la carrera de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina, UNAM. El Programa Académico de esta asignatura tiene como fundamento curricular un enfoque basado en competencias, las cuales favorecen la enseñanza de aprendizaje, el pensamiento y razonamiento crítico. Relacionado a lo anterior, la asignatura de Farmacología comprende una parte teórica y una práctica en formato de aula virtual. En el Programa Académico de Farmacología se encontró un área de oportunidad en la parte práctica de los temas de Farmacología tiroidea y ginecológica, contemplados en el tercer bloque del programa.

Es por ello que, el objetivo de este trabajo es de la creación de la práctica de Farmacología tiroidea y ginecológica diseñada para que los estudiantes adquieran las competencias farmacológicas necesarias para el entendimiento de diferentes

afecciones endocrinas y el tratamiento de medicamentos útiles en estos contextos patológicos. Para alcanzar este objetivo, se diseñaron tres casos clínicos correspondientes a alteraciones de la glándula tiroides y temas de ginecología en la plataforma Moodle.

Para cada caso clínico consideramos diversas condiciones patológicas relacionadas con hormonas proteicas o esteroideas, así como el entendimiento de los mecanismos de acción de distintos fármacos que sean utilizados en este contexto. Finalmente, esta práctica se encontrará disponible próximamente en el aula virtual del Departamento de Farmacología y permitirá a los estudiantes aplicar sus habilidades adquiridas de manera teórica por medio de su razonamiento clínico al seleccionar los fármacos o métodos anticonceptivos basados en evidencia.

Palabras clave:

Tiroides, anticonceptivos, menopausia

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

Autores de correspondencia: Mariana Segovia-Mendoza: e-mail: mariana.segovia@facmed.unam.mx
y Guadalupe Esther Ángeles-López: e-mail: geangeles@yahoo.com.mx

Introducción

La Asignatura de Farmacología se imparte en el segundo año de la licenciatura de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la UNAM como asignatura obligatoria ⁽¹⁾. El Programa de esta asignatura contempla como objetivos que los estudiantes sean capaces de aplicar los principios y conceptos fundamentales de la Farmacología, a través del análisis de la información y el estudio guiado, para contribuir a las habilidades, conocimientos y actitudes profesionales necesarias para el uso racional de los medicamentos ⁽²⁾.

La asignatura de Farmacología contempla a las prácticas de laboratorio como una estrategia didáctica que permite la integración y refuerzo de conocimientos ⁽³⁾. Por otra parte, la enseñanza de laboratorio de las ciencias básicas se considera un elemento indispensable en la formación científica de los estudiantes de medicina. Por lo tanto, debe ser conceptualizada como una herramienta primordial ⁽⁴⁻⁶⁾.

La estructura de las prácticas de laboratorio comprende la compilación de fuentes de información, antecedentes del tema en cuestión, exposición de un problema específico y el razonamiento guiado del problema a través de preguntas. Cabe resaltar que, también se considera de vital importancia la retroalimentación al estudiante para que pueda reforzar sus conocimientos.

En la práctica de Farmacología tiroidea y ginecológica, nosotros consideramos fundamental incluir problemas de salud que aquejan principalmente a la población femenina en diferentes etapas cronobiológicas de su vida. En este contexto, reconocemos que las mujeres están mayormente expuestas a sustancias que alteren su regulación endócrina por diversas cuestiones de salud o sociales desde etapas tempranas, hasta la tercera edad, como lo es la terapia de reemplazo hormonal. Es por ello que, la presente práctica busca que los médicos en formación tengan herramientas para enfrentar problemáticas sociales actuales.

A manera de introducción de la parte práctica reconoceremos al eje hipotálamo-hipófisis como componente regulador indispensable del sistema endocrino que controla la liberación de hormonas en el cuerpo humano. El hipotálamo es responsable de recibir señales y estímulos tanto internos como externos, y actúa como centro de control para regular la liberación de hormonas en el torrente sanguíneo. La hipófisis, tiene un papel central en la regulación hormonal, a través de sus dos componentes, la adenohipófisis (lóbulo anterior) y la neurohipófisis (lóbulo posterior), donde se produce la secreción de diversas hormonas, incluyendo la hormona del crecimiento, la hormona estimulante de la tiroides, la hormona adrenocorticotrópica, la hormona folículo estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH), entre otras ⁽⁷⁾.

El eje hipotálamo-hipófisis juega un papel crucial en la regulación de diversas funciones corporales, como el crecimiento y desarrollo, el metabolismo, la reproducción, la respuesta al estrés y la homeostasis. Se debe considerar que cualquier alteración en este eje puede tener consecuencias significativas en la función hormonal y la salud en general ⁽⁸⁾.

Por esta razón, el objetivo de la creación de la práctica de Farmacología tiroidea y ginecológica esta diseñada para que los estudiantes adquieran las competencias farmacológicas necesarias para el entendimiento de diferentes afecciones endocrinas y el tratamiento de medicamentos útiles en estos contextos patológicos. Los objetivos de aprendizaje considerados en la presente práctica son:

- Distinguir los conceptos empleados para el campo de la ginecología y manejo en el tratamiento de la glándula tiroides.
- Reconocer el sitio molecular y los mecanismos de acción, de algunos fármacos utilizados en la ginecología y para el tratamiento de la glándula tiroides.
- Comprender el perfil farmacocinético de los medicamentos útiles en ginecología y para el tratamiento de la glándula tiroides.

Materiales y métodos

La práctica fue desarrollada de manera digital para su ejecución con el programa Moodle bajo la licencia del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Cada caso clínico considerado en la presente práctica expone diferentes preguntas acerca de un padecimiento relacionado con alteraciones de la glándula tiroidea, elección de fármacos antihormonales, así como el tratamiento y manejo de la menopausia y la osteoporosis, donde se discuten las estadísticas de incidencia en nuestra población, los mecanismos de acción y características farmacocinéticas de los fármacos implicados en los esquemas terapéuticos para estas condiciones.

Resultados y discusión

La práctica expone tres casos clínicos los cuales se describen a continuación:

Caso clínico 1: Hipotiroidismo

El primer caso clínico corresponde a una condición de hipotiroidismo, el cual se define como una deficiencia de la glándula tiroidea para producir suficientes hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades del cuerpo. La triyodotironina (T3) y la tiroxina o tetrayodotironina (T4) son hormonas tiroideas encargadas de regular diversos procesos metabólicos.

Para producir estas hormonas tiroideas, el cuerpo requiere yodo, un elemento que se encuentra en los alimentos. La glándula tiroidea recoge el yodo y lo procesa para transformarlo en hormonas tiroideas. Cualquier alteración en la captación de yodo puede generar deficiencia de la producción de estas moléculas ⁽⁹⁾.

De acuerdo con datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del año 2020, en México, se estima que 8.7% de los adultos padece de hipotiroidismo clínico o subclínico. Esta cifra corresponde a cerca de 5.1 millones de personas adultas, sin embargo, su mayor afectación es en

mujeres ⁽¹⁰⁾. En el caso clínico contemplado en la práctica se describe a una persona soltera del sexo femenino de 30 años de edad que radica en la zona sur de la CDMX, Alcaldía Tlalpan. La paciente tiene como antecedentes heredo-familiares a su madre con diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico de enfermedad tiroidea no especificada; su padre presenta hipertensión arterial sistémica. Los antecedentes personales patológicos de la paciente son amigdalectomía a los 8 años, tabaquismo positivo (4 cigarrillos al día desde hace 5 años), alergias negadas, transfusiones negadas y diagnóstico con trastorno depresivo hace 1 año tratado con sertralina de 50 mg cada 24 horas por las mañanas.

La paciente acude a consulta porque ha notado un aumento progresivo de peso a pesar de seguir una dieta saludable y hacer ejercicio regularmente. Además, presenta fatiga constante, debilidad muscular, piel seca, estreñimiento y sensación de frío en extremidades. También menciona una disminución de la libido y cambios en su ciclo menstrual, con periodos más abundantes y prolongados. La paciente refiere bradicinesia leve en los movimientos y un ligero edema en extremidades inferiores.

De este caso clínico, se derivaron 15 preguntas en las cuales revisó el diagnóstico de la paciente, se presentan infografías que explican que es el hipotiroidismo, sus manifestaciones clínicas, sus complicaciones y métodos diagnósticos. El caso clínico hace referencia también al mecanismo de acción y características farmacocinéticas de la levotiroxina, Figura 1, que es el tratamiento de elección y sugerido por la Guía de Práctica Clínica (GPC) "Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario en adultos".

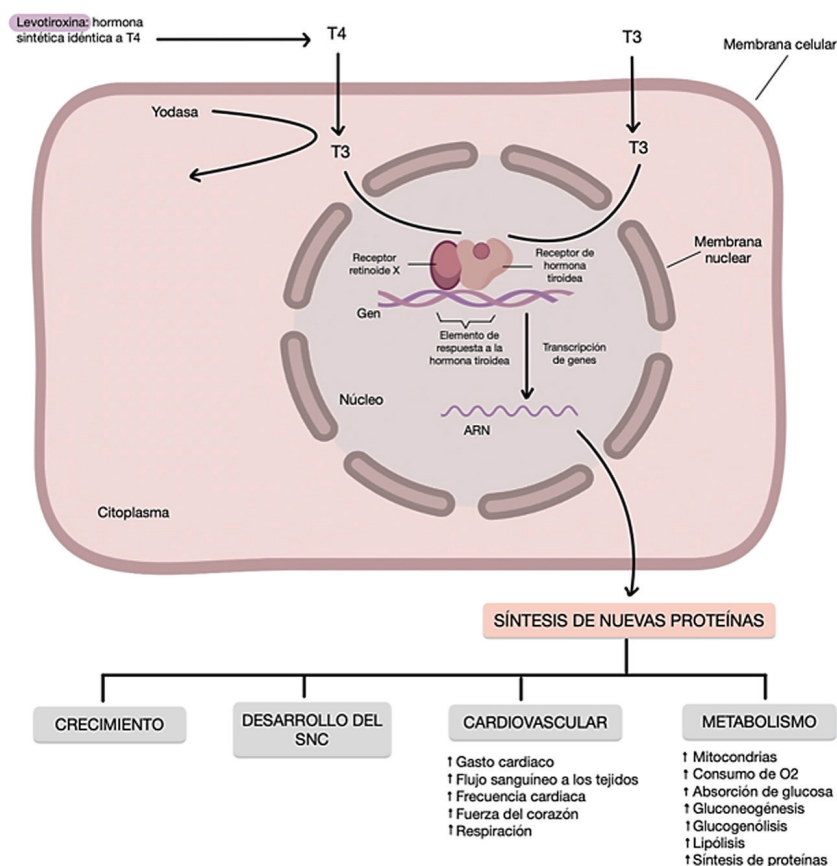


Figura1. Mecanismo de acción de levotiroxina

Caso clínico 2: Anticoncepción hormonal

El segundo caso clínico de la sesión práctica consta de 13 preguntas, en las cuales se aborda el tema de métodos anticonceptivos, enfocándose en fármacos con acciones hormonales. Los anticonceptivos hormonales son análogos sintéticos de hormonas esteroideas como estrógeno y progesterona que se utilizan para producir efectos antiovulatorios al inhibir la secreción de FSH y LH, también pueden afectar la secreción de moco y el revestimiento endometrial. Sin embargo, los anticonceptivos pueden también ser utilizados para el tratamiento de distintos problemas ginecológicos. Los efectos secundarios más comunes de los anticonceptivos hormonales incluyen náuseas, cefalea, cambios de humor y sangrados irregulares. Además, los anticonceptivos se han relacionado con el riesgo de tromboembolismo venoso ⁽¹¹⁾. El médico en formación debe tener nociones específicas para facilitar la decisión de las personas a tomar una resolución sobre el método anticonceptivo más adecuado a sus necesidades y condición de salud.

El caso clínico está enfocado a que el médico pueda tener un conocimiento amplio de la variedad de métodos anticonceptivos, así como dominio en su manejo clínico. Los estudiantes pueden revisar a lo largo de este caso clínico un libro publicado por la OMS titulado "Planificación familiar: Un manual mundial para proveedores", en donde se presenta información efectiva para ofrecer métodos de planificación familiar".

En el caso clínico trata de una mujer de 21 años de edad, nacida en Ecatepec, Estado de México, la cual se encuentra cursando sus estudios de Licenciatura. La paciente no presenta antecedente heredo-familiares ni personales patológicos de relevancia clínica.

La paciente acude a primer nivel de atención en busca de un método anticonceptivo derivado a que a su pareja siempre se le olvida usar preservativo de barrera. Menciona que a una amiga suya le implantaron un “parche” y que con ello se ha evitado de problemas en utilizar algún otro método anticonceptivo. Refiere no haber utilizado un método anticonceptivo previamente y los siguientes datos:

- Le gustaría un método que tenga una extensa duración derivado a que le gustaría concluir sus estudios universitarios sin alguna complicación.
- Por motivo de sus estudios se le dificultaría acudir constantemente a consultas de seguimiento regulares.
- Es olvidadiza y no se le ha dado bien seguir tratamientos previamente.

La práctica guía al estudiante a decidir cuál sería el mejor método anticonceptivo que se adecue a las necesidades de la paciente, este razonamiento se logra a través de infografías con los distintos métodos anticonceptivos y su porcentaje de eficacia, así como guías de planificación familiar reguladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), gráficos acerca de la fisiología de la reproducción femenina y tablas compilatorias de las principales características, usos, ventajas, desventajas y efectos secundarios de los distintos métodos anticonceptivos, Figura 2. Asimismo, el caso clínico ofrece al estudiante un panorama amplio, ya que se contempla un seguimiento de la paciente a cinco años.

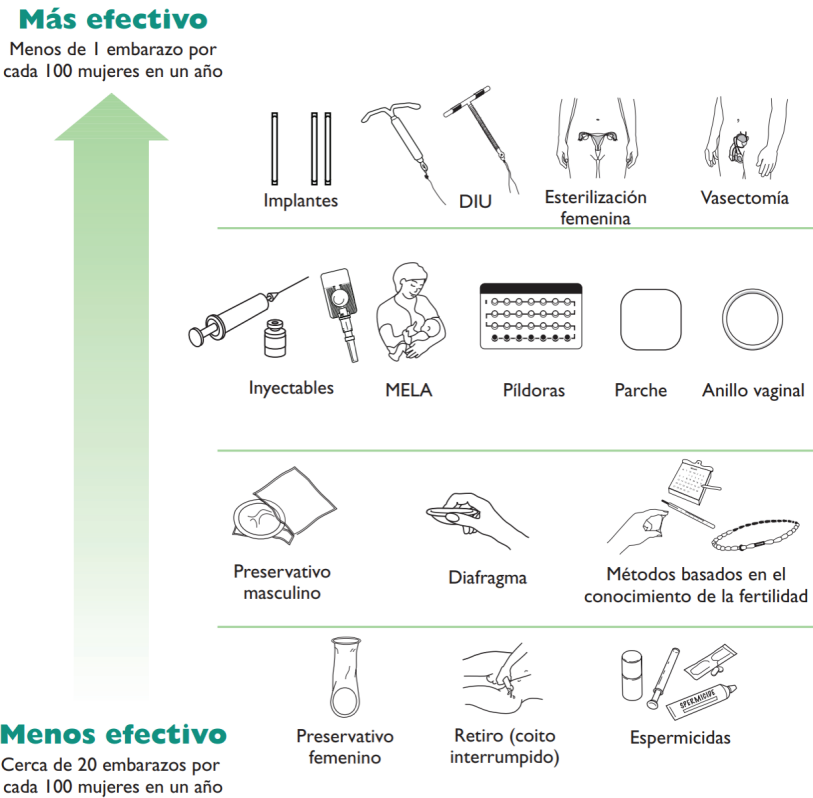


Figura 2. Métodos anticonceptivos y su porcentaje de efectividad (OMS 2019).

Caso clínico 3: Climaterio, menopausia y osteoporosis

Antes de describir como esta constituido el tercer caso clínico, es importante mencionar que debido a que la esperanza de vida se ha ampliado de manera significativa a nivel mundial, el periodo que las mujeres pasan en una condición menopáusica es prolongado ⁽¹²⁾. A este respecto, el manejo, tratamiento y cuidado que se le pueda ofrecer a pacientes en esta condición resulta indispensable para lograr ampliar su calidad de vida sin complicaciones mayores.

En general, la menopausia se define como el cese de los periodos menstruales de una mujer una vez que han transcurrido 12 meses consecutivos. La menopausia es ocasionada por una depleción de la actividad de los folículos ováricos y su capacidad de producir estrógenos ante el estímulo de las hormonas FSH y LH.

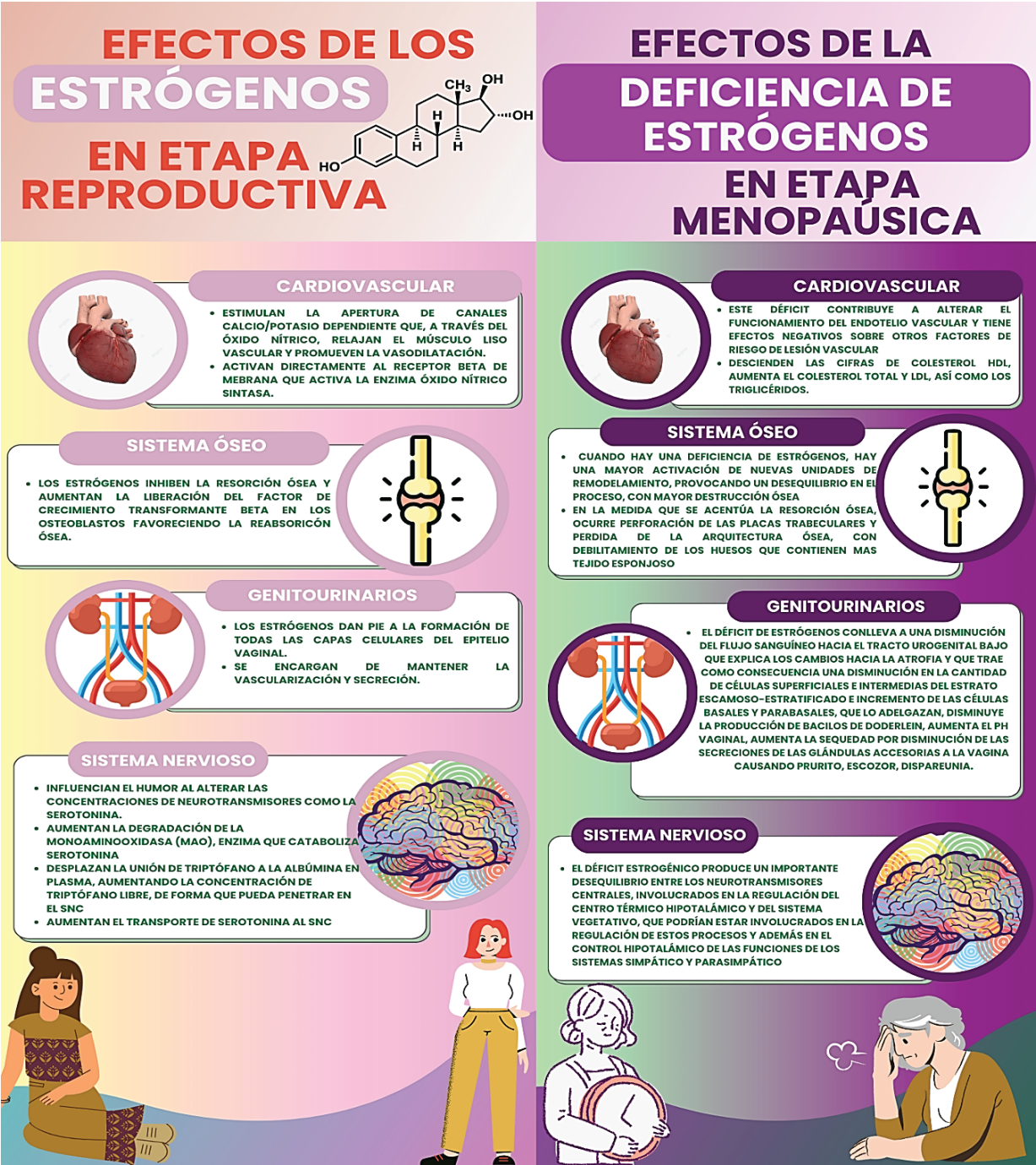
La menopausia es un proceso fisiológico natural que se acompaña de un conjunto de síntomas que pueden desencadenar alteraciones metabólicas, en el estado de ánimo, y al mismo tiempo puede conllevar a diversas condiciones patológicas ⁽¹³⁾.

La práctica se centra en una paciente femenina de 52 años, soltera y de nacionalidad mexicana. La paciente no presenta antecedente heredo-familiares ni personales patológicos de relevancia clínica. La paciente acude a primer nivel de atención porque refiere ausencia de menstruación desde hace 1 año, además, comenta que desde hace 1 mes ha presentado síntomas como bochornos y sudoraciones nocturnas las cuales provocan alteraciones del sueño. Menciona además cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, y disminución de la falta de concentración. Aunado a lo anterior, la paciente menciona que tiene síntomas genitourinarios como prurito y sequedad vaginal.

De este caso clínico, se derivaron 15 preguntas en las cuales se revisa la infografía de factores modificables y no modificables de la condición menopáusica, fisiología del sistema reproductor femenino con especial énfasis en sintomatología durante la menopausia, así como los efectos

de los estrógenos en edad reproductiva y las consecuencias de su deficiencia en menopausia. La práctica también refiere a la Guía de Práctica Clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social “Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia” para el manejo de la menopausia y características farmacocinéticas de los estrógenos conjugados, Figura 3.

En el caso clínico se contempla un seguimiento de la paciente 10 años posteriores debido a una fractura de cadera que posteriormente se diagnostica como osteoporosis, afección del sistema óseo que afecta principalmente a mujeres menopáusicas. El caso clínico termina con el manejo terapéutico de la osteoporosis, así como algunas recomendaciones para pacientes de esta condición en etapa menopáusicas.



Como se puede observar, los casos clínicos permiten a los estudiantes aplicar los conocimientos adquiridos previamente en las clases de teoría. Las preguntas se encuentran dirigidas a que apliquen su razonamiento clínico y puedan comenzar a tomar decisiones acerca de la mejor terapéutica para su paciente. Sobre todo, por el uso de Guías de Práctica Clínica o el libro de la OMS acerca de métodos anticonceptivos que poseen información basada en evidencia.

Es muy importante para nosotros los docentes que, en esta etapa de transición hacia una era totalmente digital, los estudiantes posean las habilidades de búsqueda de información basada en la evidencia, preparándolos de esta manera para su futuro en el conocimiento médico. Por esta razón, debemos continuar con la actualización y/o sustitución de prácticas, que permitan seguir desarrollando habilidades y estableciendo conocimiento en los alumnos de medicina.

Finalmente cabe mencionar, que para esta práctica se decidió el uso Moodle, debido a que esta plataforma permite realizar la práctica en una modalidad de examen, es decir al final de la práctica se puede obtener una calificación, con preguntas de diferentes tipos, desde preguntas abiertas, verdadero o falso, opción múltiple, respuesta corta alfa -numérica entre algunas otras. En nuestra experiencia previa, con la práctica de antiparasitarios, tiene estas ventajas sobre EXE-learning. Además, es más fácil de que se pueda integrar al Moodle que ya posee el departamento de Farmacología en donde se encuentran todas las prácticas de la asignatura.

Conclusiones:

El contenido completo de esta práctica se encontrará disponible en el aula virtual del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM para su realización por estudiantes de segundo año de la carrera de Médico Cirujano. Los autores consideramos que la creación de esta importante herramienta permite a los estudiantes aplicar sus habilidades adquiridas de manera teórica por medio de su razonamiento clínico al seleccionar los fármacos para afecciones tiroideas así como métodos anticonceptivos basados en evidencia.

Agradecimientos

Se agradece al Dr. Domingo Francisco Aguilar Medina por sus valiosos comentarios acerca de la práctica. Los autores agradecen al Programa de Apoyo y Fomento a la Investigación Estudiantil (AFINES).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Consejo Académico del Área de las Ciencias Biológicas y de la Salud (CAABYS). Plan de Estudios 2010. Aprobado el 2 de febrero de 2010. Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de Mexico; 2010.
2. Departamento de Farmacología. Programa académico de farmacología. Facultad de Medicina, UNAM. 2023
3. González Jaramillo S, Recino Pineda U. Las estrategias de aprendizaje en el Educación Médica Superior %J EDUMECENTRO. 2013;5:212-24.
4. Salazar Malerva I, Heredia Escorza Y. Estrategias de aprendizaje y desempeño académico en estudiantes de Medicina. Educación Médica.
5. Rodríguez Carranza R, Fortoul Van der Goes T, Moreno Altamirano L, Izazola Conde C, Rodríguez Suárez J. La enseñanza de laboratorio en las escuelas de medicina. Hacia una orientación formativa. Revista de la Facultad de Medicina. 1985;3(3).
6. Barrientos-Cabezas Á, Arriagada-Pérez L, Navarro-Vera G, Troncoso-Pantoja CA. Intervención multidisciplinaria como estrategia de aprendizaje en salud %J FEM: Revista de la Fundación Educación Médica. 2020;23:69-73.
7. Cañete R, Mata C, Guerrero S. Patología neuroendocrina. Anales de Pediatría Continuada. 2009;7(6):339-47.
8. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueifar M, Hale TM, et al. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. Front Behav Neurosci. 2020;14:601939.
9. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. The Lancet. 2004;363(9411):793-803.
10. Gutierrez-Paternina JJ, Olaya-Garay SX, Vallejo-Gonzalez S, Bustamante-Villa J, Paternina-Carballo JD. [Considerations for the management of critical patients with thyroid disease]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(6):719-27.
11. Britton LE, Alsbaugh A, Greene MZ, McLemore MR. CE: An Evidence-Based Update on Contraception. Am J Nurs. 2020;120(2):22-33.
12. Crimmins EM. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. Gerontologist. 2015;55(6):901-11.
13. Weismiller DG. Menopause. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2009;36(1):199-226.

Práctica de Antiparasitarios como Estrategia Didáctica para Estudiantes de Farmacología de la Carrera de Médico Cirujano

Guadalupe Esther Ángeles-López*, Mariana Segovia-Mendoza*, Rosa Ventura-Martínez, Alan Manuel Alpizar Márquez, Jesús Ernesto Martínez Luna, Erasmo Maldonado Sánchez

ISSN IMPRESO 2954-4327. <https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i2.5> Ciudad de México

Resumen

La Farmacología es una de las asignaturas primordiales para los estudiantes de Medicina, que permite a los alumnos adquirir habilidades y conocimientos fundamentales para el uso racional de medicamentos. Las prácticas de laboratorio son estrategias didácticas que favorecen la integración de conocimientos, así como reflexión y razonamiento. Debido a que en el ciclo escolar 2021-2022 la asignatura de Farmacología de la Carrera de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina de la UNAM no contaba con una práctica de laboratorio relacionada con el tema de antiparasitarios que completamentara al tema de Quimioterapia Infecciosa, el objetivo de este trabajo fue la creación y descripción de la misma. Para la creación de la práctica se utilizó eXe-Learnig, un programa que facilita de creación de contenidos educativos. A través de este programa se presentan 4 casos clínicos de infecciones producidas por *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Ascaris lumbricoides* y *Plasmodium vivax*. En la práctica se incluyó un video explicando definiciones y clasificación de parásitos. Cada caso clínico plantea diferentes preguntas acerca del ciclo de vida de cada microorganismo, los tratamientos farmacológicos con su mecanismo de acción, farmacocinética

y efectos adversos de los antiparasitarios. Es importante mencionar que, la presente práctica se encuentra incorporada en el Programa Académico de la Asignatura de Farmacología en el aula virtual del Departamento de Farmacología. Además, la práctica ha presentado buena aceptación por parte de los alumnos y por esta razón es muy importante continuar con la creación de nuevas estrategias didácticas, como la implementación de prácticas digitales.

Palabras clave:

Antiparasitarios, práctica de laboratorio, eXe-Learning, mecanismo de acción, reacciones adversas.

Abreviaturas

AGO: Antecedentes GinecoObstétricos
APNP: Antecedentes Personales No Patológicos
APP: Antecedentes Personales Patológicos
CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
GPC: Guía de Práctica Clínica
IVSA: Inicio de Vida Sexual Activa
OMS: Organización Mundial de la Salud
SCORM: Modelo de referencia para objetos de contenido comparable

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

Autores de correspondencia: Guadalupe Esther Ángeles-López: e-mail: geangeles@yahoo.com.mx

y Mariana Segovia-Mendoza: e-mail: mariana.segovia@facmed.unam.mx

Introducción

La Asignatura de Farmacología correspondiente al área de las bases biomédicas de la Medicina del Plan de Estudios 2010⁽¹⁾, es una asignatura obligatoria que se encuentra ubicada en el segundo año de la Licenciatura de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la UNAM.

El programa de farmacología⁽²⁾ se encuentra organizado en función del objetivo general de la asignatura, en el cual, se espera que los estudiantes sean capaces de aplicar los principios y conceptos fundamentales de la farmacología, a través del análisis de la información y el estudio guiado, para contribuir a las habilidades, conocimientos y actitudes profesionales necesarias para el uso racional de los medicamentos.

En este sentido, los docentes de la Asignatura de Farmacología estamos comprometidos a ofrecer al estudiante estrategias didácticas que le permitan la adquisición e integración de los conocimientos, habilidades y destrezas para promover su razonamiento y reflexión, y de esta manera promover en los estudiantes el uso racional de los medicamentos.

Una de las estrategias didácticas que permite la integración de conocimientos, así como reflexión y razonamiento, es la implementación de prácticas. Debido a que en el laboratorio de Farmacología es un sitio donde se conjugan y aplican los conocimientos adquiridos en la teoría, las prácticas de laboratorio constituyen una oportunidad valiosa en el desarrollo cognitivo y de motivación de estudiantes⁽³⁾.

El trabajo de laboratorio favorece y promueve el aprendizaje, pues le permite al estudiante cuestionar sus saberes y confrontarlos con la realidad⁽⁴⁾. La actividad en el laboratorio no solo debe ser vista como una herramienta de conocimiento, sino como un instrumento que promueve los objetivos conceptuales, procedimentales y actitudinales⁽⁵⁾.

En el ciclo escolar 2021-2022, se observó que se requería hacer énfasis en completar los conocimientos en el tema de Quimioterapia

Infecciosa. Este tema abarca a los antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios. Las prácticas de antibacterianos, antivirales y antifúngicos, ya se encuentran disponibles; sin embargo, no se contaba con una práctica de antiparasitarios para completar al tema de Quimioterapia Infecciosa.

Como todos sabemos, las enfermedades parasitarias constituyen un problema de salud pública por su alta frecuencia en países en vías de desarrollo como México⁽⁶⁾. Es de suma importancia, que los médicos generales tengan un adecuado conocimiento para el tratamiento de las enfermedades parasitarias y manejen de manera racional el uso de los antiparasitarios.

Por esta razón, el objetivo de la creación de la práctica de "Farmacología de los medicamentos antiparasitarios" fue que los estudiantes adquieran las competencias farmacológicas necesarias para el uso razonado de medicamentos útiles en infecciones parasitarias y los resultados de aprendizaje fueron:

1. Discriminar los blancos farmacológicos sobre los distintos parásitos
2. Contrastar las características farmacocinéticas medicamento relevantes que contribuyen al tratamiento eficaz y seguro
3. Discriminar el perfil distintivo de reacciones adversas

El desarrollo de la práctica de Farmacología de los medicamentos antiparasitarios en una plataforma amigable como lo es eXe-Learning es imprescindible, en donde, a través de casos clínicos los alumnos puedan aplicar el conocimiento farmacológico adquirido en la teoría y plasmarlo para resolver los casos.

Materiales y métodos

Para el desarrollo de la práctica se diseñaron cuatro casos clínicos en la plataforma eXe-Learning, los cuales cuentan con bases clínicas. En cada caso se revisaron los blancos farmacológicos, farmacocinética y reacciones adversas de algunos antiparasitarios. También se diseñaron imágenes originales utilizando el software BioRender y un video introductorio acerca de parásitos.

La práctica también contempla un caso clínico de evaluación, el cual se presenta en la plataforma digital eXe-Learning SCORM (Modelo de referencia para objetos de contenido comparable).

Resultados y Discusión

Para iniciar con la práctica se diseñó un video introductorio acerca de los parásitos en donde se abordan conceptos relevantes, como la definición y descripción de las distintas clases de parásitos, así como la relevancia de las infecciones parasitarias que producen. Posteriormente, se realizó el diseño de cuatro casos clínicos que incluyen a parásitos que comúnmente infectan a la población mexicana. Casos clínicos de parasitosis causada por protozoarios, nemátodos y esporozoos⁽⁷⁾.

Caso clínico de antiprotozoario 1

Para iniciar con la sesión práctica se seleccionó a la giardiosis por ser una de las infecciones intestinales cosmopolita que más afecta al hombre. Es producida por el microorganismo *Giardia lamblia* y se transmite por la ingestión de agua y alimentos contaminados. En México, de acuerdo a la Secretaría de Salud en 2015 se reportaron 63722 casos nuevos de giardiosis, siendo los estados de Yucatán y Sinaloa los que presentaron mayor índice de esta parasitosis. En 2004, la giardiosis se incluyó en la iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad desatendida⁽⁸⁾. Por esta razón, consideramos que la *Giardia lamblia* es un parásito que deben revisar los estudiantes en esta práctica.

El caso clínico correspondiente a esta enfermedad describe a una paciente femenina de 3 años de edad, procedente de una zona poco urbanizada de Acapulco Guerrero. Se estableció que la paciente presenta evacuaciones acuosas de 5 días de evolución acompañadas de meteorismo, dolor abdominal, náuseas y vómito. A la evaluación física se observa: mucosa oral deshidratada, sin presencia de ojos hundidos y llenado capilar de 2 seg, a la percusión abdomen timpánico; a la palpación abdomen distendido. Al interrogatorio la madre refiere:

Antecedentes Personales Patológicos (APP): Niega enfermedades crónico-degenerativas, con completo esquema de vacunación, última desparasitación hace 1 año. Niega alergias.

Antecedentes Personales No Patológicos (APNP): Habita en casa propia en condiciones no higiénicas y sin presencia de drenaje, construida de tabique, techo de lámina y piso de tierra. Hace 2 semanas la encontró bebiendo agua del balde del perro de la casa.

En las pruebas que se solicitan para la paciente, se observan quistes en heces y en la prueba de tinción tricrómica se observan trofozoítos; indicando una infección parasitario provocada por *G. lamblia*.

De este caso clínico, se derivaron 11 preguntas con retroalimentación en las cuales se revisó el diagnóstico presuntivo de la paciente, infografía y ciclo de vida de *Giardia lamblia*, riesgos de desarrollar la enfermedad. A partir de la revisión de la práctica clínica de prevención, diagnóstico y tratamiento de Giardiasis, se pretende que el alumno pueda establecer el tratamiento farmacológico óptimo, así como el entendimiento del mecanismo de acción (Figura 1) y farmacocinética del fármaco de elección terapéutica, el metronidazol.

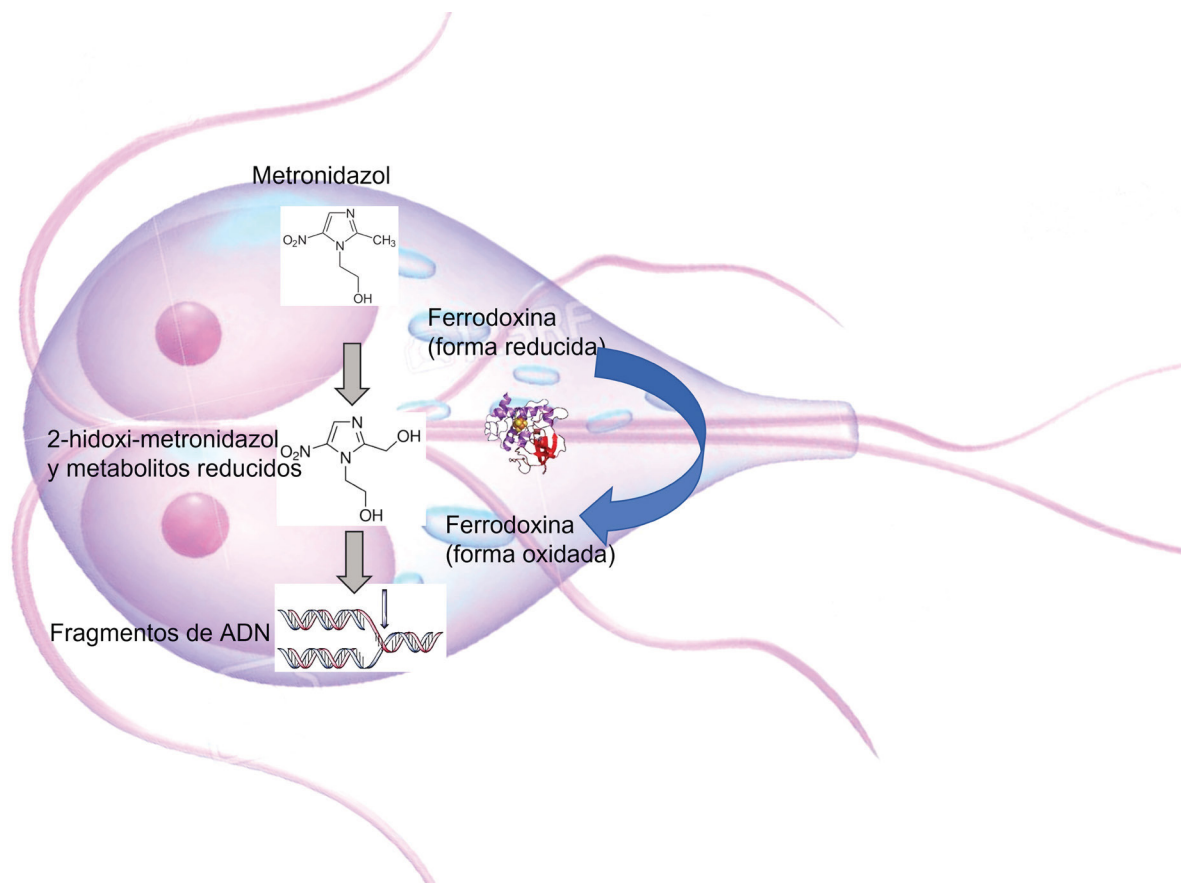


Figura 1. Mecanismo de acción del metronidazol

Caso clínico de antiprotozoario 2

Para el segundo caso clínico de la sesión práctica se seleccionó a la tricomonosis debido a que es una de las infecciones de transmisión sexual más comunes del mundo y es causada por el protozoario *Trichomonas vaginalis*. Esta enfermedad es cosmopolita y no distingue condiciones climatológicas ni socioeconómicas, sobre todo que la gran proporción de los pacientes son asintomáticos y es una enfermedad subestimada y desatendida que representa un problema de salud pública. En México se reportan 170 000 casos al año y su prevalencia es del 10 %⁽⁹⁾.

Por lo antes mencionado, se seleccionó a este parásito y se desarrolló el caso clínico en donde una paciente femenina de 33 años acude a consulta por presencia de leucorrea, color amarillento y olor fétido, acompañada de prurito vulvar, disuria, enrojecimiento genital y dispareunia; los síntomas se exacerbaban después de la menstruación.

APP: Niega enfermedades crónico degenerativas

Antecedentes GinecoObstétricos (AGO): Menarca a los 12 años, ciclos regulares 28x5, Inicio de Vida Sexual Activa (IVSA) a los 15 años, número de pareja sexuales 8. Gesta (G0) , Partos (P0), Abortos (A0), Cesarias (C0), no cuenta con algún método de planificación familiar, ni uso de condón actualmente.

A la especuloscopia se observó eritema vulvovaginal y el exocervix con hemorragias subepiteliales puntiformes, dando un aspecto de fresa. La secreción vaginal era líquida, espumosa, color verde amarillenta, muy abundante.

Recuerda haber tenido cinco parejas sexuales nuevas y diferentes en los últimos meses. Se solicitó frotis directo simple del exudado vaginal, pH vaginal fue 5.3. El cultivo de la muestra en medio selectivo Thayer–Martin modificado resultó negativo. Se sembró en medios líquidos de Diamond y de Feinberg–Whittington, ambos resultaron positivos. Se observó un exudado purulento con más de 20 neutrófilos polimorfonucleares por campo con objetivo de inmersión y abundantes trofozoitos piriformes que indican una infección por *T. vaginalis*.

De este caso clínico se derivaron 11 preguntas con retroalimentación en las cuales revisó el diagnóstico presuntivo de la paciente, infografía y ciclo de vida de *Trichomonas vaginalis*, riesgos de desarrollar la enfermedad y a partir de la revisión de la práctica clínica de vaginitis infecciosa, establecer el tratamiento farmacológico óptimo así como reconocimiento de las reacciones adversas (Figura 2) y farmacocinética del metronidazol.

Elaboro Martínez Luna Jesús Ernesto

Metronidazol		
Efectos adversos		
	Comunes	Serios
 Neurológicos	Dolor de cabeza Mareo	Encefalopatía, convulsiones, ataxia, neuropatía periférica, meningitis aséptica
 Gastrointestinales	Malestar abdominal Disgeusia, Diarrea Náuseas	
 Inmunológicos	Reacción de Jarisch Herxheimer	
Aparato reproductor	Infección por Candida, irritación vaginal, Vaginitis y Flujo vaginal	
 Dermatológicos	Urticaria, enrojecimiento, prurito	Síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica
 Hematológicos		Leucopenia
 Hepáticos		Falla hepática aguda, hepatotoxicidad
 Oftalmológicos		Alteraciones del nervio óptico
 Óticos		Ototoxicidad
 Renales	Disuria, cistitis, sensación de presión pélvica	Síndrome urémico hemolítico

Figura 2. Efectos adversos de metronidazol

Caso clínico de nematodos

Para el tercer caso, se seleccionó una geohelmintiasis por ser una enfermedad muy común por contacto con el suelo, que a nivel mundial afecta a las poblaciones más pobres y vulnerables. Algunos de los agentes causales es *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*. Se estima que en América una de cada tres personas está infectada y cerca de 46 millones de niños entre 1 y 14 años están en riesgo de infectarse por estos parásitos. Uno de los países donde hay más presencia de helmintiasis es México⁽¹⁰⁾. Por esta razón se seleccionó a *Ascaris lumbricoides* para que se estudiara en este tercer caso clínico. Aunque este parásito se encuentra frecuentemente en México, se obtuvo un caso no común reportado previamente⁽¹¹⁾ para que los alumnos pudieran desarrollar la parte teórica de farmacología, pero al mismo tiempo que integren sus conocimientos de la asignatura de microbiología y parasitología, misma que cursan de manera simultánea a la Asignatura de Farmacología.

En ese sentido, se les proporcionó información más detallada del caso clínico, en el cual se plantea que un paciente masculino de 12 años acude al servicio de urgencias con un cuadro de hiporexia y astenia, que se exacerba una semana después; dolor abdominal localizado en epigástrico y cuadrante superior tipo cólico, intensidad 9/10 que incrementa tras ingesta de alimentos, asociado con vómitos de contenido alimentario y posteriormente bilioso. A los 15 días presenta vómito de contenido biliar mas frecuente, el cuadro se asocia a ictericia generalizada, persistencia de aumento de dolor abdominal e hiporexia.

Al examen físico se encuentra al paciente con piel icterica, escleras ictericas, mucosas orales húmedas, abdomen suave, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho y epigastrio, Murphy negativo. También, se realizan exámenes de laboratorio, Biometría Hemática: Incremento de los valores de leucocitos y monocitos; Enzimas hepáticas: incremento de la fosfatasa alcalina, transaminasas (TGO y TGP) y finalmente en la ecografía se observa vesícula biliar distendida, en su interior se observa una imagen de 3mm de grosor sugestiva a un parásito. Por lo tanto, el diagnóstico del paciente es colecistitis por presencia de *A. lumbricoides*.

De este caso clínico, se derivaron 8 preguntas con retroalimentación en las cuales revisó infografía y ciclo de vida de *Ascaris lumbricoides*, recomendaciones de la CDC para el tratamiento de la ascariasis, así como el mecanismo de acción (Figura 3), farmacocinética y reacciones adversas de albendazol.

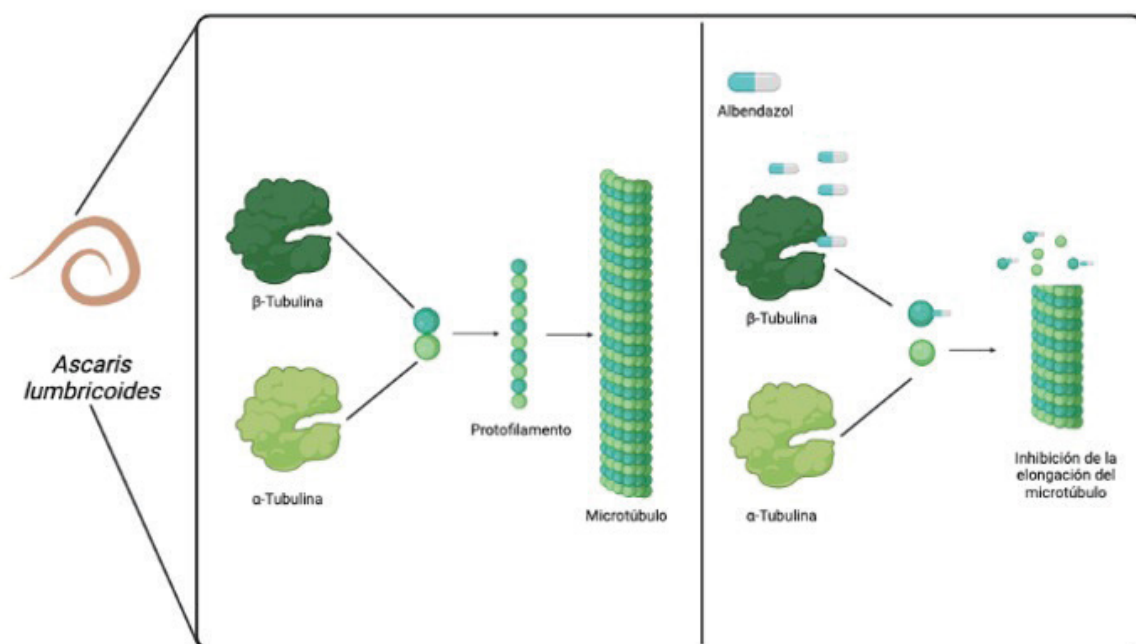


Figura 3. Mecanismo de acción de albendazol

Caso clínico de esporozoos

En el último caso clínico, se seleccionó al paludismo o también denominada malaria, debido a que es una de las enfermedades infecciosas parasitarias mas importantes del mundo, dada su prevalencia, mortalidad y por que ha resultado difícil de controlar⁽¹²⁾. En América entre el 2005 al 2014 se experimentaó un aumento del numero total de casos y muertes⁽¹³⁾. Por lo que para este último caso clínico se planteo que un paciente masculino de 30 años de edad, residente de Cuautitlán Izcalli, soltero y diseñador de jardines; sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual, inicia 9 días posteriores a su regreso de Tapachula, Chiapas donde permaneció 30 días, cursando con un cuadro clínico caracterizado por fiebre de más de 40 °C de predominio vespertino y nocturno, que se controlaba parcialmente con paracetamol 500 mg cada 8 h, antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos no especificados. Al cuadro clínico se le agregaron estreñimiento, disfagia, tos no productiva, cefalea con intensidad 8/10 holocraneana y pérdida ponderal de 4 kg en una semana, por lo que acudió al hospital.

A su ingreso, la exploración física reveló temperatura de 40 °C, frecuencia cardiaca de 127 x min, frecuencia respiratoria de 24 x min, tensión arterial de 122/72 mmHg, somnoliento, orientado en las tres esferas, mucosas secas, ruidos cardiacos aumentados en frecuencia sin agregados, campos pulmonares bien ventilados, el abdomen se encontró distendido, peristalsis sin alteraciones, doloroso a la palpación media y profunda en ambos hipocondrios, timpánico a la percusión, extremidades sin alteración aparente. De acuerdo a la NOM- 032-SSA-2014, Se realiza un examen microscópico de gota gruesa de sangre en donde se observan la presencia de glóbulos rojos con hipocromía moderada, anisocitosis moderada y trofozoítos. Indicando la presencia de *Plasmodium*. De este caso clínico, se derivaron 18 preguntas con retroalimentación en las cuales revisó el diagnóstico presuntivo de la paciente, *Plasmodium* más frecuente en México, infografía (Figura 4) y ciclo de vida de *Plasmodium*, de acuerdo con la NOM-032-SSA-2014, cual es tratamiento de elección, duración de tratamiento, mecanismo de acción de la cloroquina, mecanismos de resistencia de cloroquina, fases de infección de *Plasmodium*, efectos adversos de primaquina y cloroquina y consideraciones para su administración.

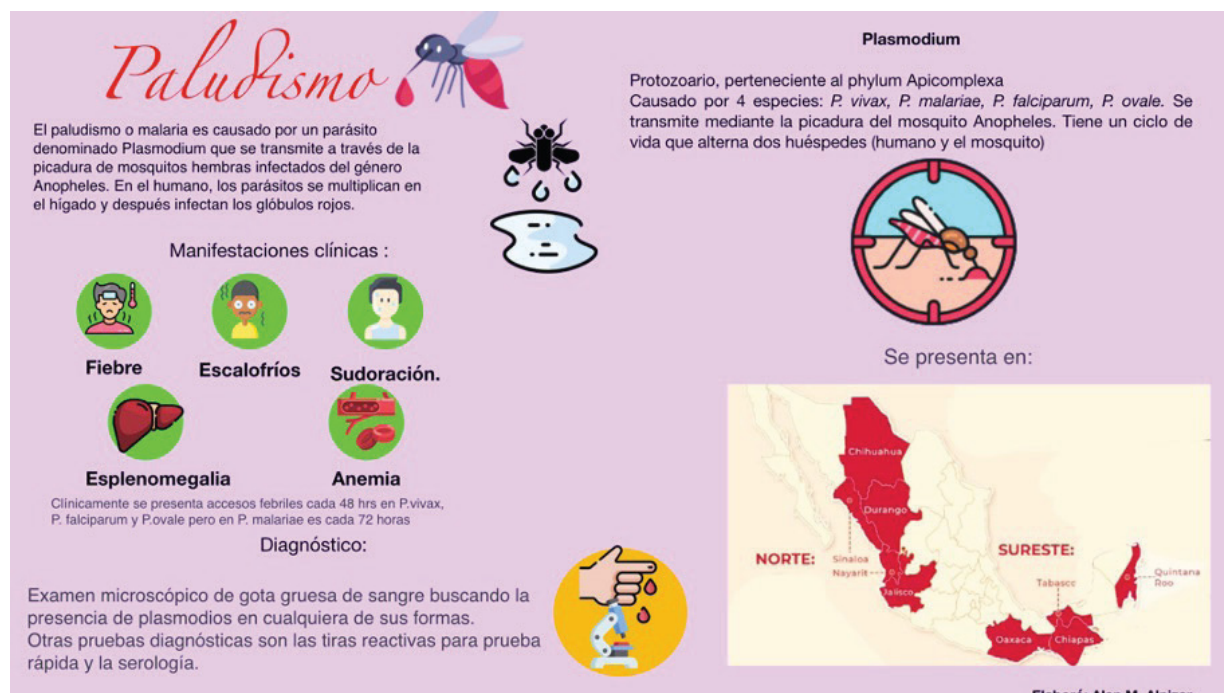


Figura 4. Infografía de Paludismo

Es importante mencionar que, a pesar de que el eXe-Learning ofrece facilidad de uso tanto para estudiantes como docentes, también tiene varias limitaciones, ya que en el desarrollo de preguntas solo se pueden agregar de opción múltiple y falso o verdadero. Afortunadamente, en cada pregunta se puede agregar una retroalimentación si es que el alumno contesta correctamente. El software tiene un apartado de examen SCORM, que no permite la retroalimentación de las preguntas y por tal motivo únicamente se seleccionó un caso clínico para ser evaluado por este tipo de examen SCORM.

El caso clínico que se eligió para que tuviera un formato de examen SCORM, fue el de una pediculosis, infección causada por el ectoparásito *Pediculus capitis*. Este caso se planteó de la siguiente manera: una paciente femenina de 65 años es hospitalizada por neumonía. A la exploración clínica se detecta parasitosis en la piel cabelluda, al examen dermatológico se detectaron parásitos en los cabellos blanquecinos. Al dermatoscopia y microscopio se observó el elemento causante de la infestación.

De este caso clínico en formato examen SCORM, se derivaron 4 preguntas en las cuales se le solicita al estudiante identificar la sintomatología y características clínicas en la paciente, además, de investigar el tratamiento recomendado por la CDC de pediculosis y mencionar el mecanismo de acción de la permetrina (Figura 5). Cabe señalar, que este caso clínico también contiene una infografía e imágenes del ciclo de vida del parásito y mecanismo de acción de la permetrina.

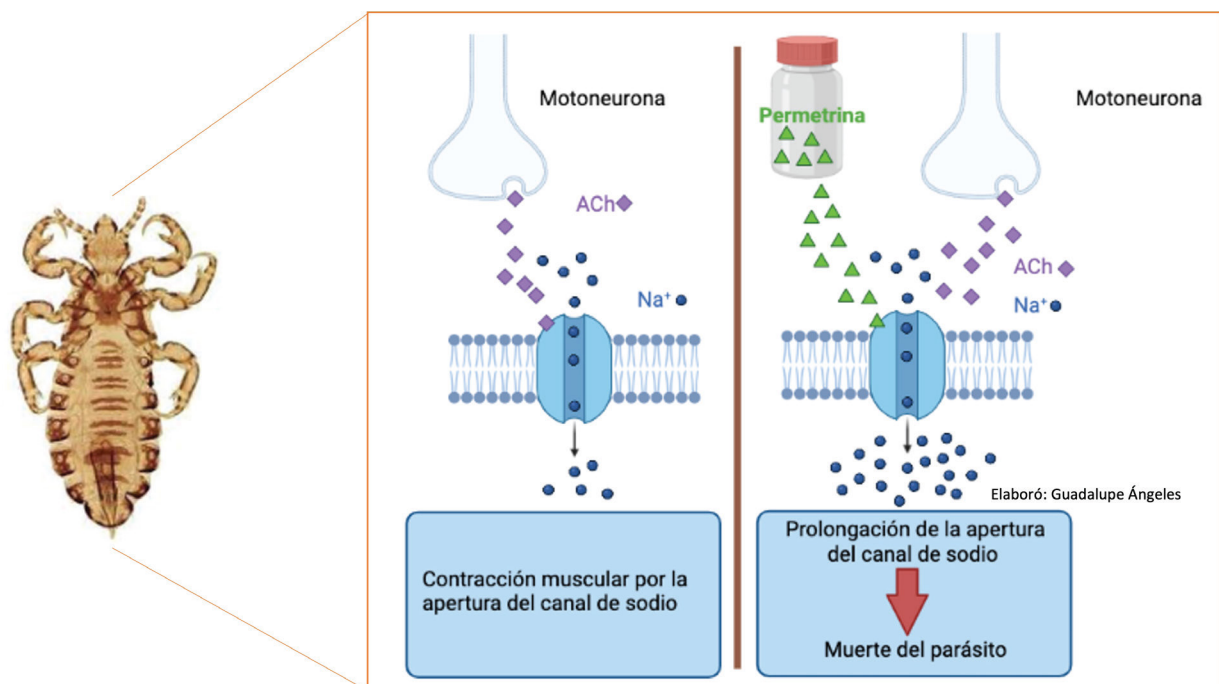


Figura 5. Mecanismo de acción de la permetrina

Como podemos apreciar, es importante que los alumnos desarrollen su capacidad de búsqueda de la información y esto lo fomentamos cuando revisan las Guías de Práctica Clínicas (GPC), páginas web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y Normas Oficiales Mexicanas. Además, se diseñaron ilustraciones de los mecanismos de acción de los antiparasitarios, basándonos en varios libros de farmacología. Consideramos que es importante para los estudiantes las imágenes para que tengan un mejor aprendizaje.

La finalidad de implementar nuevas estrategias didácticas como este tipo de prácticas digitales, desde el punto de vista del profesor, contribuir a que los estudiantes consigan elaborar experiencias teóricas de los hechos del mundo y sean capaces de actuar responsablemente con criterios científicos⁽¹⁴⁾. Estudios previos, reportan que los estudiantes manifiestan que las prácticas de laboratorio que realizan les permiten aplicar los conocimientos aprendidos en la teoría haciendo más sencillo su aprendizaje⁽⁴⁾.

Por lo que, es de suma importancia mantener las prácticas de farmacología actualizadas, en plataformas amigables y proponer nuevo material que complemente algunos temas teóricos del programa de Farmacología que aún no cuentan con una práctica de laboratorio. Finalmente, la práctica de Farmacología de los medicamentos antiparasitarios ya se encuentra disponible en el aula virtual del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM en donde los alumnos han expresado comentarios favorables sobre el material incluido en la práctica.

Conclusiones:

La Farmacología es una asignatura fundamental de la carrera de Médico Cirujano. Su aprendizaje otorga al egresado una base sólida para realizar prescripciones a través del análisis razonado de los fundamentos farmacológicos de los medicamentos más útiles para el tratamiento de las enfermedades más frecuentes en nuestro país.

La práctica Farmacología de los medicamentos antiparasitarios, ya se encuentra en el aula virtual del departamento de Farmacología y ha tenido buen recibimiento por parte de los alumnos, sin embargo; es de suma importancia continuar con la creación de nuevas estrategias didácticas, como la implementación de prácticas de laboratorio digitales (práctica de medicamentos antiparasitarios), que le permitan a los estudiantes tener herramientas para poder aplicar adecuadamente la terapéutica y puedan ejercer de manera profesional, responsable y ética.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Ana del Carmen Susunaga Notario, al coordinador de enseñanza de farmacología, el Dr. Domingo Francisco Aguilar Medina por sus valiosos comentarios acerca de la práctica, al M. en I.T. Andi Espinoza Sánchez y al Ing. Christian A. Arceo Valencia por el video de antiparasitarios y que la práctica se encuentre disponible en el Moodle del departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, UNAM.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Consejo Académico del Área de las Ciencias Biológicas y de la Salud (CAABYS). Plan de Estudios 2010. Aprobado el 2 de febrero de 2010. Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de Mexico; 2010.
2. Departamento de Farmacología. Programa académico de farmacología. Facultad de Medicina, UNAM. 2023.
3. Espinosa-Ríos EA, González-López KD, Hernández-Ramírez LT. Las prácticas de laboratorio: una estrategia didáctica en la construcción de conocimiento científico escolar. ENTRAMADO. 2016;12(1).
4. López Rua AMTAÓE. LAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN LA ENSEÑANZA DE LAS CIENCIAS NATURALES. Revista Latinoamericana de Estudios Educativos (Colombia). 2012;8(1):145–66.
5. Osorio YW. El experimento como indicador de aprendizaje. Boletín PPDQ. 2004;43:7–10.
6. Werner Apt B. Infecciones por parásitos más frecuentes y su manejo. Revista Médica Clínica Las Condes. mayo de 2014;25(3):485–528.
7. Ángeles López GE, Segovia Mendoza M, Ventura Martínez R, Alpizar Márquez AM, Martínez Luna JE, Maldonado Sánchez E. FARMACOLOGÍA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIPARASITARIOS. Aula Virtual, Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. UNAM. 2022.
8. Quezada Lázaro R, Ortega Pierres MG. Giardiosis. Ciencia. 2017;68(1):34–7.
9. Arroyo R. Tricomonosis. Ciencia. 2017;68(1):58–61.
10. OPS. Geohelminthiasis. <https://www.paho.org/es/temas/geohelminthiasis>. OPS. 2023.
11. Dueñas R, David J, Cordero E, Antonio J, Piña P, Mercedes B, et al. CASO CLÍNICO ASCARIASIS BILIAR: CASO CLÍNICO PEDIÁTRICO REPORTADO EN HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS.
12. Plebanski M. Malaria. Ciencia. 2017;68(1):46–9.
13. OPS. <https://www.paho.org/es/noticias/25-4-2022-mexico-avanza-camino-hacia-eliminacion-paludismo>. OPS. 2022.
14. Izquierdo M, SN y EM(. Fundamentación y diseño de las prácticas escolares de Ciencias Experimentales. Enseñanza de las Ciencias. 1999;1(17):45–59.

Comité editorial

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Director de la Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Omar F. Carrasco
Editor en Jefe.

Dr. Germán E. Fajardo Dolci Director de la Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Andrés Navarrete Castro Desarrollo de nuevas moléculas. Facultad de Química, UNAM.	Dra. Karla Duarte Pérez Anestesia y Dolor. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Arturo Juárez Flores Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Irene Durante Montiel Secretaría General. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Federico Martínez Montes Jefe del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Claudia Gómez Acevedo Farmacología Conductual. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Gil A. Magos Guerrero Fitofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Guadalupe Sánchez Bringas Coordinadora de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Gustavo A. Olaiz Fernández Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Ruth Jaimez Melgoza Estrógenos y Hemostasia. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Juan A. Molina Guarneros Farmacoepidemiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Margarita Cabrera Bravo Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Enrique Hong Chong Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV.	Dra. Cristina Lemini Guzmán Farmacología Endocrina. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Luis M. Montaña Ramírez Farmacología del Asma. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Guadalupe S. García de la Torre Jefa del Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Virginia Inclán Rubio Profesora del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Aurora de la Peña Díaz Trombosis y Fibrinólisis. Instituto Nacional de Cardiología. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Jesús E. Morales Ríos Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Rubén Argüero Sánchez Profesor del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Susana Tera Ponce Farmacocinética. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz Cardiología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Julieta Garduño Torres Jefa del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. María Isabel García Peláez Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. Rosa Ventura Martínez Dolor y Plantas Medicinales. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Joel Nava Rangel Medicina del Deporte. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dr. José Benjamín Guerrero López Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos Profesor del Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Domingo F. Aguilar Medina Coordinador de Enseñanza. Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. José de Jesús Rivera Sánchez Medicina Interna y Geriatria. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dra. Martha Luz Ustarroz Cano Jefa del Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM. M. en C. Adrián García Cruz Jefe del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM.	Dra. E. Mahuina Campos Castolo Profesora del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Alfonso Efraín Campos Sepúlveda Farmacocinética y Toxicología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. J. Alfredo Saldívar González Neurofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
Dr. Alejandro Alayola Sansores Jefe del Departamento de Informática Biomédica. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Jesús Benítez Granados Profesor del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM.	Dr. Enrique Gómez Morales Hematología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Víctor Torres Flores Reproducción Humana. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
	Dra. Diana Barrera Oviedo Farmacología y Bioquímica Clínica. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Alejandro Jiménez Orozco Farmacología Celular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.	Dr. Marco A. Velasco Velázquez Farmacología Molecular. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.
			Dr. Félix Vicuña de Anda Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM.

Apoyo editorial

Ingrid Amalinalli Ortiz Reyes Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de Subzona con UMF 26°, CSL. Baja California Sur.	Guillermo Antonio Zuñiga Aquino Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de Xoco.	Angela Nikoll Castañeda Rosas Estudiante de 8° semestre (4° año) de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro.
Sofía Dolores Guzmán Ballesteros Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".	Mariana Escobar Pacheco Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de México.	Héctor Daniel Ávila López Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de Zona No. 11 Nuevo Laredo, Tamaulipas.
Janis Jacqueline Serrano Ortega Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, UNAM. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.	Mtro. Andi Espinoza Sánchez Diseño editorial y maquetación.	Raziel Eunice Moreno Ortega Médico Interno de Pregrado de la Licenciatura de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM. Departamento de Farmacología.

Obra LADME (foto de portada)

Autor: Emilio Jara Flores

Instagram: jf_emilio

La obra se puede dividir en 5 partes que de izquierda a derecha representan los diferentes procesos farmacocinéticos, iniciando con la liberación, representada literalmente con la liberación del fármaco de una capsula; la absorción, para representar el paso del fármaco al torrente sanguíneo, decidí dibujar una membrana con sus diferentes transportadores los cuales se direccionan hacia el siguiente elemento del dibujo, el cuerpo hecho de capilares; la distribución, el mismo cuerpo hecho de capilares simboliza el paso del fármaco por todo el cuerpo, adicionalmente agregué un corazón, para simbolizar la bomba que hace posible dicho proceso; metabolismo, coloqué 3 elementos capaces de metabolizar un medicamento, las enzimas, el metabolismo hepático y el llevado a cabo dentro de las células; eliminación, lobulillos hepáticos con un riñón y una nefrona, 2 tipos de excreción de un fármaco. Me gustaría terminar la descripción del dibujo, mencionando que el lobulillo hepático en el centro de la obra representa el metabolismo de primer paso.

Agradezco al Departamento de Farmacología la realización de esta dinámica, que no solo motiva a los alumnos a desempeñarse en actividades artísticas, volviéndolos personas más completas, sino también a la búsqueda de una medicina cada vez más humanista.

