

Farmacología

Volumen 4

No. 01

Enero - Junio 2025



Modificación de la ansiedad en ratas SHR y WKY con la edad y ciclo estral.
Alejandra Figueroa Rios, Samantha Karina Mendieta Macias, Claudia V. Rivera Cerecedo, Lorena Mendiola Almaraz, Mario A. Arias-García, Nidia Samara Rodríguez-Rivera, Diana Barrera Oviedo, Perla D. Maldonado y Gabriela Xochitl Ayala Méndez.

P. 04

La α -mangostina, un producto natural con propiedades terapéuticas contra el cáncer de mama.
Daniela Amador-Martínez, Rafael Vargas-Castro, Samantha V. Bernadez-Vallejo, Euclides Avila, Rocío García-Becerra, Lorenza Díaz, Janice García-Quiroz.

P. 14

El ^{13}N -amonio como herramienta diagnóstica en la imagen de perfusión miocárdica y su impacto clínico en México.
Villeda-Cabrera Camila Helianne, Claudio-Moreno Diego Samuel y Borja-Nieto Luis Fernando.

P. 28

Etripamil Nasal: Revolución en la Taquicardia Supraventricular.
Alejandra Figueroa Rios, Nidia Samara Rodríguez-Rivera, Diana Barrera Oviedo, Perla D. Maldonado, Gabriela Xochitl Ayala Méndez, Bianca Susana Romero Martínez.

P. 35

Historia, epidemia y estado actual de los opioides en la práctica médica.
Hernández Flores Dira Yamile, Juárez Sánchez Estefanía, Juárez Schulz Samantha, Prieto Palacios María Guadalupe Sofía, Raya Molotla Itzel, Varela Morales Luis Fernando, Pérez García Iker Paris.

P. 43

Consejo Editorial Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola. Directora de la Facultad de Medicina, UNAM. • Ruth Jaimez Melgoza. Editora en Jefe. • Dra. Gabriela Borrayo Sánchez. Secretaria General. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Mónica Aburto Arciniega. Coordinadora de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Carolina Escobar Briones. Jefa del Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM. 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. • Dra. Julieta Garduño Torres. Jefa del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alejandro Alayola Sansores Jefe del Departamento de Informática Biomédica, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez. Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Margarita Cabrera Bravo. Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. José Benjamín Guerrero López. Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina, UNAM. Dr. Ricardo Antonio Escamilla Santiago, Jefe del Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez, Unidad de Radiofarmacia-Ciclotrón, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Gustavo A. Olaiz Fernández. Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Enrique Hong Chong Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV. Dr. Juan Carlos Gómez Verjan, Redes Biológicas, Instituto Nacional de Geriatria. • Dr. Andrés Navarrete Castro, Desarrollo de Nuevas Moléculas, Facultad de Química, UNAM. • Dra. Nadia Alejandra Rivero Segura, Instituto Nacional de Geriatria. • Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos. Jefe del Departamento de Innovación en Material Biológico Humano, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. María Isabel García Peláez, Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Rubén Argüero Sánchez. Profesor del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Jesús Benítez Granados, Profesor del Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe Sánchez Bringas, Profesora del Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Federico Martínez Montes. Profesor del Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Virginia Inclán Rubio. Profesora del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe Sánchez Bringas, Profesora del Departamento de Embriología y Genética, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Raúl Sampieri Cabrera, Profesor del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. E. Mahuina Campos Castolo, Departamento de Informática Biomédica, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe S. García de la Torre. Profesora del Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Abril Carbajal García, Farmacología del Asma. Profesora del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dr. Adiel Ortega Ayala, Inmunofarmacología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Alejandro Jiménez Orozco, Farmacología Celular, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Arturo Juárez Flores, Farmacovigilancia, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Claudia Gómez Acevedo, Farmacología Conductual, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. David Arredondo Zamarripa, Farmacología Cardiovascular, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Diana Barrera Oviedo, Farmacología y Bioquímica Clínica, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Domingo F. J. Aguilar Medina, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Edgar Flores Soto, Farmacología de Receptores, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Enrique Gómez Morales, Hematología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Félix Vicuña de Anda, Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Francisco Martínez Flores, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Francisco Zapote Martínez, Medicina Interna, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Gil A. Magos Guerrero, Fitofarmacología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Guadalupe Ángeles López, Espasmodíticos, Dolor, Plantas e Isquemia, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Jesús E. Morales Rios, Economía de la Salud, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Joel Nava Rangel, Medicina del Deporte, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Jorge Reyes García, Farmacología del Asma, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. José Alfredo Saldivar González, Neurofarmacología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. José de Jesús Rivera Sánchez, Medicina Interna y Geriatria, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Juan A. Molina Guarneros, Farmacoepidemiología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Karla Duarte Pérez, Anestesia y Dolor, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Lorena Mendiola Almaraz, Fitofarmacología, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz, Cardiología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Luis M. Montaño Ramírez, Farmacología del Asma, Profesor del Departamento de Farmacología Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Marco A. Velasco Velázquez, Farmacología Molecular, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Mtra. María Elena Martínez Enriquez, Toxicología, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Mariana Segovia Mendoza, Cáncer, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Maribel Soto Núñez, Estrógenos y Hemostasia, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Lic. Martha Lisbeth Miranda Mosqueda, Farmacología Conductual, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Miguel Ángel Cortes Vázquez, Infectología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Moisés Álvarez Rueda, Neuropsicofarmacología y Psicofarmacología, Profesor del Departamento, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Nidia Rodríguez Rivera, Farmacogenética de Enfermedades Metabólicas, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Nohemí Salinas Jazmin, Estudio de Mecanismos de Farmacoresistencia en Cáncer, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Norma Alejandra Figueroa Rios, Cultivos Celulares y Presión Arterial, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Oscar Barrera Vázquez, Fitofarmacología, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Perla D. Maldonado Jiménez, Farmacología y Bioquímica Clínica, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Rosa María Wong Chew, Pediatría, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Rosa Ventura Martínez, Dolor y Plantas Medicinales, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Susana Tera Ponce, Farmacocinética, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. Víctor Torres Flores, Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Mtra. Yadira L. Hernández Rueda, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Yolanda Marín Campos, Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. Revista Farmacología, Vol 3, No.2, Julio-diciembre 2024, 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: Ruth Jaimez Melgoza, Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2021-092322411700-102, ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Certificado de Licitud de Título y contenido No. <> 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 Navarte oriente, C.P. 03023, alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, este número se terminó de imprimir el 01 de enero de 2025 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 Ruth Jaimez Melgoza, ruth.jaimez@facmed.unam.mx Revista Farmacología no cobrá aportaciones a sus autores para publicarse.

Modificación de la ansiedad en ratas SHR y WKY con la edad y ciclo estral.

Alejandra Figueroa Rios, Samantha Karina Mendieta Macias, Claudia V. Rivera Cerecedo, Lorena Mendiola Almaraz, Mario A. Arias-García, Nidia Samara Rodríguez-Rivera, Diana Barrera Oviedo, Perla D. Maldonado y Gabriela Xochitl Ayala Méndez.

La α-mangostina, un producto natural con propiedades terapéuticas contra el cáncer de mama.

Daniela Amador-Martínez, Rafael Vargas-Castro, Samantha V. Bernadez-Vallejo, Euclides Avila, Rocío García-Becerra, Lorenza Díaz, Janice García-Quiroz.

El ¹³N-amonio como herramienta diagnóstica en la imagen de perfusión miocárdica y su impacto clínico en México

Villeda-Cabrera Camila Helianne, Claudio-Moreno Diego Samuel y Borja-Nieto Luis Fernando.

Etipamil Nasal: Revolución en la Taquicardia Supraventricular.

Alejandra Figueroa Rios, Nidia Samara Rodríguez-Rivera, Diana Barrera Oviedo, Perla D. Maldonado, Gabriela Xochitl Ayala Méndez, Bianca Susana Romero Martínez.

Historia, epidemia y estado actual de los opioides en la práctica médica.

Hernández Flores Dira Yamile, Juárez Sánchez Estefanía, Juárez Schulz Samantha, Prieto Palacios María Guadalupe Sofía, Raya Molotla Itzel, Varela Morales Luis Fernando, Pérez García Iker Paris.

Editorial

Iniciamos este año con 5 artículos muy interesantes en modalidades diferentes pero todos encaminados a la comprensión y mejora de la farmacología y la terapéutica.

En el primer artículo, se destaca la importancia del uso de modelos biológicos modificados como las ratas nacidas con hipertensión, para tratar de comprender la relación entre alguna condición patológica, la edad y la etapa del ciclo estral en respuesta a condiciones que causan ansiedad o estados depresivos.

Aunado a la importancia de los modelos animales, se presenta también en este número la utilidad de los extractos de plantas con efectos terapéuticos como la planta del mangostán del que extraen la alfa-mangostina. Este fármaco inhibe la proliferación de células cancerosas, induce la muerte de células neoplásicas y suprime la expresión de oncogenes, entre otras propiedades.

Por otra parte, se presenta un análisis de la utilidad de amonio N13, un radiofármaco que se utiliza en la perfusión miocárdica, principalmente para mejorar el diagnóstico y la pronta atención del paciente, aunque los estudios también están encontrando otros usos útiles como es el caso del área oncológica.

En el artículo cuarto, nos describen un panorama de eficacia y seguridad del tratamiento con etripamil nasal para revertir episodios en pacientes con taquicardia supraventricular y una propuesta terapéutica para la administración de este medicamento.

Por último, se hace una revisión de un tema central en estos tiempos dada su importancia en la salud pública mundial: los opioides. Se presenta una revisión de sus efectos terapéuticos, sus efectos tóxicos, el manejo en la adicción y el enfoque analítico de las ventajas de los opioides y la preocupación por el abuso de estos fármacos.

Cabe destacar que en estos trabajos han participado alumnas y alumnos de pregrado, de posgrado y académicos de adscripciones diferentes, lo que hace de esta revista una red de colaboración intra e interinstitucional.

Ruth Jaimez Melgoza

Editora

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v5i1-16> Ciudad de México
revistafarmacologia@facmed.unam.mx

Modificación de la ansiedad en ratas SHR y WKY con la edad y ciclo estral

Alejandra Figueroa Rios¹, Samantha Karina Mendieta Macias¹, Claudia V. Rivera Cerecedo², Lorena Mendiola Almaraz¹, Mario A. Arias-García³, Nidia Samara Rodríguez-Rivera¹, Diana Barrera Oviedo¹, Perla D. Maldonado¹ y Gabriela Xochitl Ayala Méndez^{2*}.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v5i1-11> Ciudad de México

Resumen

Introducción: Las ratas SHR son un modelo animal del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y las ratas WKY de depresión endógena. El ciclo estral puede modificar la conducta y el nivel de ansiedad. **Objetivo:** Cuantificar por medio del laberinto elevado en cruz (LEC) el nivel de ansiedad en las diferentes fases del ciclo estral a los 6 y 12 meses de edad. **Método:** Se estudiaron 12 ratas hembra SHR y 7 WKY con ciclos estrales regulares. Los datos se analizaron mediante observación directa y software especializado. Se utilizó un índice para comparar el tiempo de permanencia y la distancia recorrida en los brazos abiertos y cerrados entre los grupos de ratas. **Resultados:** Se encontraron diferencias significativas en las diferentes fases del ciclo estral en los tiempos de exploración en los brazos abiertos y cerrados del LEC entre las cepas SHR y WKY, tanto en ratas adultas como de mediana edad. Las ratas SHR exhibieron tiempos y distancia más prolongados en los brazos abiertos que las WKY, en particular en la etapa del estro, que continuó observándose hasta alcanzar la edad mediana. En contraste, las ratas WKY mostraron un aumento de la ansiedad con el incremento de la edad. **Conclusiones:** Las ratas SHR muestran una respuesta de ansiedad menor en comparación con las ratas WKY que prevalece con el avance de la edad. En contraste, las ratas WKY muestran mayor ansiedad con el incremento de la edad.

Palabras Clave:

SHR = Ratas espontáneamente hipertensas.

WKY = Ratas Wistar Kyoto

LEC = Laberinto Elevado en Cruz

SHa = Ratas adultas SHR

SHm = Ratas de edad mediana SHR

Wa = Ratas adultas WKY

Wm = Ratas de edad mediana WKY

Abstract

Background: SHR rats are an animal model of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and WKY rats of endogenous depression. The estrous cycle would modify behavior and anxiety levels. **Objective:** Assessment of anxiety level in the different phases of the estrous cycle at 6 and 12 months of age through the Elevated Plus-Maze (EPM). **Method:** 12 SHR and 7 WKY female rats with regular estrous cycles were studied. Data were analyzed by direct observation and specialized software. An index was used to compare the time spent and distance traveled in open and closed arms between the groups of rats. **Results:** We found significant differences in the estrous cycle phases in the exploration times in the open and closed arms of the LEC between SHR and WKY strains, in adult and middle-aged rats. SHR rats exhibited longer times and distance in the open arms than WKY rats, particularly in the estrous phase, which continued to be observed until reaching middle age. In contrast, WKY rats showed an increase in anxiety with age. **Conclusions:** SHR rats showed a lower anxiety response compared to WKY, which predominated with advancing age. In contrast, WKY rats showed an increase in anxiety with age.

¹ Facultad de Medicina, UNAM

² Instituto de Fisiología Celular

³ Facultad de Psicología, UNAM

*Autor de correspondencia. Gabriela Xochitl Ayala Méndez Email: gayala@ifc.unam.mx ORCID 0009-0001-6114-5225, Alejandra Figueroa Rios ORCID 0000-0002-1423-2203, Perla D. Maldonado ORCID 0000-0002-7629-0580, Nidia Samara Rodríguez-Rivera ORCID 0000-0002-1760-181X, Diana Barrera Oviedo ORCID 0000-0003-1882-6479, Mario A. Arias-García ORCID 000-002-7500-348X, Samantha Karina Mendieta Macias ORCID 0009-0007-3631-6356, Claudia V. Rivera Cerecedo ORCID 0000-0002-3037-667X

Introducción.

Las Ratas espontáneamente hipertensas (SHR) son un modelo animal ampliamente utilizado para estudiar la hipertensión arterial y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁽¹⁾. Por otro lado, las ratas Wistar Kyoto (WKY) son usadas como control normotenso y también son un modelo para estudiar la depresión con ansiedad e hipoactividad⁽²⁾. Ambas cepas son clave en investigaciones neurocientíficas especialmente en el campo de la farmacología de la ansiedad.

El laberinto elevado en cruz (LEC) es una herramienta importante en la investigación farmacológica. Este método se basa en la tendencia natural de los roedores a permanecer más tiempo en lugares seguros, como los brazos cerrados del laberinto, y evitar los brazos abiertos, que perciben como peligrosos. Esto permite evaluar la efectividad de compuestos que se utilizan para tratar los síntomas de la ansiedad (ansiolíticos) en estudios preclínicos. Es importante considerar que las respuestas de ansiedad pueden variar entre las diferentes cepas de roedores⁽³⁾ y también ser modificadas por factores como el sexo y el ciclo estral en el caso de las hembras.^(4,5,6)

En las ratas hembra SHR, se ha observado un comportamiento menos ansioso en el LEC en comparación con las ratas WKY^(3,7). Literatura previa en otras cepas de ratas, han reportado diferencias en la respuesta a la ansiedad según las distintas fases del ciclo estral⁽⁸⁾. Sin embargo, existen pocos estudios que aborden cómo el envejecimiento y el ciclo estral afectan las respuestas de ansiedad en ratas hembra SHR y WKY, así como en los machos.⁽¹⁰⁾ En ratas macho Wistar, se ha documentado una reducción en el porcentaje de tiempo y entradas en los brazos abiertos del LEC con el envejecimiento⁽⁹⁾.

El presente estudio se enfoca en comparar el comportamiento de ratas hembra SHR y WKY en el LEC durante las diferentes fases del ciclo estral, a los seis y doce meses de edad. Esta última edad es comparable con la perimenopausia en mujeres, donde comienzan a observarse modificaciones hormonales^(11,12).

Materiales y métodos

Las ratas SHR (SHR/NCrl) y WKY (WKY/NCrl) fueron adquiridas en el Bioterio del Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los experimentos se realizaron en 12 ratas SHR y 7 ratas WKY, con edades de 170 a 180 días postnatales (seis meses).

El manejo y cuidado de los animales siguió las pautas de la Guía Internacional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio⁽¹³⁾ y la normativa mexicana vigente⁽¹⁴⁾. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, asegurando el bienestar de los animales.

Los animales fueron mantenidos en condiciones ambientales controladas, con un ciclo de luz-oscuridad de 12/12 horas, temperatura de 22 ± 2 °C y humedad del 40-70 %. Las ratas fueron alimentadas con pellet ad libitum (5001 Lab Diet, St Louis, MO) y agua ozonificada. Las ratas se aclimataron a estas condiciones durante una semana antes del inicio del experimento.

Las ratas se alojaron en jaulas estándar de policarbonato, con 4 ratas por jaula. Se les proporcionó cama de madera esterilizada, que se cambió dos veces por semana, y túneles de cartón esterilizados como enriquecimiento ambiental.

Frotis Vaginales

Los frotis vaginales y las evaluaciones en el laberinto elevado en cruz (LEC) fueron realizados por personal capacitado con experiencia en el manejo de animales de laboratorio. El ciclo estral de las ratas se monitoreó diariamente mediante frotis vaginales. Solo se incluyeron en el estudio aquellas ratas hembra que mostraron dos ciclos estrales consecutivos con una duración de 4 a 5 días. Las muestras se tomaron entre las 8:00 a.m. y las 9:30 a.m.

Las secreciones vaginales se obtuvieron insertando cuidadosamente una pipeta plástica en el canal vaginal, utilizando 10 µl de solución

de NaCl al 0.9%. Estas muestras se colocaron en portaobjetos y se tiñeron con una solución de cristal violeta al 0.1%. Posteriormente, se observaron bajo un microscopio óptico con objetivos de 10x y 40x. En la fase de estró predominaban las células cornificadas sin núcleo; en el proestro, las células epiteliales con núcleo; en el diestro, los leucocitos; y en el metaestro, una proporción equilibrada de leucocitos, células epiteliales cornificadas y células epiteliales con núcleo. ⁽¹⁵⁾

Evaluación en el Laberinto Elevado en Cruz (LEC)

Antes de cada sesión de evaluación, se realizó un frotis vaginal para determinar la fase del ciclo estral. Se asignaron las siglas SHa y Wa a las ratas adultas de 170-180 días postnatales (seis meses), que se mantuvieron alojadas hasta alcanzar los 365-380 días postnatales (doce meses), considerándose ratas de edad mediana (SHm y Wm) (12). El objetivo era analizar posibles cambios en el comportamiento asociados con la edad.

Se evaluó al grupo de ratas adultas SHa, seguido del grupo de ratas adultas Wa. Ambas cepas fueron evaluadas en el LEC el mismo día para garantizar condiciones comparables entre ambos grupos.

Comportamiento en el LEC

Los experimentos se llevaron a cabo en una habitación libre de ruido e iluminada con luz roja (50 lux). El laberinto elevado en cruz (LEC) estaba compuesto por cuatro brazos de plexiglás negro interconectados, de 10 cm de ancho y 50 cm de longitud, elevándose a una altura de 50 cm sobre el suelo. Dos de estos brazos eran cerrados y los otros dos, abiertos.

Las pruebas se realizaron entre las 11:00 a.m. y las 2:00 p.m. Cada rata fue colocada en el centro del LEC durante 5 minutos. Se registraron el tiempo y la distancia recorrida en los brazos abiertos o cerrados del laberinto, considerando que las cuatro patas del animal estuvieran completamente

dentro del brazo correspondiente. Los datos se expresaron en segundos $\pm$ error estándar (SEM) y en metros $\pm$ SEM, respectivamente.

Se utilizó el índice obtenido por las ratas SHR/WKY para comparar el tiempo de permanencia o la distancia recorrida entre los grupos SHa/Wa o SHm/Wm en cada fase del ciclo estral, permitiendo así estimar las diferencias cuantitativas entre ambas cepas.

Todas las pruebas fueron grabadas mediante una cámara de video y analizadas utilizando un software especializado en análisis de movimiento (Omnialva®).

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el software Sigma Plot (Copyright® 2011, Systat, Software Inc.). Los datos relacionados con el tiempo y la distancia se sometieron a un análisis de varianza unidireccional (ANOVA) con prueba post hoc. También se aplicó un enfoque no paramétrico mediante el análisis de varianza unidireccional de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba U de Mann-Whitney para comparaciones entre grupos pareados.

Los resultados se presentaron como medias acompañadas por el error estándar. Se consideraron diferencias significativas entre grupos cuando $P < 0.05$.

Resultados

Comparación de los tiempos de exploración de ratas adultas SHa vs Wa (6 meses de edad).

Brazos abiertos: Se observaron diferencias significativas en los tiempos de exploración entre las cepas SHa y Wa durante el proestro ($P = 0.036$), estró ($P = 0.001$), y diestro ($P = 0.001$). El metaestro no mostró diferencias significativas ($P = 0.465$) (prueba de Mann-Whitney, Figura A. Ratas adultas. Brazos abiertos). La relación SHa/Wa en el tiempo de exploración fue: proestro = 3.5, estró = 6.7, metaestro = 2.2, y diestro = 8. En SHa, se encontraron diferencias en el ciclo estral entre

proestro vs estro y estro vs metaestro (Dunn, $P < 0.05$, Fig. A. Ratas adultas. Brazos abiertos). Las ratas Wa no mostraron diferencias entre las fases del ciclo estral ($P = 0.144$, Kruskal-Wallis).

Brazos cerrados: Solo se encontraron diferencias significativas en los tiempos de exploración entre SHa y Wa en la fase de diestro ($P = 0.004$, prueba de Mann-Whitney). Se observaron diferencias dentro del ciclo estral de SHa entre estro vs diestro (Dunn, $P < 0.05$, Fig. A. Ratas adultas. Brazos cerrados).

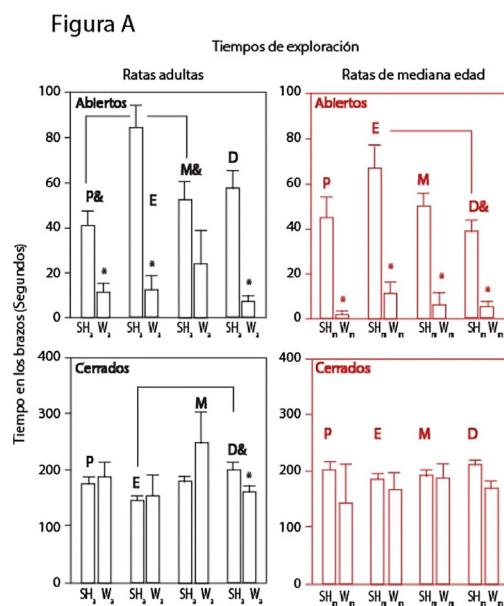


Figura A. Tiempos de exploración por ratas SHR y WKY adultas y de mediana edad en el LEC en las diferentes fases del ciclo estral. SHa (ratas espontáneamente hipertensas adultas), Wa (ratas Wistar Kyoto adultas), SHm (ratas espontáneamente hipertensas de mediana edad), Wm (ratas Wistar Kyoto de mediana edad).

* Representa diferencias significativas entre la media de tiempo (segundos) de exploración $\pm$ SEM en los brazos abiertos y cerrados del LEC de SHR vs WKY. & Representa diferencias significativas en los tiempos de exploración de SHa proestro vs SHa estro y SHa estro vs SHa metestro (brazos abiertos) y SHa estro vs SHa diestro (brazos cerrados).

Estos resultados indican que las ratas SHa

permanecen más tiempo en los brazos abiertos durante las fases de proestro, estro y diestro, en comparación con las ratas Wa.

Comparación de los tiempos de exploración de ratas de edad mediana SHm vs Wm (12 meses de edad)

Brazos abiertos: Se encontraron diferencias significativas en los tiempos de exploración entre las cepas SHm y Wm en las fases de proestro ($P = 0.005$), estro ($P = 0.001$), metaestro ($P = 0.001$), y diestro ($P = 0.001$) (prueba de Mann-Whitney, Fig. A. Ratas de mediana edad. Brazos abiertos). La relación SHm/Wm en los tiempos de exploración fue: proestro = 21.6, estro = 5.9, metaestro = 7.7, y diestro = 6.5. En SHm, hubo diferencias significativas en los tiempos de exploración entre estro y diestro (Dunn, $P < 0.05$). Las ratas Wm no mostraron diferencias entre las fases del ciclo estral ($P = 0.521$, Kruskal-Wallis).

Brazos cerrados: No se encontraron diferencias significativas en los tiempos de exploración entre las cepas SHm y Wm ($P = 0.739$, Fig. A. Ratas de mediana edad. Brazos cerrados).

Los resultados sugieren que, aun con el incremento de la edad, los tiempos de exploración en los brazos abiertos de las ratas SHm continúan significativamente mayores que los de las ratas Wm (Mann-Whitney, $P = 0.001$).

Efecto de la edad en los tiempos de exploración en el LEC en ratas SHR y WKY

SHa vs SHm:

Brazos abiertos: No se observaron diferencias significativas en los tiempos de exploración entre SHa y SHm, excepto en la fase de diestro, donde la relación SHa/SHm fue 1.5 (Mann-Whitney, $P < 0.05$).

Brazos cerrados: No se encontraron diferencias significativas en los tiempos de permanencia entre SHa y SHm.

Estos resultados sugieren que el tiempo de exploración de las ratas SHR en el LEC no se modifica drásticamente con la edad.

Wa vs Wm:

Brazos abiertos: Las ratas Wa mostraron tiempos de permanencia significativamente mayores que las ratas Wm solo en la fase de proestro, con una relación Wa/Wm de 5.5 (Mann-Whitney, $P = 0.001$).

Brazos cerrados: No se encontraron diferencias significativas en los tiempos de exploración entre Wa y Wm.

Comparación de las distancias de exploración de ratas adultas SHa vs Wa (6 meses de edad).

Brazos abiertos: Las ratas SHa recorrieron distancias significativamente mayores que las ratas Wa durante las diferentes fases del ciclo estral: proestro ($P = 0.001$), estro ($P = 0.001$), metaestro ($P = 0.030$) y diestro ($P = 0.001$) (prueba de Mann-Whitney, (Fig. B. Ratas adultas. Brazos abiertos). La relación SHa/Wa en las distancias recorridas fue: proestro = 2.9, estro = 4.2, metaestro = 3.2, y diestro = 6.8. Se observaron diferencias significativas entre SHa proestro vs SHa estro (Dunn, $P < 0.05$). Las ratas Wa no mostraron diferencias significativas en las distancias recorridas en las diferentes fases del ciclo estral ($P = 0.092$, Kruskal-Wallis).

Brazos cerrados: Las ratas SHa recorrieron mayores distancias que las ratas Wa en las fases de proestro ($P < 0.001$), estro ($P = 0.039$), metaestro ($P = 0.039$) y diestro ($P < 0.001$) (prueba de Mann-Whitney, Fig. B. Ratas adultas. Brazos cerrados). No se encontraron diferencias significativas en las distancias recorridas por las ratas Wa ($P = 0.138$, Kruskal-Wallis).

Figura B. Distancias recorridas por las ratas SHR y WKY adultas y de mediana edad en el LEC en las diferentes etapas del ciclo estral. SHa (ratas espontáneamente hipertensas adultas), Wa (ratas Wistar Kyoto adultas), SHm (ratas espontáneamente hipertensas de mediana edad), Wm (ratas Wistar Kyoto de mediana edad).

* Representa diferencias significativas entre la media de la distancia (metros) de exploración $\pm$ SEM en brazos abiertos y cerrados del LEC de SHR vs WKY. & Representa diferencias significativas en los tiempos de exploración de SHa proestro vs SHa estro (brazos abiertos) y SHm estro vs SHm diestro (brazos abiertos).

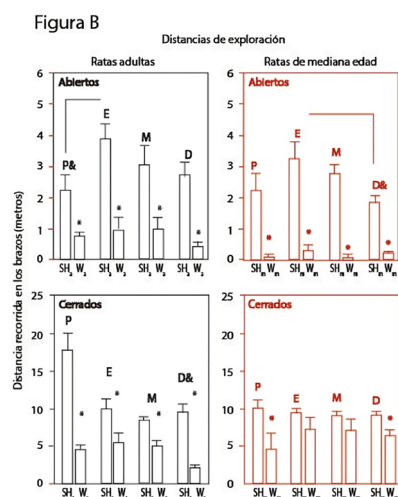
Comparación de las distancias de exploración de SHm vs Wm a los 12 meses de edad.

Brazos abiertos: Las ratas SHm continuaron mostrando distancias recorridas significativamente mayores que las ratas Wm (Fig. B. Ratas de mediana edad. Brazos abiertos): proestro ($P = 0.009$), estro ($P = 0.001$), metaestro ($P = 0.030$) y diestro ($P = 0.001$) (prueba de Mann-Whitney). La relación SHm/Wm en las distancias recorridas fue: proestro = 18.8, estro = 10.5, metaestro = 46.5, y diestro = 8.5. Se observaron diferencias significativas entre SHm estro vs SHm diestro (Dunn, $P < 0.05$).

Las ratas Wm no mostraron diferencias significativas en las distancias recorridas en todas las fases del ciclo estral ($P = 0.355$, Kruskal-Wallis).

Brazos cerrados: Las ratas SHm recorrieron distancias significativamente mayores que las ratas Wm en las fases de proestro ($P = 0.031$) y diestro ($P < 0.001$, prueba de Mann-Whitney). No se encontraron diferencias significativas en las distancias recorridas por las ratas Wm ($P = 0.710$, Kruskal-Wallis).

Estos resultados sugieren que, al alcanzar las ratas SHR la edad de 12 meses, continúan recorriendo distancias mayores en comparación con las ratas WKY de la misma edad.



Efecto de la edad en las distancias de exploración en el LEC en ratas SHR y WKY.

SHa vs SHm:

Brazos abiertos: La distancia recorrida por las ratas SHa y SHm fue similar, excepto en la fase de diestro, donde la relación SHa/SHm fue 1.4 (Dunn, $P < 0.05$).

Brazos cerrados: Se observaron diferencias en la fase de proestro, donde las ratas SHa recorrieron distancias significativamente mayores que a los 12 meses (SHm) (Dunn, $P < 0.05$).

Estos resultados indican que la distancia de exploración de las ratas SHR en el LEC no se modifica drásticamente con el avance de la edad.

Wa vs Wm:

Brazos abiertos: La distancia recorrida por las ratas Wa fue mayor que en las ratas Wm en la fase de proestro ($Wa/Wm = 6.3$, Mann-Whitney, $P < 0.001$) y en metaestro ($Wa/Wm = 15.83$, Mann-Whitney, $P = 0.095$).

Brazos cerrados: La distancia recorrida por Wa y Wm mostró diferencias significativas solo en la fase de diestro (Dunn, $P < 0.05$).

Estos datos sugieren que, con el avance de la edad, la distancia recorrida disminuye significativamente en las ratas WKY.

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que tanto la edad como el ciclo estral son factores clave que influyen en la conducta de exploración en el laberinto elevado en cruz (LEC) de las ratas SHR y WKY.

Las ratas SHa de 6 meses de edad permanecen más tiempo en los brazos abiertos durante todas las fases del ciclo estral en comparación con las ratas Wa. Específicamente, en la fase del estro, las ratas SHa permanecen más tiempo en los brazos abiertos, mostrando diferencias significativas con las fases de proestro y metaestro. Además, las ratas SHa recorren distancias mayores que las ratas Wa en todas las fases del ciclo

estral, siendo también el estro la fase de mayor exploración, con diferencias notables respecto al proestro. Es interesante hacer notar que, en los brazos cerrados, las ratas SHa recorrieron distancias mayores que las Wa en todas las fases del ciclo estral, lo que concuerda con estudios de campo abierto, donde se evidenció que las ratas SHR muestran una mayor deambulación y menor defecación en comparación con la WKY en las fases de luz y oscuridad ⁽¹⁶⁾.

En contraste, las ratas Wa de 6 meses permanecen menos tiempo y recorren menor distancia en los brazos abiertos en comparación con las ratas SHa de la misma edad, sin observarse diferencias significativas entre las diferentes fases del ciclo estral.

Estos hallazgos coinciden con estudios previos que indican que las ratas SHR muestran un comportamiento menos ansioso y más activo en comparación con las ratas WKY ^(3,7,17).

Observamos que durante la fase del estro, la ansiedad es menor, lo cual es similar a lo reportado en ratas Sprague Dawley, donde el tiempo de permanencia y el número de entradas en el LEC son mayores durante el proestro y el estro que durante el diestro ^(18, 19). Este patrón también se ha observado en ratas Wistar adolescentes ⁽²⁰⁾ y adultas, donde la ansiedad disminuye en el proestro. Una posible explicación es que, durante esta fase del ciclo estral, las concentraciones de estradiol son más elevadas en comparación con el diestro ⁽¹⁵⁾. De hecho, cuando las hembras en diestro son tratadas farmacológicamente con estradiol, también muestran menor ansiedad, lo que sugiere una acción ansiolítica de esta hormona ⁽⁶⁾.

El receptor de estrógenos $ER\beta$ es el que media los efectos ansiolíticos en las pruebas conductuales ⁽²¹⁾, como se ha demostrado con el agonista selectivo diarylpropionitrile (S-DPN) que reduce la conducta de ansiedad ^(22,23), modulando el eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal (HPA) y reduciendo la concentración plasmática del cortisol y de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ^(23,24).

Además del estradiol, se ha descrito que el metabolito de la progesterona, 5 α -pregnan-3 α -ol-20-ona (3 α ,5 α -THP), se incrementa durante la etapa de estro en el hipocampo, diencéfalo y corteza, en comparación con la etapa de diestro, lo que coincide con un comportamiento anti-ansiedad y un incremento de la conducta exploratoria ^(25,26).

A la edad de 12 meses, las ratas son consideradas de mediana edad. Antes de la pérdida de los ciclos estrales regulares, que ocurre entre los 8 y 14 meses de edad, se observa un retraso y una modificación en el patrón de secreción de la hormona luteinizante ^(11, 12), junto con un incremento en la proporción de estradiol respecto a la progesterona. Esto puede contribuir al deterioro de la función del eje hipotálamo-pituitaria-ovarios, un fenómeno característico del envejecimiento ^(12, 27).

Cuando las ratas SHR alcanzaron la mediana edad, continuaron mostrando mayores tiempos y distancias de exploración en los brazos abiertos en relación con las ratas WKY de la misma edad durante todas las fases del ciclo estral. Las ratas SHm mostraron diferencias significativas en los tiempos y distancias de exploración entre las fases de estro y diestro.

Comparando las ratas SHa con las SHm, no se observaron cambios drásticos en la conducta de ansiedad, excepto en la etapa de diestro, donde las ratas SHa permanecen discretamente más tiempo en los brazos abiertos.

Estos resultados concuerdan con un estudio previo, en el que se reportó que la actividad en el LEC de ratas SHR de ambos sexos a los 11 meses de edad no se modificó de manera considerable ⁽¹⁰⁾, a pesar de que se ha descrito un déficit cognitivo en las ratas SHR con el avance de la edad ^(28,29), lo que sugiere que la edad no es un factor que modifique significativamente el patrón de ansiedad en las ratas SHR.

En contraste, la edad sí impacta el desempeño en el LEC de las ratas WKY. Estas ratas se mantuvieron hipoactivas en los brazos abiertos en todas las fases del ciclo estral. Las ratas

Wa permanecen más tiempo en el proestro en comparación con las Wm. Asimismo, la distancia recorrida por las ratas Wa es mayor que la de las ratas Wm en el proestro y en el metaestro. Estos resultados indican que, con la edad, se incrementa la respuesta de ansiedad en las ratas WKY. Contrario a nuestros hallazgos, se ha reportado que las ratas WKY muestran un decremento de la ansiedad a la edad de 11 meses ⁽¹⁰⁾.

El hecho de que durante el metaestro o diestro temprano se haya observado menor ansiedad en las ratas Wa en comparación con las Wm en la distancia de exploración, podría deberse a que en esta fase la progesterona aumenta progresivamente ⁽⁸⁾. La progesterona es el precursor de la alopregnanolona cerebral, un potente ansiolítico que modula al receptor de GABA-A, modificando la excitabilidad neuronal ⁽³⁰⁾.

Conclusiones:

El presente estudio resalta la influencia diferencial de la edad y el ciclo estral en la conducta exploratoria y de ansiedad de las ratas SHR y WKY. Las ratas SHR presentan menor ansiedad y mayor actividad exploratoria, especialmente durante el estro, destacando el papel modulador del estradiol. En contraste, las ratas WKY muestran un incremento en la ansiedad y una reducción de la actividad exploratoria con la edad. Estos hallazgos aportan información valiosa sobre los mecanismos neuroendócrinos que regulan la ansiedad en modelos animales del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) e hipertensión, y de depresión, incluyendo la edad adulta y la perimenopausia.

Contribuciones de los autores:

Alejandra Figueroa Rios lideró el proyecto de investigación, planeando, diseñando y ejecutando todos los experimentos, además de participar en la redacción del trabajo de investigación.

Gabriela Xochitl Ayala Méndez participo en la planeación de experimentos, capacitación para el manejo de los animales de laboratorio, la identificación del ciclo estral, búsqueda de bibliografía especializada y la redacción del trabajo de investigación.

Samantha Karina Mendieta Macias participo en la planeación y ejecución de experimentos, así como en el análisis de resultados.

Claudia V. Rivera Cerecedo se encargó de la reproducción, vigilancia de la salud y el bienestar de los animales utilizados en este proyecto.

Lorena Mendiola Almaraz participo en la planeación y ejecución de experimentos, así como en el análisis de resultados.

Mario A. Arias-García participo en el análisis de resultados y escritura del trabajo final.

Nidia Samara Rodríguez Rivera coordinó la redacción del manuscrito, asegurando la coherencia temática y la claridad expositiva.

Diana Barrera Oviedo proporcionó orientación y supervisión en todas las etapas del proceso del proceso de escritura garantizando la calidad y relevancia del trabajo realizado.

Perla Deyanira Maldonado Jiménez analizó críticamente la literatura revisada y aportó ideas clave para la estructuración del artículo.

Conflicto de intereses

Todos los autores han leído este trabajo y están de acuerdo con el mismo. Ninguno de los autores tenemos ningún conflicto de interés que declarar.

Referencias

1. Regan SL, Williams MT, Vorhees CV. Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 132:621-637.
2. Redei EE, Udell ME, Solberg Woods LC, Chen H. The Wistar Kyoto Rat: A Model of Depression Traits. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2023; 21:1884-1905.
3. Ramos A, Berton O, Mormède P, & Chaouloff F. A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. *Behav. Brain Res* 1997; 85: 57–69.
4. Castillo LY, Ríos-Carrillo J, González-Orozco JC, Camacho-Arroyo I, Morin JP, Zepeda RC, Roldán-Roldán G. Juvenile Exposure to BPA Alters the Estrous Cycle and Differentially Increases Anxiety-like Behavior and Brain Gene Expression in Adult Male and Female Rats. *Toxics* 2022; 10: 513.
5. Miller CK, Halbing AA, Patisaul HB, Meitzen J. Interactions of the estrous cycle, novelty, and light on female and male rat open field locomotor and anxiety-related behaviors. *Physiology and behaviour* 2021; 228: 113203.
6. Marcondes FK, Miguel KJ, Melo LL, Spadari-Bratfisch RC. Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. *Physiology & Behavior*, 2001; 74: 435–440.
7. Ramos A, Kanger AL, Basso PF, Da Silva Santos JE, Assreuy J, Vendruscolo LF, Takahashi RN. Evaluation of Lewis and SHR rat strains as a genetic model for the study of anxiety and pain. *Behav Brain Res* 2002; 29:113-123.
8. Lovick TA, Zangrossi H Jr. Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety. *Front Psychiatry* 2021; 12:711065.
9. Bessa JM, Oliveira M, Cerqueira JJ, Almeida OF, Sousa N. Age-related qualitative shift in emotional behaviour: paradoxical findings after re-exposure of rats in the elevated-plus maze. *Behavioural Brain Research* 2005; 162: 135–142.
10. Ferguson SA, Gray EP. Aging effects on elevated plus maze behavior in spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley male and female rats. *Physiology & behaviour* 2005; 85: 621–628.
11. Cooper RL, Conn PM, Walker RF. Characterization of the LH surge in middle-aged female rats. *Biol Reprod* 1980;23: 611-615.
12. Rubin BS. Hypothalamic alterations and reproductive aging in female rats: evidence of altered luteinizing hormone-releasing hormone neuronal function. *Biol Reprod*. 2000; 63:968-976.
13. Institute for Laboratory Animal Research. 2011. Guide for the care and use of laboratory animals, 8th ed. Washington (DC): National Academies Press.
14. Norma Oficial Mexicana. [Internet]. 1999. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
15. McLean AC, Valenzuela N, Fai S, Bennett SA. Performing Vaginal Lavage, Crystal Violet Staining, and Vaginal Cytological Evaluation for Mouse Estrous Cycle Staging Identification. *J. Vis. Exp* 2012; 15: (67): e4389.
16. Kräuchi K, Wirz-Justice A, Willener R, Campbell IC, Feer H. Spontaneous hypertensive rats: behavioral and corticosterone response depend on circadian phase. *Physiol Behav* 1983; 30:35-40.
17. Langen B, Dost R. Comparison of SHR, WKY and Wistar rats in different behavioural animal models: effect of dopamine D1 and alpha2 agonists. *ADHD Atten Def Hyp Disord* 2011; 3: 1–12.
18. Mora S, Dussaubat N, Díaz-Véliz G. Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on behavioral indices of anxiety in female rats. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 609–620.
19. Díaz-Véliz G, Alarcón T, Espinoza C, Dussaubat N, Mora S. Ketanserin and Anxiety Levels: Influence of Gender, Estrous Cycle, Ovariectomy and Ovarian Hormones in Female Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1997; 58: 637–642.
20. D'Souza D, Sadananda M. Estrous Cycle Phase-Dependent Changes in Anxiety- and Depression-Like Profiles in the Late Adolescent Wistar-Kyoto Rat. *Ann Neurosci* 2017;24:136–145.

21. Borrow AP, Handa RJ. Estrogen Receptors Modulation of Anxiety-Like Behavior. *Vitam Horm* 2017; 103:27-52.
22. Lund TD, Rovis T, Chung WCJ, Handa RJ. Novel actions of estrogen receptor- β on anxiety-related behaviors. *Endocrinology* 2005; 146: 797–807.
23. Oyola MG, Portillo W, Reyna A, Foradori CD, Kudwa A, Hinds L, Handa RJ, Mani SK. Anxiolytic effects and neuroanatomical targets of estrogen receptor- β (ER β) activation by a selective ER β agonist in female mice. *Endocrinology*. 2012; 153:837-846.
24. Hughes ZA, Liu F, Platt BJ, Dwyer JM, Pulicicchio CM, Zhang G, Schechter LE, Rosenzweig-Lipson S, Day M. WAY-200070, a selective agonist of estrogen receptor beta as a potential novel anxiolytic/antidepressant agent. *Neuropharmacology* 2008; 54:1136–1142.
25. Frye CA, Petralia SM, Rhodes ME. Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3 α ,5 α -THP. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67: 587–596.
26. Frye CA, Rhodes ME. Progesterin concentrations are increased following paced mating in midbrain, hippocampus, diencephalon, and cortex of rats in behavioral estrus, but only in midbrain of diestrous rats. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 336-347.
27. LaPolt PS, Matt DW, Lu JKH. Progesterone implants delay age-related declines in regular estrous cyclicity and the ovarian follicular reserve in Long-Evans rats. *Biol Reprod* 1998; 59:197–201.
28. Terry AV Jr, Hernandez CM, Buccafusco JJ, Gattu M. Deficits in spatial learning and nicotinic-acetylcholine receptors in older, spontaneously hypertensive rats. *Neuroscience* 2000;101:357-368.
29. Lin Z, Lu Y, Li S, Li Y, Li H, Li L, Wang L. Effect of eplerenone on cognitive impairment in spontaneously hypertensive rat. *Am J Transl Res* 2022;14:3864-3878.
30. Corpéchet C, Young J, Calvel M, Wehrey C, Veltz JN, Touyer G, Mouren M, Prasad VV, Banner C, Sjövall J, et al. Neurosteroids: 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one and its precursors in the brain, plasma, and steroidogenic glands of male and female rats. *Endocrinology*. 1993; 133:1003-1009.

La α -mangostina, un producto natural con propiedades terapéuticas contra el cáncer de mama

Daniela Amador-Martínez¹, Rafael Vargas-Castro², Samantha V. Bernadez-Vallejo¹, Euclides Avila¹, Rocío García-Becerra², Lorenza Díaz¹, Janice García-Quiroz¹.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v5i1-1> 5 Ciudad de México

Resumen

El cáncer de mama representa un desafío significativo para la salud en México y en todo el mundo, siendo una de las principales causas de mortalidad en mujeres con neoplasias malignas. Algunos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de este cáncer incluyen la obesidad y mala nutrición. Por otro lado, existe evidencia que respalda el papel benéfico de los compuestos bioactivos presentes en las frutas y verduras como agentes antineoplásicos. Aunque los tratamientos actuales para el cáncer de mama son efectivos, pueden tener efectos secundarios indeseados. En este contexto, es relevante destacar el potencial efecto en la salud que una buena nutrición brinda a través de los fitonutrientes. Uno de estos compuestos es la α -mangostina (AM), presente en la fruta del mangostán, que posee potentes efectos antineoplásicos. Este artículo de revisión aborda la posible aplicación de la AM como estrategia terapéutica complementaria en el tratamiento del cáncer de mama proponiéndola como una terapia coadyuvante junto con el tratamiento convencional para lograr efectos antineoplásicos sinérgicos, ofreciendo una prometedora mejora en los resultados terapéuticos. **Palabras clave:** α -mangostina, cáncer de mama, terapia hormonal, quimioterapia, terapia dirigida, alimentos funcionales.

Abstract

Breast cancer represents a significant challenge for health in Mexico and worldwide, being one of the leading causes of death from neoplasms in women. Some of the risk factors associated with the development of this cancer include obesity and poor dietary habits. Conversely, there is substantial evidence supporting the beneficial role of bioactive compounds found in fruits and vegetables as potential antineoplastic agents. While current breast cancer treatments yield important outcomes, they can also lead to the development of undesirable side effects. In this context, it is relevant to highlight the potential health benefits that good nutrition provides through phytonutrients. One of these compounds is α -mangostin (AM), present in the mangosteen fruit, which exhibits potent antineoplastic effects. This review article discusses the possible application of AM as a complementary therapeutic strategy in the breast cancer management, considering it as an adjuvant therapy alongside conventional treatment to achieve synergistic antineoplastic effects. **Keywords:** α -mangostin, breast cancer, phytonutrient, hormone therapy chemotherapy, targeted therapy, functional foods.

¹ Departamento de Biología de la Reproducción Dr. Carlos Gual Castro, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

² Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

*Autor de correspondencia. Janice García-Quiroz. Email: janice.garciaq@incmnsz.mx/janicegarciaq@gmail.com

Introducción.

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más comunes a nivel mundial y representa la principal causa de mortalidad por tumores malignos entre la población femenina. Según el informe del Observatorio Nacional de Cáncer (GLOBOCAN) 2022, se registraron aproximadamente 2.3 millones de nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo, lo que representa el 23.8 % de todos los cánceres y más de 666,000 defunciones. En México, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente, con un estimado de 31,043 nuevos casos que corresponden al 27.9% del total de neoplasias y 8,195 muertes ⁽¹⁾.

El cáncer de mama se clasifica en tres fenotipos principales basados en el perfil de expresión molecular, cada uno con sus correspondientes subcategorías: cáncer de mama con receptores hormonales positivo (luminal A y luminal B), tumores enriquecidos con el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 enriquecido) y triple negativo (tipo basal 1, basal 2, inmunomodulador, mesenquimal, y receptor de andrógenos (RA) luminal) ⁽²⁾. La caracterización molecular del cáncer de mama se realiza mediante técnicas de inmunohistoquímica y análisis del perfil de expresión génica, proporcionando un enfoque integral de la patología. La inmunohistoquímica permite determinar la presencia de marcadores proteicos en las células neoplásicas, como los receptores de estrógenos (RE), progesterona (RP), HER2, RA, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR), citoqueratinas, así como la abundancia del marcador de proliferación Ki-67, entre otros, que permite clasificar el cáncer de mama en los principales fenotipos y establecer de manera general su tratamiento (Tabla 1) ⁽³⁻⁷⁾.

Además, existen varias pruebas comerciales para personalizar el manejo del cáncer de mama según su biología molecular. Que utilizan técnicas como microarreglos (MammaPrint y BluePrint), RT-PCR (OncotypeDX® y Endopredict®) o nCounter (PAM50), y que evalúan de manera detallada la actividad de múltiples genes de manera simultánea, permitiendo la estratificación, evaluación del pronóstico de la enfermedad (riesgo de metástasis y recurrencia), la subclasificación de los tumores y la identificación de terapias personalizadas ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama y su tratamiento

Fenotipo/perfil de expresión de receptores	Tratamiento	Ref.
Hormonal positivo/RE+ y/o RP+	La terapia antiestrogénica bloquea la actividad hormonal en la célula tumoral, privándola de las señales que estimulan su proliferación. Los medicamentos antiestrogénicos representan el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama con RH positivos. Estos incluyen fármacos que actúan sobre el RE (SERMs y SERDs), y aquellos que disminuyen los niveles de estrógenos (IA y agonistas de la GnRH). El tamoxifeno es el SERM más ampliamente utilizado. Dentro de los SERDs se encuentran el fulvestrant y el elacestrant. Los IA, como el exemestano, anastrozol y letrozol, también forman parte de esta estrategia terapéutica. Los agonistas de la GnRH incluyen leuprolida, goserelina y triptorelina. Para el tratamiento de cáncer de mama RH+ y HER2-, también están indicados los inhibidores de mTOR, como el everolimus, así como los inhibidores de cinasa dependientes de ciclinas, como abemaciclib, alpelisib, palbociclib y ribociclib. Estos se utilizan en combinación con fármacos que actúan sobre el RE o con aquellos que disminuyen los niveles de estrógenos.	(9-11)
HER2 enriquecido	La terapia dirigida contra HER2 inhibe la vía de señalización de este receptor, lo que suprime la proliferación celular. Esta terapia incluye pequeñas moléculas inhibidoras de cinasas (TKIs, de sus siglas en inglés) y anticuerpos monoclonales. Los TKIs incluyen al lapatinib, neratinib y tucatinib. Entre los anticuerpos monoclonales utilizados se encuentran el trastuzumab, margetuximab, y el pertuzumab, mientras que para el cáncer de mama metastásico con baja expresión de HER2 se recomienda el inmunoconjugado trastuzumab deruxtecan.	(3; 11)

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama y su tratamiento

Fenotipo/perfil de expresión de receptores	Tratamiento	Ref.
TN/RE-, RP- y HER2-	Debido a la ausencia de blancos terapéuticos específicos, el tratamiento estándar del cáncer de mama TN ha sido, durante mucho tiempo, la quimioterapia basada en antraciclinas como la doxorubicina y la epirubicina. Estas frecuentemente se emplean en combinación con otros agentes quimioterapéuticos como la ciclofosfamida y el 5-fluorouracilo. En otros estudios, se ha recomendado adicionar taxanos como paclitaxel o docetaxel al régimen de quimioterapia adyuvante basado en antraciclinas, debido a los efectos cardiotóxicos del 5-fluorouracilo. Recientemente, se llevó a cabo un estudio de meta-análisis que proporcionó una visión integrada de la incidencia y el perfil de cardiotoxicidad asociados a las fluoropirimidinas. Este estudio concluyó que la terapia combinada, la alta dosis acumulada, la adición de antraciclinas y la presencia de enfermedades cardíacas preexistentes aumentan potencialmente el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad asociada a las fluoropirimidinas. Recientemente se ha aprobado para pacientes con cáncer de mama TN avanzado o metastásico con el conjugado anticuerpo-fármaco sacituzumab govitecan, con resultados prometedores.	(12-15)
Dónde: Receptores hormonales (RH), receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), moduladores selectivos del RE (SERMs), degradadores selectivos del RE (SERDs), inhibidores de la aromatasa (IA), hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), rapamicina en los mamíferos (mTOR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), triple negativo (TN), positivo (+), negativo (-).		

La terapia hormonal, la terapia dirigida y la quimioterapia como parte del tratamiento convencional, han demostrado resultados prometedores. No obstante, estos tratamientos conllevan el riesgo de padecer efectos secundarios indeseables, entre los cuales destacan la inmunosupresión, afección del sistema gastrointestinal, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, entre otros⁽¹⁶⁾. Además, ciertos tumores pueden desarrollar resistencia a los fármacos convencionales⁽¹⁷⁾. Para abordar terapéuticamente el cáncer de mama, es fundamental que las estrategias médicas incluyan tratamientos que reduzcan los efectos secundarios no deseados y mejoren la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, las investigaciones científicas enfatizan la relevancia de considerar la alimentación como una herramienta para la salud, evaluando el impacto nutricional de ciertos compuestos presentes en alimentos funcionales.

Dado que el cáncer de mama tiene una etiología multifactorial, existen factores de riesgo modificables como un estilo de vida con baja actividad física y una dieta de baja calidad nutricional^(18; 19). Por el contrario, una dieta rica en fitonutrientes provenientes del consumo de frutas y verduras parece estar relacionada con una acción antioxidante, impidiendo la activación de muchos carcinógenos, protegiendo las estructuras celulares y el material genético contra el daño oxidativo generado por los procesos metabólicos en el cáncer⁽¹⁸⁾. De esta manera, se destaca la importancia de las elecciones nutricionales en la salud poblacional.

En este contexto, el mangostán es una fruta rica en fitonutrientes que ha sido utilizada en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas patologías, debido a que exhibe diversas propiedades benéficas para la salud, brindando efectos antioxidantes⁽²⁰⁾, antivirales⁽²¹⁾, antiinflamatorios⁽²²⁾, anticancerígeno⁽²³⁾, entre otros.

EL MANGOSTÁN

Taxonomía

Con base en el Sistema Integrado de Información Taxonómica (ITIS de sus siglas en inglés), el mangostán, conocido científicamente como *Garcinia mangostana* Linn, es miembro del género *Garcinia* L. y pertenece a la familia Clusiaceae, también conocida como familia Guttiferae⁽²⁴⁾.

Características botánicas del mangostán

El mangostán es un árbol tropical perenne, agamospérmico, que puede alcanzar una altura de hasta 25 m. Se caracteriza por su tronco central, ramas simétricas y abundante follaje. Las hojas del árbol son de color verde oscuro, brillante, y miden entre 15 y 25 cm de largo, con un ancho de 4.5 a 13 cm. Las flores se encuentran en los extremos de las ramas, sostenidas por pedicelos que miden de 1.75 a 2.0 cm, y pueden aparecer solitarias, en parejas o en racimos de tres. Cada flor tiene cuatro sépalos dispuestos en dos pares, el sépalo exterior es de color amarillo verdoso y mide aproximadamente 2 cm de longitud; mientras que el sépalo interior es más pequeño y de color rojo. Además, la flor presenta cuatro pétalos que miden de 2 a 5 cm de longitud, de color amarillo verdoso con bordes predominantemente rojos.



Figura 1.

Figura 1. Hojas, flor y fruto del mangostán. El árbol del mangostán, posee un follaje muy denso, de color verde, las flores se sostienen de las ramas mediante pedicelos y tienen cuatro pétalos, de la cual surge el fruto. Su fruto posee una corteza de color púrpura rojizo cuando madura, y la porción comestible consta de gajos blancos de sabor dulce y cítrico.

De los óvulos de esta flor nace el mangostán, una fruta redonda envuelta en un pericarpio grueso, duro y de color rojo intenso que encierra la parte comestible de la fruta, la cual consta de 3 a 8 gajos blancos de sabor dulce y exquisito, lo que le ha dado el título de “la reina de las frutas”⁽²⁵⁾.

Origen, distribución geográfica y producción del mangostán

El mangostán es un árbol nativo del sudeste asiático, ampliamente cultivado en Malasia, Indonesia, Tailandia, Filipinas y algunas regiones de la India y Sri Lanka. Además, ha sido introducido en regiones tropicales de Australia, África y América. En el continente americano se cultiva en algunas regiones de Brasil, Honduras, Ecuador, República Dominicana, Nicaragua, Guatemala, Jamaica, Panamá, Cuba, Estado Unidos, Puerto Rico, y México⁽²⁶⁾. En México, los estados de Chiapas y Veracruz son los principales productores de mangostán^(27; 28), ya que el árbol requiere temperaturas de entre 25° y 35° C y una humedad relativa de 80% para su desarrollo⁽²⁵⁾.

El árbol del mangostán comienza a producir frutos cuando tiene entre 5 y 9 años, generando de 200 a 300 frutos por árbol. Un árbol maduro puede llegar a producir aproximadamente 500 frutos. Esta producción aumenta hasta alcanzar entre 1000 y 2000 frutos cuando el árbol cumple 30 años, momento en el cual su productividad disminuye gradualmente; sin embargo, el árbol sigue dando frutos hasta los 100 años⁽²⁹⁾.

El mangostán, del campo a tu mesa

El fruto del mangostán puede consumirse de manera directa o a través de diversas preparaciones, incluyendo jugos, mermeladas, ensaladas, batidos e infusiones. La popularidad

del mangostán radica en los beneficios saludables que proporciona, ya que es una fuente abundante de nutrientes⁽²⁶⁾ y compuestos bioactivos⁽³⁰⁾, como se muestra en la figura 2.

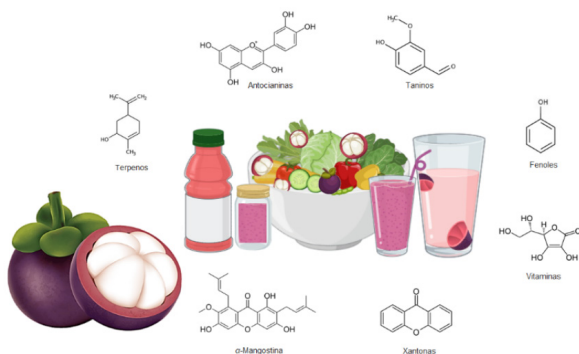


Figura 2. Composición nutricional del mangostán y sus diversas formas de consumo. El mangostán es una fuente rica en nutrientes y contiene compuestos bioactivos como xantonas, terpenos, antocianinas, taninos, fenoles y vitaminas. Su consumo puede ser directo o puede incorporarse en una variedad de preparaciones, incluyendo jugos, mermeladas, ensaladas, batidos, infusiones, jarabes, y cocteles (imagen creada parcialmente en BioRender).

Una porción de 1 taza de mangostán (196 gramos) contiene los siguientes nutrientes: agua (159 g), calorías (143 kcal), proteínas (0.804 g), lípidos totales (1.14 g), carbohidratos (35.1 g), fibra (3.53 g), calcio (23.5 mg), hierro (0.588 mg), magnesio (25.5 mg), fósforo (15.7 mg) potasio (94.1 mg), sodio (13.7 mg), zinc (0.412 mg), cobre (0.135 mg), manganeso (0.2 mg), vitamina C (5.68 mg), vitamina B1 o tiamina (0.106 mg), vitamina B2 o riboflavina (0.106 mg), vitamina B3 o niacina (0.561 mg), vitamina B5 ó ácido pantoténico (0.063 mg), vitamina B6 o piridoxina (0.035 mg), vitamina B9 o folato (60.8 μ g), vitamina A (3.92 μ g), β -caroteno (31.4 μ g), y α -caroteno (1.96 μ g)⁽³¹⁾.

Dentro de los nutrientes encontrados en el mangostán destacan vitaminas (A, B1, B2, B3, B5, B6, B9 y C), minerales (calcio, hierro, magnesio, fósforo, potasio, sodio, zinc, cobre, manganeso) y fibra. Las principales vitaminas de esta fruta son las de los complejos B, fundamentales para numerosos procesos metabólicos y regulatorios,

actúan como cofactores para cientos de enzimas que desempeñan funciones cruciales en el metabolismo energético, así como en la síntesis de ADN y proteínas. Además, también se ha relacionado a las vitaminas del complejo B con la regulación de las células del sistema inmunológico, y existe evidencia que sugiere su papel protector en varios tipos de cáncer⁽³²⁾. Es importante señalar que el mangostán aporta casi todas las vitaminas del complejo B, con excepción de la vitamina B7 y la vitamina B12. La ingesta diaria recomendada de vitaminas del complejo B para mujeres y hombres de 19 a 70 años es la siguiente: vitamina B1 (1.1 mg / 1.2 mg), vitamina B2 (1.1 mg / 1.3 mg), vitamina B3 (14 mg / 16 mg), vitamina B5 (5 mg / 5mg), vitamina B6 (1.3 mg / 1.3 mg), vitamina B7 (30 μ g / 30 μ g), vitamina B9 (400 μ g / 400 μ g) y vitamina B12 (2.4 μ g / 2.4 μ g)^(33; 34). Por lo tanto, el consumo de una taza de mangostán aporta entre el 2% y el 15% de la ingesta diaria recomendada de estas vitaminas. Por otro lado, los minerales presentes en el mangostán contribuyen significativamente a la mineralización ósea, la contracción muscular, la coagulación y la regulación de la presión arterial, además de mantener el metabolismo celular, el equilibrio hídrico y la transmisión de impulsos nerviosos⁽³⁵⁾. La fibra, por su parte, es fundamental para la salud, ya que su consumo se asocia con un menor riesgo de desarrollar enfermedades gastrointestinales, actúa como prebiótico, promoviendo la diversidad y el crecimiento equilibrado de bacterias beneficiosas en la microbiota intestinal, además de regular la producción de sus metabolitos^(36; 37).

Dentro de los principales compuestos bioactivos del mangostán se encuentran las xantonas, terpenos, antocianinas y taninos. Estos compuestos poseen una notable capacidad antioxidante, lo que contribuye a la disminución de las especies reactivas de oxígeno (ROS), de nitrógeno (RNS) y de los marcadores de estrés oxidativo, protegen las estructuras celulares del daño oxidativo, e inhiben la activación de diversos carcinógenos, creando un entorno celular menos propenso a la progresión tumoral^(18; 30; 37; 38). Los terpenos también tienen efectos antiproliferativos y antiinflamatorios, previenen la metástasis y promueven la apoptosis⁽³⁹⁾. Las antocianinas

inducen la apoptosis, inhiben la proliferación celular, la metástasis la invasión y la angiogénesis⁽³⁸⁾. Los taninos poseen un potencial prometedor tanto en la quimioprevención como en el tratamiento del cáncer, actúan sobre múltiples vías celulares y moléculas cruciales en el desarrollo del cáncer⁽⁴⁰⁾. Las xantonas per se, exhiben múltiples efectos biológicos en la promoción de la salud. Con base en lo anterior, el mangostán ha sido usado en la medicina tradicional durante cientos de años.

Usos del mangostán en la medicina tradicional

El mangostán se utiliza ampliamente en la medicina tradicional, donde diversas partes del árbol, como las hojas, la corteza, las raíces, las semillas, y el pericarpio, se emplean en diferentes formas, como polvos, ungüentos, tinturas e infusiones, para tratar enfermedades que afectan la piel, el sistema respiratorio, el sistema genitourinario y el tracto gastrointestinal^(26; 41). Además de estas aplicaciones tradicionales, el mangostán también se ha incorporado a una gama de suplementos formulados como cápsulas, píldoras y bebidas funcionales⁽⁴²⁾.

Las principales actividades biológicas del mangostán se han atribuido a las xantonas, las cuales han despertado interés en la comunidad científica.

LA α -MANGOSTINA (AM), FITONUTRIENTE DEL MANGOSTÁN

La AM, es la xantona más prevalente que se obtiene del pericarpio del mangostán. Este componente es altamente relevante debido a su importancia en el ámbito nutricional y de salud pública.

La AM, potencial agente antineoplásico en cáncer de mama

Diversas investigaciones han demostrado que la AM posee efectos quimio preventivos y quimioterapéuticos en diferentes neoplasias, como el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata y el cáncer de mama⁽²³⁾.

Además, esta xantona posee un amplio espectro de efectos anticancerígenos que incluyen la promoción de la apoptosis, la inhibición de la proliferación celular, la inhibición de la metástasis y la angiogénesis, así como la inducción de la citodiferenciación⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Estos mecanismos han sido estudiados ampliamente en el cáncer de mama, algunos de los cuales se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos antineoplásicos de la AM en el cáncer de mama			
Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Ref.
MDA-MB-231	Promoción de la apoptosis, inhibición de la migración e invasión celular.	Control de la vía PI3K/AKT, por degradación de RXR α / RXR α truncado. Se promueve la muerte celular por incremento en la expresión de BAX y la caspasa 3. Arresto celular en la fase G1.	(46)
MBCDF-D5, HCC-1806, MBCDF, SUM-229PE y T-47D	Inhibición de la proliferación celular e inducción de la apoptosis.	Inhibición concentración-dependiente de la proliferación y muerte celular en cáncer de mama.	(47)
MCF-7 y T-47D	Inhibición de la proliferación celular de manera dependiente de la concentración.	Inhibición de la expresión de los genes KCNH1, CCND1 y BIRC5, que son marcadores de: oncogénesis, progresión del ciclo celular e inhibición de la muerte celular, respectivamente.	(48)

Tabla 2. Efectos antineoplásicos de la AM en el cáncer de mama

Línea celular o modelo murino	Efecto	Mecanismo	Ref.
4T1	Inducción de la apoptosis	Reducción de la actividad de la catalasa, promueve daño oxidativo y disfunción mitocondrial por aumento de las especies reactivas de oxígeno y disminución de la respiración basal y OXPHOS.	(49)
BJMC-3879luc2	Promoción de la apoptosis en los tumores mamarios e inhibición de la proliferación celular.	Arresto del ciclo celular en la fase G1, disminución del número de células en la fase S e incremento de las caspasas-3 y -9 activas.	(50)
SKBR3	Efecto antiproliferativo, potente efecto antioxidante e inducción de la apoptosis.	El extracto metanólico del pericarpio del mangostán, que en su mayoría contiene AM, conllevó a una inhibición de la viabilidad celular y promoción de la apoptosis, pycnosis, fragmentación del ADN e inhibición de la producción de ROS.	(51)
Dónde: vía fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K/AKT), receptor X de retinoides alfa (RXR α), proteína X asociada a Bcl-2 (BAX), gen que codifica al miembro 1 de la subfamilia H del canal dependiente de voltaje de potasio (KCNH1), gen que codifica la proteína Ciclina D1 (CCND1), gen que codifica a la proteína survivina, denominado inhibidor baculoviral de la apoptosis que contiene repeticiones 5 (BIRC5), sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), especies reactivas de oxígeno (ROS).			

En particular, nuestro grupo de investigación y otros grupos han evaluado el efecto de la AM tanto por sí sola como en combinación con agentes terapéuticos convencionales para el tratamiento del cáncer de mama, cuyos hallazgos se describen a continuación.

Relevancia de la combinación de la AM con la terapia convencional para el tratamiento del cáncer de mama

Nuestro grupo de trabajo determinó en estudios *in vitro* que la AM inhibe de manera significativa y dependiente de la concentración la proliferación de diferentes líneas celulares representativas de los fenotipos principales de cáncer de mama, luminal, HER2 y TN, sugiriendo que el efecto de la xantona es independiente del perfil de expresión molecular de biomarcadores del cáncer de mama⁽⁴⁷⁾. Además, determinamos que la interacción farmacológica de la AM con el agente quimioterapéutico 5-fluorouracilo es sinérgica en términos de inhibición de la proliferación celular y promoción de la apoptosis, lo que permitió disminuir la concentración del agente citotóxico, manteniendo su eficacia terapéutica⁽⁴⁷⁾.

En este mismo sentido, la combinación de AM con tamoxifeno en líneas celulares de cáncer de mama RE positivo promueve un efecto antiproliferativo sinérgico y favorece la reducción de la dosis de ambos compuestos. Además, inhibe en mayor medida la expresión de genes relacionados con procesos clave en la oncogénesis, progresión del ciclo celular y la apoptosis. Estos genes son: KCNH1 (miembro 1 de

la subfamilia H del canal de potasio sensible a voltaje, que codifica para el canal de potasio oncogénico éter à-go-go tipo 1, EAG1), ciclina D1 (CCND1, que codifica para la proteína CYC D1) y el gen Baculoviral IAP Repeat Containing (BIRC5, que codifica para la proteína survivina). Interesantemente, en células endometriales, la AM disminuyó la expresión génica del marcador de proliferación MKI67 (que codifica para la proteína KI-67) y revirtió el incremento de la expresión de CCND1 inducida por tamoxifeno, protegiendo de esta manera contra los efectos secundarios del tamoxifeno en endometrio⁽⁴⁸⁾. Actualmente, nuestro grupo de investigación se encuentra estudiando el efecto de la AM como tratamiento conjunto con el Lapatinib, en el cáncer de mama fenotipo HER2 enriquecido. En la figura 3 se esquematizan los mecanismos de acción antineoplásicos de la AM per se y en combinación con 5-fluorouracilo o tamoxifeno en células de cáncer de mama.

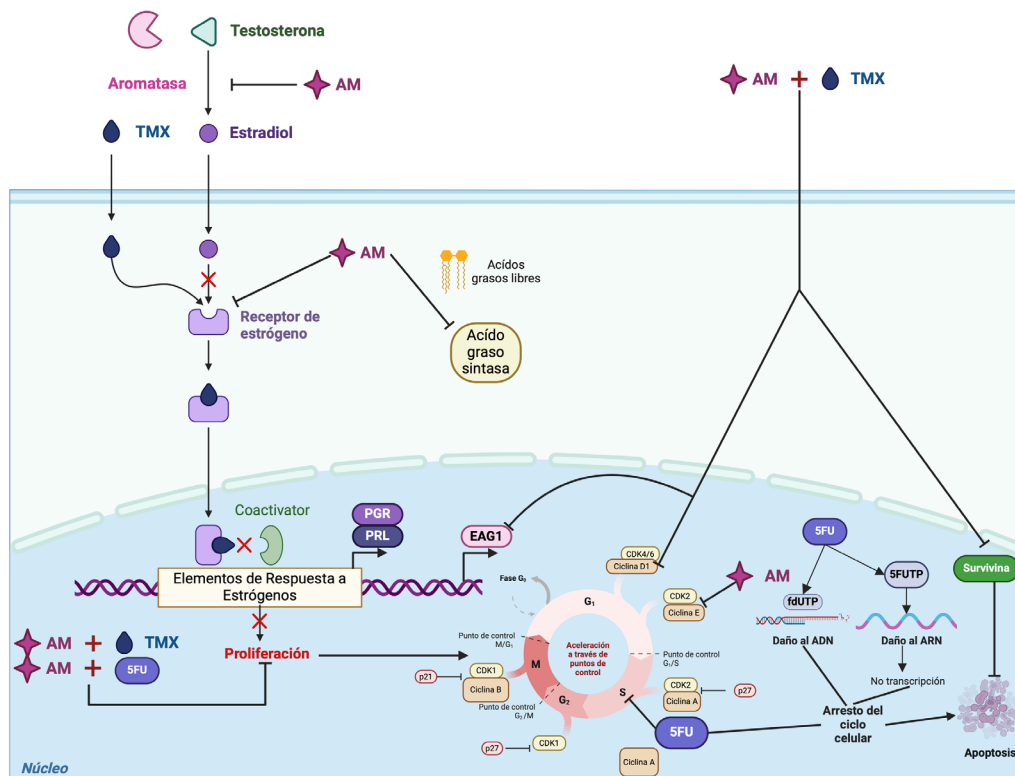


Figura 3. Efectos antineoplásicos de la AM per se y en combinación con la terapia convencional en el cáncer de mama. La α -mangostina (AM) inhibe: a) la actividad de la enzima aromatasa⁽⁵²⁾; b) la expresión del receptor de estrógenos (RE)⁽⁵³⁾; c) la expresión y actividad de la enzima ácido graso sintasa, necesaria para la proliferación celular⁽⁵⁴⁾; d) las cinasas-dependientes de ciclinas (CDK, de sus siglas en inglés), involucradas en la progresión del ciclo celular^(55; 56) y e) las ADN topoisomerasa I y II⁽⁵⁷⁾. Por otro lado, el 5-fluorouracilo (5-FU) actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis de nucleótidos pirimidínicos, generando ácidos nucleicos inestables cuando se incorpora al ARN o ADN, lo que finalmente conduce a la muerte celular. La combinación de AM con 5-FU en células de cáncer de mama conlleva a un efecto antiproliferativo sinérgico e induce mayor muerte celular en comparación al efecto de cada fármaco por sí solo⁽⁴⁷⁾. Por otra parte, el tamoxifeno (TMX) compite con el estradiol para unirse al RE, su unión al receptor induce cambios conformacionales en este, su dimerización y translocación al núcleo, donde el complejo se une a elementos de respuesta a estrógenos (ERE), impide la unión de coactivadores y la transcripción de genes blanco involucrados en la proliferación celular⁽⁹⁾. La combinación de 4-hidroxi-tamoxifeno con AM en células de cáncer de mama receptor de estrógenos positivas (RE+), disminuye la expresión de genes involucrados en la progresión del ciclo celular, oncogénesis e inhibición de la apoptosis, como son el gen que codifica para ciclina D1 (CCND1), el gen que codifica para el canal de potasio sensible a voltaje éter à-go-go (KCNH1) y el que codifica para la proteína survivina (BIRC5), respectivamente. De

igual manera, la AM ya sea sola o en combinación con el TMX disminuye la expresión de genes regulados por estrógenos, como son el gen que codifica para la prolactina (PRL) y el que codifica para progesterona (PGR) ⁽⁴⁸⁾ (imagen creada parcialmente en BioRender).

Así mismo, otros estudios han evidenciado que la AM puede influir en la eficacia de los fármacos utilizados contra el cáncer de mama. En las células MCF-7, el extracto etanólico del mangostán, que contiene un alto porcentaje de AM, combinado con doxorrubicina, incrementa la actividad citotóxica del agente quimioterapéutico, induce apoptosis e inhibe la expresión de la glicoproteína P ⁽⁵⁸⁾. Adicionalmente, la combinación de AM y doxorrubicina tiene un efecto citotóxico significativo en esferoides formados por células MCF-7, cuyos resultados sugieren que esta combinación podría ser efectiva para reducir la troncalidad celular ⁽⁵⁹⁾.

Por otra parte, la AM ha demostrado tener propiedades cardioprotectoras ^(60; 61), hepatoprotectoras ⁽⁶²⁾, y neuroprotectoras ^(63; 64), lo que podría ayudar a mitigar algunos de los efectos adversos de los tratamientos convencionales para el cáncer de mama.

En suma, esta revisión ha resaltado el potencial de la AM como agente anticancerígeno, evidenciado por su capacidad para inducir apoptosis, inhibir la proliferación celular y suprimir la metástasis en diversos modelos experimentales. Además, la AM ha mostrado efectos sinérgicos cuando se combina con tratamientos convencionales, lo que sugiere su posible uso como complemento en terapias existentes. La importancia de esta revisión radica en la consolidación de la evidencia científica disponible, subrayando la necesidad de continuar investigando este compuesto para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama.

Conclusiones:

La AM proporciona beneficios significativos para la salud al inhibir la proliferación de células cancerosas, inducir la muerte de células neoplásicas y suprimir la expresión de oncogenes. Adicionalmente desempeña un papel terapéutico significativo cuando se combina con fármacos quimioterapéuticos y terapias hormonales en el tratamiento del cáncer de mama. Esta combinación permite reducir las dosis de los fármacos sin disminuir su eficacia, lo que reduce los efectos secundarios indeseados. Además, la AM ha demostrado propiedades cardioprotectoras, hepatoprotectoras, y neuroprotectoras, lo que podría ayudar a mitigar los efectos adversos de los tratamientos convencionales para el cáncer de mama. Por lo tanto, la inclusión de la AM como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama no solo tiene el potencial de mejorar los resultados terapéuticos, sino que también puede reducir los efectos secundarios adversos de los tratamientos convencionales, mejorando así la calidad de vida de las pacientes. Finalmente, se sugiere incluir la fruta del mangostán en la dieta para aprovechar sus efectos benéficos y contribuir así al estado de salud.

Financiamiento:

No aplica.

Agradecimientos

Este artículo de revisión se elaboró como parte de las actividades de las prácticas profesionales en el área de investigación de D. A.-M. estudiante de la Licenciatura en Nutriología en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México y recibe una beca del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT) como Ayudante de Investigador, con número de CVU 1300667.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniela Amador Martínez escribió el manuscrito original. La **Dra. Lorenza Díaz Nieto** revisó el manuscrito original y diseñó la figura 1, el **L.B.M. Rafael Vargas Castro** y la **L.N. Samantha Viviana Bernadez Vallejo**, revisaron el manuscrito original y contribuyeron en el diseño de las figuras 2 y 3, respectivamente. La **Dra. Rocío García Becerra** y el **Dr. Euclides Avila Chávez** revisaron el manuscrito original. La **Dra. Janice García Quiroz** contribuyó en la escritura, edición, y revisión del manuscrito original, conceptualización y supervisión.

Referencias

1. IARC. 2022. GLOBOCAN 2022. <http://gco.iarc.fr>.
2. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, et al. 2016. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PloS one* 11:e0157368.
3. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, et al. 2020. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International immunopharmacology* 84:106535.
4. Pavithra V, Sundaram S, B A. 2023. Overview of Immunohistochemistry in Breast Lesions. In *Holistic Approach to Breast Disease*, ed. B Dev, LD Joseph, pp. 171–8. Singapore: Singer.
5. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, De Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, et al. 2021. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal* 32:155-9.
6. Hagemann IS. 2016. Molecular Testing in Breast Cancer: A Guide to Current Practices. *Archives of pathology & laboratory medicine* 140:815-24.
7. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. 2021. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *J Breast Imaging* 3:12-24.
8. Bernet L, Fernández P, Hardisson D, Chic N, Pascual T. 2022. Firmas génicas en el cáncer de mama. *Senología y Patología Mamaria* 35:20.
9. Vargas-Castro R, García-Becerra R, Ordaz-Rosado D, Díaz L, Bernadez-Vallejo SV, et al. 2024. La alfa-mangostina como potencial coadyuvante en la terapia contra el cáncer de mama receptor de estrógenos positivo. *Boletín Científico de la Asociación Mexicana de Nutriología A.C.* Abril 2024:1-56.
10. Reinert T, Barrios CH. 2016. Definition of First-Line Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34:1959-60.
11. NIH. 2024. Breast Cancer Treatment (PDQ)-NCBI. <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>.
12. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, Jelic S, Gorbunova V, et al. 2001. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19:1707-15.
13. Wankhade D, Gharde P, Dutta S. 2023. The Current Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Management of HER2-Positive, Triple-Negative, and Micropapillary Breast Cancer: A Narrative Review. *Cureus* 15:e49742.
14. Perez EA. 2005. TAC--a new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *The New England journal of medicine* 352:2346-8.
15. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, et al. 2021. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 384:1529-41.
16. SEOM. 2019. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>.
17. Kinnel B, Singh SK, Oprea-Ilie G, Singh R. 2023. Targeted Therapy and Mechanisms of Drug Resistance in Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 15.
18. Buja A, Pierbon M, Lago L, Grotto G, Baldo V. 2020. Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. *International journal of environmental research and public health* 17.
19. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. 2022. Breast cancer: presentation, investigation and management. *British journal of hospital medicine* 83:1-7.
20. Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn AD. 2006. Antioxidant xanones from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *Journal of agricultural and food chemistry* 54:2077-82.

21. Ansori ANM, Murtadlo AAA, Kharisma VD, Muchtaromah B, Tamam MB, et al. 2024. Alpha-Mangostin as an Antiviral Candidate: A Mini Review. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 7:12.
22. Gutierrez-Orozco F, Chitchumroonchokchai C, Lesinski GB, Suksamrarn S, Failla ML. 2013. alpha-Mangostin: anti-inflammatory activity and metabolism by human cells. *Journal of agricultural and food chemistry* 61:3891-900.
23. Zhang KJ, Gu QL, Yang K, Ming XJ, Wang JX. 2017. Anticarcinogenic Effects of alpha-Mangostin: A Review. *Planta medica* 83:188-202.
24. ITIS. 2024. *Garcinia Mangostana* L. https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=21484#null.
25. Osman MB, Milan AR. 2006. *Mangosteen-Garcinia Mangostana* L. ed. JT Williams, RW Smith, N Haq, Z Dunsiger, pp. 1-170. Southampton, UK: Southampton Centre for Underutilised Crops, University of Southampton.
26. Ansori ANM, Fadholly A, Hayaza S, Susilo RJK, Inayatillah B, et al. 2019. A Review on Medicinal Properties of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *Research J. Pharm. and Tech* 13:9.
27. FIRCO. 2017. Mangostán, fruto exótico con beneficios para la salud. <https://www.gob.mx/firco/articulos/mangostan-fruto-exotico-con-beneficios-para-la-salud?idiom=es#:~:text=En%20M%20C3%A9xico%20son%20pocas%20las,las%20primeras%20hect%C3%A1reas%20de%20producci%C3%B3n>.
28. Díaz-Fuentes VH, Ruíz-Cruz PA, Nájera-Domínguez W, Iracheta-Donjuán L, Gálvez-Marroquín LA. 2019. Comportamiento productivo inicial del mangostán (*Garcinia mangostana* L.) en el Soconusco, Chiapas, México. *Agroproductividad* 12:17-22.
29. Nicaragua Gd. Cultivo de Frutas Nativas y no Tradicionales de Nicaragua. In *Cultivo de Mangostán*, ed. CyA Ministerio de Economía Familiar Comunitaria, pp. 150-65.
30. Navarro-González I, Codina Díaz E, Periago MJ. 2015. Propiedades beneficiosas para la salud del Mangostán. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 21:29-37.
31. USDA. 2019. Mangosteen, canned, syrup pack. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/169090/nutrients>.
32. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. 2020. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* 12.
33. MSD. 2024. Ingestión diaria recomendada de vitaminas. <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/multimedia/table/ingesti%C3%B3n-diaria-recomendada-de-vitaminas>.
34. Berry J. 2021. Beneficios y usos de las vitaminas del complejo B. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/es/complejo-de-vitamina-b>.
35. Stathopoulou MG, Kanoni S, Papanikolaou G, Antonopoulou S, Nomikos T, Dedoussis G. 2012. Mineral intake. *Progress in molecular biology and translational science* 108:201-36.
36. Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. 2021. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18:101-16.
37. Jaguey-Hernández Y, López-Raesfeld PN, González Olivares LG, Contreras-López E, Castañeda-Ovando A. 2024. Evaluación del mangostán como ingrediente para desarrollar un polvo base para preparar bebidas con potencial antioxidante. *Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI* 12:92-7.
38. Lin BW, Gong CC, Song HF, Cui YY. 2017. Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. *British journal of pharmacology* 174:1226-43.
39. Yoon YE, Jung YJ, Lee SJ. 2024. The Anticancer Activities of Natural Terpenoids That Inhibit Both Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancers. *International journal of molecular sciences* 25.
40. Kleszcz R, Majchrzak-Celinska A, Baer-Dubowska W. 2023. Tannins in cancer prevention and therapy. *British journal of pharmacology*.
41. Nauman MC, Johnson JJ. 2022. The purple mangosteen (*Garcinia mangostana*): Defining the anticancer potential of selected xanthones. *Pharmacological research* 175:106032.

42. Wittenauer J, Falk S, Schweiggert-Weisz U, Carle R. 2012. Characterisation and quantification of xanthenes from the aril and pericarp of mangosteens (*Garcinia mangostana* L.) and a mangosteen containing functional beverage by HPLC–DAD–MSn. *Food Chemistry* 134:445-52.
43. Ibrahim MYH, N.M.; Mariod, A. A.; Mohan, S.; Abdulla, A.; Abdelwahab, S. I.; Arbab, I. A. 2016. α -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties. *Arabian Journal of Chemistry* 9:317-29.
44. Ovalle-Magallanes B, Eugenio-Perez D, Pedraza-Chaverri J. 2017. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana* L.): A comprehensive update. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 109:102-22.
45. Shan T, Ma Q, Guo K, Liu J, Li W, et al. 2011. Xanthenes from mangosteen extracts as natural chemopreventive agents: potential anticancer drugs. *Current molecular medicine* 11:666-77.
46. Zhu X, Li J, Ning H, Yuan Z, Zhong Y, et al. 2021. α -Mangostin Induces Apoptosis and Inhibits Metastasis of Breast Cancer Cells via Regulating RXR α -AKT Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 12:739658.
47. Lara-Sotelo GD, N.; García-Becerra, R.; Avila, E.; Prado-Garcia, H.; Morales-Guadarrama G.; Ibarra-Sánchez, M.J.; Esparza-López, J.; Larrea, F.; García-Quiroz, J. 2021. -Mangostin Synergizes the Antineoplastic Effects of 5-Fluorouracil Allowing a Significant Dose Reduction in Breast Cancer Cells. *Processes* 9:12.
48. Vargas-Castro R, Garcia-Becerra R, Diaz L, Avila E, Ordaz-Rosado D, et al. 2023. Enhancing Tamoxifen Therapy with α -Mangostin: Synergistic Antiproliferative Effects on Breast Cancer Cells and Potential Reduced Endometrial Impact. *Pharmaceuticals* 16.
49. Cruz-Gregorio A, Aranda-Rivera AK, Aparicio-Trejo OE, Medina-Campos ON, Sciutto E, et al. 2023. α -Mangostin induces oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and apoptosis in a triple-negative breast cancer model. *Phytotherapy research : PTR* 37:3394-407.
50. Shibata MA, Iinuma M, Morimoto J, Kurose H, Akamatsu K, et al. 2011. α -Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med* 9:69.
51. Moongkarndi P, Kosem N, Kaslungka S, Luanratana O, Pongpan N, Neungton N. 2004. Antiproliferation, antioxidation and induction of apoptosis by *Garcinia mangostana* (mangosteen) on SKBR3 human breast cancer cell line. *Journal of ethnopharmacology* 90:161-6.
52. Balunas MJ, Su B, Brueggemeier RW, Kinghorn AD. 2008. Xanthenes from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *Journal of natural products* 71:1161-6.
53. Won YS, Lee JH, Kwon SJ, Kim JY, Park KH, et al. 2014. α -Mangostin-induced apoptosis is mediated by estrogen receptor α in human breast cancer cells. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 66:158-65.
54. Li P, Tian W, Ma X. 2014. α -mangostin inhibits intracellular fatty acid synthase and induces apoptosis in breast cancer cells. *Molecular cancer* 13:138.
55. Nauman MC, Tocmo R, Vemu B, Veenstra JP, Johnson JJ. 2020. Inhibition of CDK2/CyclinE1 by xanthenes from the mangosteen (*Garcinia mangostana*): a structure-activity relationship study. *Natural product research*:1-5.
56. Vemu B, Nauman MC, Veenstra JP, Johnson JJ. 2019. Structure activity relationship of xanthenes for inhibition of Cyclin Dependent Kinase 4 from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.). *Int J Nutr* 4:38-45.
57. Mizushima Y, Kuriyama I, Nakahara T, Kawashima Y, Yoshida H. 2013. Inhibitory effects of α -mangostin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase, and human cancer cell proliferation. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 59:793-800.

58. Laksmiani NPL. 2019. Ethanolic extract of mangosteen (*Garcinia mangostana*) pericarp as sensitivity enhancer of doxorubicin on MCF-7 cells by inhibiting P-glycoprotein. *Nusantara Biosci* 11.
59. Bissoli I, Muscari C. 2020. Doxorubicin and alpha-Mangostin oppositely affect luminal breast cancer cell stemness evaluated by a new retinaldehyde-dependent ALDH assay in MCF-7 tumor spheroids. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 124:109927.
60. Eisvand F, Imenshahidi M, Ghasemzadeh Rahbardar M, Tabatabaei Yazdi SA, Rameshrad M, et al. 2022. Cardioprotective effects of alpha-mangostin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Phytotherapy research : PTR* 36:506-24.
61. Sampath PD, Kannan V. 2009. Mitigation of mitochondrial dysfunction and regulation of eNOS expression during experimental myocardial necrosis by alpha-mangostin, a xanthonic derivative from *Garcinia mangostana*. *Drug Chem Toxicol* 32:344-52.
62. Fu T, Li H, Zhao Y, Cai E, Zhu H, et al. 2018. Hepatoprotective effect of alpha-mangostin against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure in mice. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 106:896-901.
63. Oh Y, Do HTT, Kim S, Kim YM, Chin YW, Cho J. 2020. Memory-Enhancing Effects of Mangosteen Pericarp Water Extract through Antioxidative Neuroprotection and Anti-Apoptotic Action. *Antioxidants* 10.
64. Tiwari A, Khera R, Rahi S, Mehan S, Makeen HA, et al. 2021. Neuroprotective Effect of alpha-Mangostin in the Ameliorating Propionic Acid-Induced Experimental Model of Autism in Wistar Rats. *Brain sciences* 11.

El ^{13}N -amonio como herramienta diagnóstica en la imagen de perfusión miocárdica y su impacto clínico en México

Villeda-Cabrera Camila Helianne^{1*}, Claudio-Moreno Diego Samuel²
y Borja-Nieto Luis Fernando¹

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v5i1-13> Ciudad de México

Resumen

El ^{13}N -amonio es un radiofármaco utilizado en la evaluación de la perfusión miocárdica mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Su farmacocinética se caracteriza por una rápida captación en el miocardio, donde es metabolizado principalmente hacia glutamina. A pesar de su corta vida media, su capacidad para cuantificar el Flujo Sanguíneo Miocárdico (MBF) y la Reserva de Flujo Miocárdico (MFR) lo convierte en una herramienta diagnóstica valiosa. Su uso en la práctica clínica permite la evaluación precisa de la viabilidad miocárdica, lo que mejora las decisiones terapéuticas, como la elección de intervenciones de revascularización o la modificación del tratamiento farmacológico. Sin embargo, su implementación enfrenta barreras logísticas, como la necesidad de un ciclotrón cercano y el alto costo del equipo PET, lo que limita su disponibilidad a centros especializados. En México, donde las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, el uso de ^{13}N -amonio podría mejorar los diagnósticos y optimizar el manejo de los pacientes. Además de su aplicación en cardiología, el ^{13}N -amonio tiene un potencial emergente en oncología y otras áreas médicas, lo que subraya su relevancia como herramienta diagnóstica de futuro prometedor. El artículo analiza los aspectos farmacológicos y sus aplicaciones clínicas del ^{13}N -amonio en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cardiovasculares en México.

Abstract

^{13}N -ammonia is a radiopharmaceutical used in the evaluation of myocardial perfusion through Positron Emission Tomography (PET). Its pharmacokinetics are characterized by rapid uptake in the myocardium, where it is primarily metabolized into glutamine. Despite its short half-life, its ability to quantify Myocardial Blood Flow (MBF) and Myocardial Flow Reserve (MFR) makes it a valuable diagnostic tool. Its use in clinical practice allows for precise assessment of myocardial viability, which improves therapeutic decisions, such as the choice of revascularization interventions or modification of pharmacological treatments. However, its implementation faces logistical barriers, such as the need for a nearby cyclotron and the high cost of PET equipment, limiting its availability to specialized centers. In Mexico, where cardiovascular diseases are the leading cause of death, the use of ^{13}N -ammonia could enhance diagnostics and optimize patient management. In addition to its application in cardiology, ^{13}N -ammonia has emerging potential in oncology and other medical fields, highlighting its relevance as a promising diagnostic tool for the future. The article discusses the pharmacological aspects and clinical applications of ^{13}N -ammonia in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in Mexico.

Palabras Clave: Tomografía por emisión de positrones, ^{13}N -amonio, Perfusión miocárdica, Viabilidad miocárdica, México

¹ Médico Pasante del Servicio Social en el Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

² Médico Pasante del Servicio Social Diego Samuel Claudio Moreno. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

*Autor de correspondencia. Email: helianne27@gmail.com ORCID 0009-0007-5990-4441, Luis Fernando Borja-Nieto ORCID 0009-0007-8362-0262, Diego Samuel Claudio-Moreno ORCID 0009-0001-9477-2436.

Introducción.

En la medicina moderna, los radiofármacos desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los trastornos neurológicos. Entre ellos, el ^{13}N -amonio destaca por su utilidad en la evaluación de la perfusión miocárdica mediante PET, una técnica que permite obtener imágenes funcionales de alta resolución. Este radiofármaco resulta particularmente eficaz para evaluar la viabilidad miocárdica gracias a su gran capacidad para cuantificar el MBF y MFR.^[1,2] Su mecanismo de acción, basado en la captación rápida en el miocardio y su metabolismo hacia glutamina, lo posiciona como una herramienta diagnóstica de gran precisión.^[3]

Este artículo, ofrece información sobre los aspectos farmacológicos del ^{13}N -amonio, además de discutir las aplicaciones clínicas en el manejo de enfermedades cardiovasculares, también menciona las barreras logísticas que afectan su implementación en países como México, donde las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad.

Farmacocinética

El radionúclido ^{13}N -amonio se administra típicamente como un bolo intravenoso en dosis de 10 a 20 milicurios (mCi) a través de un catéter colocado en una vena periférica grande. En estudios de reposo, esta dosis es suficiente para obtener imágenes de alta calidad; mientras que en estudios de estrés, la misma cantidad se administra aproximadamente 8 minutos después de la aplicación de un agente inductor de estrés farmacológico. Cuando el estudio de reposo precede al de estrés, se recomienda un intervalo mínimo de 40 minutos para permitir la desintegración isotópica y evitar interferencias en la adquisición de imágenes.^[4]

Tras su administración, el ^{13}N -amonio es captado rápidamente en órganos con alta actividad metabólica como el miocardio, de manera proporcional al flujo sanguíneo regional. Al igual que el ion amonio, el ^{13}N -amonio no atraviesa las membranas celulares de forma pasiva, sino que

utiliza transportadores específicos, como los asociados al sistema de transporte de amonio dependiente de potasio. Una vez dentro de los miocitos, es metabolizado mediante la acción de la enzima glutamina sintetasa. En este proceso, el ^{13}N -amonio reacciona con el glutamato en presencia de ATP para formar glutamina, un compuesto no tóxico que puede almacenarse o transportarse fuera de la célula. Este mecanismo no solo protege al tejido de la acumulación de ^{13}N -amonio, sino que también contribuye a regular el equilibrio ácido-base intracelular, dado que la conversión de ^{13}N -amonio a glutamina consume protones.^[3]

En el metabolismo intracelular, el ^{13}N -amonio se combina con dióxido de carbono (CO_2) para formar carbamoilfosfato, que posteriormente participa en reacciones que culminan con la síntesis de urea. Durante este proceso, el ^{13}N -amonio puede ser eliminado como parte de la urea, aunque una fracción significativa del radionúclido decae a carbono-13 (^{13}C) mediante un proceso conocido como decadencia beta positiva, la energía liberada provoca que el positrón se aniquile rápidamente con un electrón, lo que genera radiación beta.^[3]

El comportamiento farmacocinético del ^{13}N -amonio en el tejido miocárdico ha sido estudiado mediante modelos de compartimentos. Estos permiten evaluar tanto la extracción inicial del radiofármaco como su metabolismo posterior, facilitando una cuantificación precisa del MBF regional. Esta metodología convierte al ^{13}N -amonio en una herramienta clave para evaluar la perfusión en tiempo real.^[6]

La eliminación del ^{13}N -amonio ocurre predominantemente por vía urinaria. Por esta razón, se recomienda mantener una hidratación adecuada y fomentar micciones frecuentes durante al menos una hora tras su administración, reduciendo así la exposición de la vejiga a la radiación. Además, una pequeña proporción de amoníaco libre puede ser excretada directamente por esta misma vía, especialmente en casos de disfunción renal. La vida media biológica

En la medicina moderna, los radiofármacos desempeñan un papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los trastornos neurológicos. Entre ellos, el ^{13}N -amonio destaca por su utilidad en la evaluación de la perfusión miocárdica mediante PET, una técnica que permite obtener imágenes funcionales de alta resolución. Este radiofármaco resulta particularmente eficaz para evaluar la viabilidad miocárdica gracias a su gran capacidad para cuantificar el MBF y MFR.^[1,2] Su mecanismo de acción, basado en la captación rápida en el miocardio y su metabolismo hacia glutamina, lo posiciona como una herramienta diagnóstica de gran precisión.^[3]

Este artículo, ofrece información sobre los aspectos farmacológicos del ^{13}N -amonio, además de discutir las aplicaciones clínicas en el manejo de enfermedades cardiovasculares, también menciona las barreras logísticas que afectan su implementación en países como México, donde las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad.

Farmacocinética

El radionúclido ^{13}N -amonio se administra típicamente como un bolo intravenoso en dosis de 10 a 20 milicurios (mCi) a través de un catéter colocado en una vena periférica grande. En estudios de reposo, esta dosis es suficiente para obtener imágenes de alta calidad; mientras que en estudios de estrés, la misma cantidad se administra aproximadamente 8 minutos después de la aplicación de un agente inductor de estrés farmacológico. Cuando el estudio de reposo precede al de estrés, se recomienda un intervalo mínimo de 40 minutos para permitir la desintegración isotópica y evitar interferencias en la adquisición de imágenes.^[4]

Tras su administración, el ^{13}N -amonio es captado rápidamente en órganos con alta actividad metabólica como el miocardio, de manera proporcional al flujo sanguíneo regional. Al igual que el ion amonio, el ^{13}N -amonio no atraviesa las membranas celulares de forma pasiva, sino que utiliza transportadores específicos, como los asociados al sistema de transporte de amonio

dependiente de potasio. Una vez dentro de los miocitos, es metabolizado mediante la acción de la enzima glutamina sintetasa. En este proceso, el ^{13}N -amonio reacciona con el glutamato en presencia de ATP para formar glutamina, un compuesto no tóxico que puede almacenarse o transportarse fuera de la célula. Este mecanismo no solo protege al tejido de la acumulación de ^{13}N -amonio, sino que también contribuye a regular el equilibrio ácido-base intracelular, dado que la conversión de ^{13}N -amonio a glutamina consume protones.^[3]

En el metabolismo intracelular, el ^{13}N -amonio se combina con dióxido de carbono (CO_2) para formar carbamoilfosfato, que posteriormente participa en reacciones que culminan con la síntesis de urea. Durante este proceso, el ^{13}N -amonio puede ser eliminado como parte de la urea, aunque una fracción significativa del radionúclido decae a carbono-13 (^{13}C) mediante un proceso conocido como decadencia beta positiva, la energía liberada provoca que el positrón se aniquile rápidamente con un electrón, lo que genera radiación beta.^[3]

El comportamiento farmacocinético del ^{13}N -amonio en el tejido miocárdico ha sido estudiado mediante modelos de compartimentos. Estos permiten evaluar tanto la extracción inicial del radiofármaco como su metabolismo posterior, facilitando una cuantificación precisa del MBF regional. Esta metodología convierte al ^{13}N -amonio en una herramienta clave para evaluar la perfusión en tiempo real.^[6]

La eliminación del ^{13}N -amonio ocurre predominantemente por vía urinaria. Por esta razón, se recomienda mantener una hidratación adecuada y fomentar micciones frecuentes durante al menos una hora tras su administración, reduciendo así la exposición de la vejiga a la radiación. Además, una pequeña proporción de amoniaco libre puede ser excretada directamente por esta misma vía, especialmente en casos de disfunción renal. La vida media biológica del ^{13}N -amonio es de 2.84 minutos en sangre y menos de 2 minutos en el miocardio, mientras que su vida media física es de aproximadamente 10 minutos.^[7]

Estas propiedades farmacocinéticas no solo permiten un rápido aclaramiento del radiofármaco, sino que también hacen posible su empleo en estudios dinámicos de perfusión. Además, las características de distribución y metabolismo del ^{13}N -amonio podrían abrir nuevas oportunidades para su aplicación en otras áreas de la medicina nuclear, como la oncología y la imagen molecular de tejidos con alta actividad metabólica. [8]

Farmacodinamia

La acción del ^{13}N -amonio se fundamenta en la desintegración radiactiva del nitrógeno-13, un radionúclido que emite positrones durante su decaimiento. Estos positrones interactúan con electrones cercanos, generando pares de aniquilación que producen radiación gamma en forma de fotones con una energía característica de 511 Kilo-Electrón-Voltio (keV). Esta radiación es detectada por el escáner PET, permitiendo un mapeo tridimensional y en tiempo real del MBF. El ^{13}N -amonio ofrece imágenes de alta resolución que permiten evaluar con precisión la perfusión miocárdica, las cuales facilitan la detección de áreas con flujo sanguíneo reducido, la evaluación de la viabilidad miocárdica y la identificación de regiones isquémicas, ya que, durante una reducción de flujo sanguíneo los miocitos cardíacos alteran su metabolismo, cambiando de una preferencia por ácidos grasos a una mayor dependencia de glucosa como fuente de energía. Este cambio metabólico, combinado con la capacidad del ^{13}N -amonio para reflejar la perfusión regional, hace posible la caracterización detallada de diferentes estados del miocardio, como el tejido normal, aturdido, hibernante y necrótico. [7, 9]

Ventajas y limitaciones del PET con ^{13}N -amonio

El PET con ^{13}N -amonio ofrece varias ventajas significativas, destacando por su alta sensibilidad y especificidad en la evaluación de la perfusión miocárdica. Esta técnica permite detectar de manera precisa áreas con flujo sanguíneo comprometido, incluso en las etapas más tempranas de la enfermedad cardiovascular.

Gracias a su capacidad para cuantificar el MBF y la Reserva de Flujo Coronario (CFR), proporciona información crítica para el diagnóstico y manejo de condiciones complejas como la isquemia miocárdica, permitiendo una planificación terapéutica más precisa, como revascularización o ajustes farmacológicos. [10] Sin embargo, la corta vida media del ^{13}N -amonio plantea desafíos logísticos significativos. Este radiofármaco debe ser producido en un ciclotrón cercano y administrado casi inmediatamente, lo que restringe su uso a centros altamente especializados que cuentan con esta infraestructura. En países como México, esta limitación resulta especialmente relevante, ya que el acceso a tecnología avanzada como el PET está concentrado en un número reducido de hospitales ubicados en grandes ciudades.

Esto deja a muchas comunidades rurales o con menor desarrollo tecnológico sin acceso a esta herramienta diagnóstica. El alto costo asociado con la adquisición, operación y mantenimiento de los equipos PET, así como con la producción de radiofármacos, representa otro obstáculo significativo. Estas barreras económicas y de infraestructura dificultan su implementación a gran escala, lo que puede retrasar el diagnóstico temprano y preciso de patologías como la disfunción del flujo coronario o la viabilidad miocárdica. [11] El desarrollo de estrategias como la colaboración entre instituciones, subsidios gubernamentales o la instalación de ciclotrones en regiones estratégicas, podría ampliar el acceso a esta tecnología de manera significativa.

Consideraciones éticas y de seguridad

El uso clínico del ^{13}N -amonio implica una exposición a radiación que demanda estricta adherencia a las normas de seguridad, tanto para los pacientes como para el personal de salud. Dado su carácter radiactivo, es crucial implementar medidas de protección adecuadas en todas las etapas de manejo, desde la producción hasta la administración del radiofármaco. [7]

Para proteger al personal de salud, se deben

seguir protocolos que incluyan el uso de equipo de protección personal, como delantales plomados, guantes y gafas, así como la instalación de pantallas plomadas en las áreas de trabajo. Además, es indispensable monitorear de manera individualizada las dosis de radiación recibidas, utilizando dosímetros que permitan identificar y corregir cualquier exceso de exposición. El principio de “distancia y tiempo” es esencial: mantener la mayor distancia posible de la fuente radiactiva y minimizar el tiempo de exposición. Asimismo, la planificación cuidadosa de los procedimientos puede reducir la duración del contacto cercano con el radiofármaco. [7] La dosis total absorbida por el cuerpo humano se ha calculado en 5 millirads por milicurios (mrad/mCi), asumiendo una distribución uniforme [3], aunque estas dosis son generalmente bajas y controladas, la exposición aguda a radiación en niveles elevados podría causar efectos adversos como eritema cutáneo, fatiga y síntomas gastrointestinales.

A largo plazo, la exposición crónica podría aumentar el riesgo de cáncer en órganos sensibles como la tiroides, los pulmones y la piel. Sin embargo, debido a la corta vida media del radiofármaco y a su manejo estrictamente controlado, este riesgo es considerado bajo. [3]

En mujeres embarazadas, la exposición a radiación plantea riesgos significativos para el desarrollo fetal, lo que contraindica su uso, salvo que los beneficios diagnósticos superen claramente los riesgos potenciales. [12]. En hombres, aunque los datos sobre los efectos en la fertilidad son limitados, exposiciones elevadas podrían afectar la espermatogénesis. Dado que tejidos altamente radiosensibles, como la médula ósea y los ovarios, podrían verse comprometidos, es imprescindible implementar medidas de protección adicionales en estos casos. [7] En condiciones controladas, el uso de ^{13}N -amonio no debería resultar en efectos adversos significativos para pacientes o personal. [4]

Aplicaciones clínicas

El PET con ^{13}N -amonio es especialmente útil para diagnosticar enfermedades coronarias relevantes

como la enfermedad arterial coronaria, la cardiopatía isquémica y para evaluar la viabilidad del miocardio en pacientes con antecedentes de infarto o insuficiencia cardíaca [5] que podrían no detectarse con métodos tradicionales. Este radiofármaco permite tanto una evaluación cualitativa de los defectos en la perfusión miocárdica como un análisis cuantitativo del MBF, MFR, MBF bajo estrés, la Reserva de Flujo Coronario (CFR) y la Reserva de Flujo Relativa (RFR). [4, 13] Las imágenes obtenidas muestran la distribución del radiofármaco en el miocardio, y, al combinarse con los parámetros cuantitativos, ofrecen una evaluación precisa del flujo sanguíneo regional. La interpretación se realiza comparando la perfusión en condiciones de reposo y estrés, identificando áreas con flujo comprometido, lo que resulta crucial para guiar decisiones clínicas.

[14] En el contexto de revascularización, el PET con ^{13}N -amonio ayuda a determinar la presencia de obstrucciones coronarias significativas que comprometen el flujo sanguíneo. En estos casos, se pueden indicar intervenciones como la Angioplastia Coronaria Percutánea (PCI) o la Cirugía de Revascularización Coronaria (CABG), particularmente en pacientes con múltiples o difusas obstrucciones. Este método también es esencial para evaluar la viabilidad del miocardio afectado, determinando si una revascularización quirúrgica mejorará la función cardíaca o evitará la progresión de la insuficiencia miocárdica. En pacientes que no requieren procedimientos invasivos, el ^{13}N -amonio puede guiar ajustes en el tratamiento farmacológico. [12]

Discusión

En México, las enfermedades cardiovasculares representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, lo que subraya la necesidad urgente de implementar herramientas diagnósticas precisas que permitan la detección temprana y eficaz de estas condiciones. En este contexto, el uso de radiofármacos como el ^{13}N -amonio desempeña un papel clave, para obtener datos de alta precisión sobre la perfusión miocárdica, lo que contribuye significativamente a una toma de decisiones terapéuticas más informada. [13]

La implementación de tecnologías avanzadas

como el ^{13}N -amonio enfrenta retos organizacionales y económicos, dado el acceso limitado a ciclotrones y equipos PET en gran parte del país.^[11] Su incorporación en centros especializados podría marcar una diferencia significativa en el manejo de enfermedades cardiovasculares. Es fundamental promover políticas de inversión en infraestructura y capacitación, asegurando una distribución equitativa de estos recursos tecnológicos. De esta manera, se optimizará el uso de recursos disponibles, se mejorará la calidad de vida de los pacientes y se contribuirá al fortalecimiento del sistema de salud frente a las crecientes demandas de la población.^[10]

Más allá de su aplicación en cardiología, el ^{13}N -amonio tiene un potencial prometedor en otros campos como la oncología y la investigación metabólica.^[8] Estas aplicaciones emergentes podrían ampliar su relevancia dentro de la medicina nuclear, consolidándose como una herramienta diagnóstica versátil y de alto impacto. El desarrollo de investigaciones futuras, centradas en explorar nuevas indicaciones y optimizar su uso, será crucial para definir su papel en las próximas décadas.^[5]

Conclusiones:

El ^{13}N -amonio se confirma como un radiofármaco altamente eficaz en la evaluación de la perfusión miocárdica, distinguiéndose por su capacidad para generar imágenes de alta resolución y proporcionar parámetros cuantitativos clave como el MBF y la MFR. Esta combinación de medidas cualitativas y cuantitativas lo posiciona como una herramienta fundamental en la medicina nuclear moderna, permitiendo la detección precisa de condiciones cardiovasculares que podrían no ser identificadas mediante técnicas convencionales. A pesar de las limitaciones organizativas, como la dependencia de un ciclotrón para su producción, los avances tecnológicos y la investigación continua prometen mejorar su accesibilidad y optimizar su implementación en entornos clínicos. Además, su potencial para diversificarse hacia otras áreas, como la oncología y la investigación metabólica, subraya su versatilidad y valor para la práctica médica.

Para maximizar el impacto del ^{13}N -amonio en el diagnóstico y manejo de enfermedades, será crucial fomentar la colaboración entre instituciones, promover el desarrollo de infraestructuras especializadas y generar estrategias que superen las restricciones económicas y de gestión. Los beneficios que este radiofármaco ofrece en términos de diagnóstico temprano, precisión terapéutica y mejora de los resultados clínicos justifican plenamente su incorporación en los entornos clínicos que cuenten con los recursos necesarios.

Contribuciones de los autores:

Villeda-Cabrera Camila H: Primera autora, redactó y desarrolló el contenido principal del artículo, incluyendo el resumen, la introducción, la revisión de la literatura, la discusión y las conclusiones.

Claudio-Moreno Diego S: Colaboró en la redacción y desarrollo del contenido científico del artículo, así como en la revisión crítica del mismo.

Borja-Nieto Luis F: Colaboró en la redacción y desarrollo del contenido científico del artículo, así como en la revisión crítica del mismo.

Conflicto de intereses

Declaramos que no existen conflictos de interés por parte de los autores.

Referencias

1. Valdés G, Puente A, Rosales S, Rivera B. Distribución anatómica del puntaje de calcio coronario y su relación con las anomalías de perfusión miocárdica detectadas por PET-CT con ^{13}N -Amonio. *Rev Sanid Milit*. 2019;73(5-6):313-9. doi: 10.35366/93332.
2. Pieper J, Patel V, Escolero S, Nelson JR, Poitrasson-Rivière A, Shreves CK, et al. Initial clinical experience of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion PET/CT using a compact superconducting production system. *J Nucl Cardiol*. 2019;28(1):295-9. doi:10.1007/s12350-019-01886-7.
3. Walsh WF, Fill HR, Harper PV. Nitrogen-13-labeled ammonia for myocardial imaging. *Semin Nucl Med*. 1977;7(1):59-66. doi:10.1016/s0001-2998(77)80008-1.
4. Hirshfeld JW, Ferrari VA, Bengel FM, et al. 2018 ACC/HRS/NASCI/SCAI/SCCT expert consensus document on optimal use of ionizing radiation in cardiovascular imaging: best practices for safety and effectiveness. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(2):E35-E97. doi:10.1002/ccd.27659.
5. Positron Emission Tomography Imaging in Cardiovascular Disease. Tarkin JM, Ćorović A, Wall C, Gopalan D, Rudd JH. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020;106(22):1712-1718. doi:10.1136/heartjnl-2019-315183.
6. Hutchins GD. Quantitative evaluation of myocardial blood flow with [^{13}N]ammonia. *Cardiology*. 1997 Jan-Feb;88(1):106-15. doi:10.1159/000177316.
7. Feinstein Institute for Medical Research. Product information: ammonia $\text{N } ^{13}$ intravenous injection. Manhasset (NY): Feinstein Institute for Medical Research; 2011. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugsatfda>.
8. Liu G, Gu T, Chen S, et al. Total-body dynamic PET/CT imaging reveals kinetic distribution of [^{13}N]NH $_3$ in normal organs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(13):3888-3899. doi:10.1007/s00259-024-06826-3.
9. Lee JM, Kim CH, Koo BK, et al. Integrated myocardial perfusion imaging diagnostics improve detection of functionally significant coronary artery stenosis by ^{13}N -ammonia positron emission tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e004768. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.004768.
10. Meave-González A, Maury-Ordaz S, Magaña-Bailón E, Barrero-Mier AF, Jordán-Ríos A, Martínez-Aguilar MM, Alexanderson-Rosas E. Detección de isquemia miocárdica mediante ^{13}N -amonio PET: experiencia en Latinoamérica. *Anales Radiol México*. 2014;13:110-6.
11. Ávila-Rodríguez MA, Rivera-Bravo B, Kerik-Rotenberg NE, Vallejo E, Herranz-Carnero M, Buelna-Cano C. Estado actual y perspectivas de la imagen molecular PET en México. *Gac Med Mex*. 2019;155(4):436-44. Epub 2021 Jul 1. doi:10.24875/gmm.19005257.
12. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144:e368. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
13. Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ^{13}N -ammonia myocardial perfusion PET: Added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med*. 2012;53(8):1230-4. doi:10.2967/jnumed.111.101840.
14. Auerbach MA, Schöder H, Hoh C, et al. Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99:2921. doi:10.1161/01.cir.99.22.2921.

Etripamil Nasal: Revolución en la Taquicardia Supraventricular

Alejandra Figueroa Rios^{1*}, Nidia Samara Rodríguez-Rivera¹, Diana Barrera Oviedo¹, Perla D Maldonado¹, Gabriela Xochitl Ayala Méndez², Bianca Susana Romero Martínez¹

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v5i1-13> Ciudad de México

Resumen

Introducción a la Taquicardia Supraventricular (TSV):

La TSV es una arritmia caracterizada por una frecuencia cardíaca rápida que se origina en las aurículas. Es más frecuente en mujeres y puede causar palpitaciones, mareos, fatiga y desmayos, afectando la calidad de vida. Su diagnóstico se realiza mediante electrocardiograma.

Retos en el Tratamiento de la TSV: Las opciones actuales incluyen medicamentos antiarrítmicos, terapias eléctricas y procedimientos invasivos. Estas alternativas presentan limitaciones como efectos secundarios, eficacia variable y riesgos asociados con la invasividad.

Etripamil Nasal: Etripamil nasal es una terapia innovadora que revierte rápidamente la TSV aguda. Como antagonista de los canales de calcio, bloquea la entrada de calcio en las células cardíacas, restaurando el ritmo normal al reducir la conducción anormal, prolongar el período refractario y disminuir la frecuencia cardíaca.

Ventajas de Etripamil Nasal:

- Acción Rápida: Se absorbe rápidamente por las fosas nasales, actuando en minutos, ideal en emergencias.
- Fácil de Usar: Dispositivo nasal de dosis única, no invasivo, apto para uso clínico y doméstico.

Evidencia Clínica: Estudios muestran tasas de conversión de TSV a ritmo normal del 65%-95% en menos de 3 minutos. En ensayos multicéntricos, Etripamil superó al placebo en 30 minutos, con efectos secundarios leves y transitorios.

Conclusiones: Etripamil nasal es una opción segura y eficaz para la TSV aguda, marcando un avance importante. Aunque se requieren más estudios a largo plazo, promete mejorar la calidad de vida y podría convertirse en tratamiento de primera línea.

Palabras clave: Etripamil, Taquicardia Supraventricular, Antiarrítmico

Abstract

Introduction to Supraventricular Tachycardia (SVT):

SVT is a dysrhythmia characterized by an abnormally rapid heart rate originating in the atria. It is more common in women and can cause palpitations, dizziness, fatigue, and fainting, significantly impacting patients' quality of life. Diagnosis relies on electrocardiograms.

Challenges in Treating SVT: Therapies include antiarrhythmic drugs, electrical therapy, and invasive procedures. However, these options have limitations, such as side effects, variable efficacy, and risks associated with invasiveness.

Etripamil Nasal: Etripamil nasal offers an innovative approach for reversing acute SVT. This calcium channel antagonist blocks calcium ion entry into cardiac cells, restoring normal rhythm by reducing abnormal conduction, prolonging the refractory period, and decreasing heart rate.

Advantages of Etripamil Nasal:

- Rapid Action: Absorbed through the nasal passages, it acts within minutes—critical in emergencies.
- Ease of Use: A non-invasive, single-dose nasal device suitable for clinical and home settings.

Clinical Evidence: Studies report conversion rates from SVT to normal sinus rhythm of 65%-95% within 3 minutes. In multicenter trials, Etripamil significantly outperformed placebo within 30 minutes, with mild, transient side effects.

Conclusions: Etripamil nasal is a safe, effective treatment for acute SVT, representing a major advance in managing this condition. While further research on long-term efficacy is needed, it holds promise as a first-line therapy, improving patient outcomes.

Keywords: Etripamil, Supraventricular Tachycardia, Antiarrhythmic

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

² Unidad Académica Bioterio, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

* Autor de Correspondencia. Alejandra Figueroa Rios, Email. afigueroarios@gmail.com ORCID 0000-0002-1423-2203. Perla D. Maldonado ORCID 0000-0002-7629-0580, Nidia Samara Rodríguez-Rivera ORCID 0000-0002-7629-0580, Diana Barrera Oviedo ORCID 0000-0003-1882-6479, Gabriela Xóchitl Ayala Méndez ORCID 0009-0001-6114-5225, Bianca Susana Romero Martínez ORCID 0001-5887-6177

Introducción.

Introducción a la Taquicardia Supraventricular (TSV):

La Taquicardia Supraventricular (TSV) es una afección cardíaca (disritmia) caracterizada por un ritmo cardíaco anormalmente rápido (complejo estrecho QRS superior a 120 milisegundos) que se origina en las aurículas. A diferencia de otros tipos de taquicardia, que pueden surgir de los ventrículos, la TSV proviene de una red de vías eléctricas anómalas en las aurículas (Hafeez *et al.*, 2024). Este ritmo cardíaco acelerado puede desencadenarse repentinamente y de forma impredecible, lo que puede resultar desconcertante y alarmante para quienes lo experimentan. Este padecimiento es dos veces más frecuente en mujeres en comparación con los hombres (Patti and Ashurst, 2023) y su diagnóstico se puede realizar por medio de un electrocardiograma. El manejo terapéutico de la TSV puede requerir medicamentos crónicos, procedimientos invasivos o incluso cirugía, lo que agrega una carga adicional a la vida diaria de los pacientes (Mahmoud *et al.*, 2022).

Según "Supraventricular Tachycardia: What You Should Know" (Nasir *et al.*, 2023) los síntomas de la TSV pueden variar en severidad y presentación, pero comúnmente incluyen palpitaciones, sensación de latidos cardíacos rápidos y fuertes mareos, falta de aire y en casos extremos desmayos. Estos síntomas pueden ser intermitentes o persistentes por lo que esta imprevisibilidad de los episodios de TSV puede generar ansiedad y estrés, y limitar las actividades diarias, el trabajo y las relaciones sociales (Kitzlerova *et al.*, 2007, Hamer *et al.*, 1994). Sin embargo, estos síntomas se pueden limitar si se evitan algunas sustancias detonantes como la cafeína, el alcohol, el tabaco entre otros.

Desafíos en el tratamiento de la TSV:

El tratamiento de la TSV presenta diversos desafíos debido a la naturaleza impredecible y potencialmente debilitante de esta condición cardíaca. Aunque existen opciones terapéuticas disponibles, como medicamentos antiarrítmicos (King *et al.*, 2024), terapia eléctrica (cardioversión,

Sucu W., 2009) y procedimientos invasivos (ablaciones cardíacas, Ghzally *et al.*, 2023), estas opciones tienen limitaciones significativas que fundamentan la necesidad de buscar alternativas más efectivas y de acción rápida.

Uno de los principales desafíos en el tratamiento de la TSV es la variabilidad en la respuesta individual a los medicamentos. Por ejemplo, los pacientes experimentan una amplia gama de efectos secundarios, desde molestias menores como: palpitaciones (sensación de latidos rápidos o irregulares), mareos, dolor torácico leve, fatiga, náuseas (estos síntomas son comunes y, aunque pueden ser incómodos, generalmente no representan un riesgo inmediato para la salud) hasta efectos adversos graves como: isquemia miocárdica (puede ocurrir si el corazón no recibe suficiente oxígeno, lo que podría llevar a un infarto), insuficiencia cardíaca (resulta de la incapacidad del corazón para bombear sangre de manera efectiva durante episodios prolongados de TSV), síncope o desmayos (pueden suceder debido a la disminución del flujo sanguíneo al cerebro durante episodios de taquicardia rápida), muerte súbita (en casos raros, especialmente en pacientes con condiciones cardíacas preexistentes, la TSV puede llevar a la muerte súbita), taquimiocardiopatía (esta condición puede desarrollarse tras episodios prolongados de TSV, afectando la función cardíaca, Vignati and Annoni, 2008; Brembilla-Perrot *et al.*, 2016; Brembilla-Perrot *et al.*, 2018; Yetkin *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021)., esto dificulta la selección de un esquema de tratamiento óptimo. Además, algunos medicamentos pueden ser ineficaces para controlar los episodios de TSV en ciertos pacientes, lo que deja a estos individuos con opciones limitadas para el manejo de su condición.

Otro desafío importante es la velocidad de acción de los tratamientos disponibles.

Muchos medicamentos antiarrítmicos requieren tiempo para alcanzar niveles terapéuticos en el cuerpo, lo que significa que pueden no ser efectivos para detener un episodio de TSV aguda. Esto deja a los pacientes vulnerables a los síntomas debilitantes y aumenta el riesgo

de complicaciones graves, como la fibrilación auricular o el accidente cerebrovascular.

Por otro lado, aunque los procedimientos invasivos, como la ablación por catéter, pueden ser efectivos para algunos pacientes, no están exentos de riesgos y complicaciones (Ngo *et al.*, 2022; Mathew *et al.*, 2022; Balli *et al.*, 2018; Balaguer *et al.*, 2007). Esto tiene sentido porque el artículo de Balli *et al.* (2018) discute la efectividad de la ablación por catéter, específicamente la crioablación en pacientes pediátricos con TSV, y aborda aspectos como la seguridad del procedimiento. En este contexto, estudios recientes, como el de Chen *et al.* (2023), han explorado estrategias para minimizar riesgos, como el uso de sistemas de mapeo electroanatómico tridimensional para reducir significativamente el tiempo de exposición a fluoroscopia durante la ablación en pacientes adultos.

Estos procedimientos requieren equipo especializado y personal capacitado, que requieren instalaciones de atención médica adecuada. Además, no todos los pacientes son candidatos para la ablación y en algunos casos existe recurrencia de la TSV después del procedimiento (Bathia *et al.*, 2022; DiBiase *et al.*, 2023; Hindricks *et al.*, 2021; Joung *et al.*, 2023; Kuck *et al.*, 2020). Estos desafíos evidencian la necesidad continuar en la búsqueda de opciones de tratamiento más efectivas y de acción rápida para la TSV. Una opción de tratamiento farmacológico es el Etripamil nasal (Milestone Pharmaceuticals, Saint-Laurent, QC, Canadá), un antagonista de los canales de calcio diseñado para revertir la TSV aguda de manera rápida y segura (Chu and Gupta, 2021). Huston *et al.*, 2023; Abuelazm *et al.*, 2023; Chu and Gupta, 2021).

Para comprender cómo funciona este tratamiento, es necesario revisar su mecanismo de acción centrado detalladamente, centrándonos en su interacción con los canales de calcio tipo L en el corazón (Kashou *et al.*, 2020; Shah *et al.*, 2022). En condiciones fisiológicas cuando estos canales se activan, permiten el flujo de iones de calcio hacia las células cardíacas, lo que desencadena la contracción del músculo cardíaco y, en última

instancia, el latido del corazón (Shah *et al.*, 2022). En la TSV, los canales de calcio pueden estar hiperactivos o alterados, lo que contribuye al ritmo cardíaco anormalmente rápido característico de esta condición (Aoki *et al.*, 2012).

El Etripamil nasal Methyl 3-(2-([4-cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methylhexyl](methyl) amino)ethyl)benzoate, con fórmula molecular C₂₇H₃₆N₂O₄ (Figura 1), actúa como un antagonista de los canales de calcio tipo L y se clasifica como un derivado de la benzotiazepina, no dihidropiridina, análogo cercano del verapamilo (Abuelazm *et al.*, 2023), lo que significa que bloquea la actividad de estos canales y previene la entrada de iones de calcio en las células cardíacas (Weintraub and Frishman, 2021). Esto tiene varios efectos beneficiosos en el corazón durante un episodio de TSV:

1. Reducción de la conducción eléctrica anormal:

Al bloquear la entrada de iones de calcio, el Etripamil (Fig.1) nasal disminuye la velocidad a la que se propagan los impulsos eléctricos anormales en el corazón durante un episodio de TSV (Stambler *et al.*, 2018). Esto ayuda a restablecer un ritmo cardíaco normal y regular.

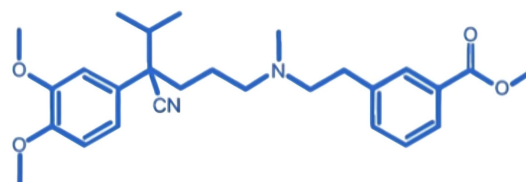


Figura 1. Estructura química de Etripamil. Etripamil es un antagonista de los canales de calcio tipo L, con la fórmula química C₂₇H₃₆N₂O₄. Su estructura incluye un grupo ciano y dos grupos metoxilo en anillos bencénicos, lo que contribuye a su actividad como tratamiento para la taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) mediante la inhibición del flujo de calcio en el nodo auriculoventricular (Stambler *et al.*, 2018).

2. Prolongación del período refractario: El período refractario es el tiempo durante el cual las células cardíacas son incapaces de contraerse nuevamente después de una contracción. Al bloquear los canales de calcio, el Etripamil nasal prolonga el período refractario, lo que reduce la

probabilidad de que se produzcan nuevas contracciones prematuras o anormales en el corazón (Ip *et al.*, 2024).

3. Reducción de la frecuencia cardíaca: Al disminuir la conducción eléctrica anormal y prolongar el período refractario, el Etripamil nasal ayuda a reducir la frecuencia cardíaca durante un episodio de TSV. Esto alivia los síntomas asociados con la taquicardia, como palpitaciones, mareos y falta de aire (Camm *et al.*, 2023). Fig.2.

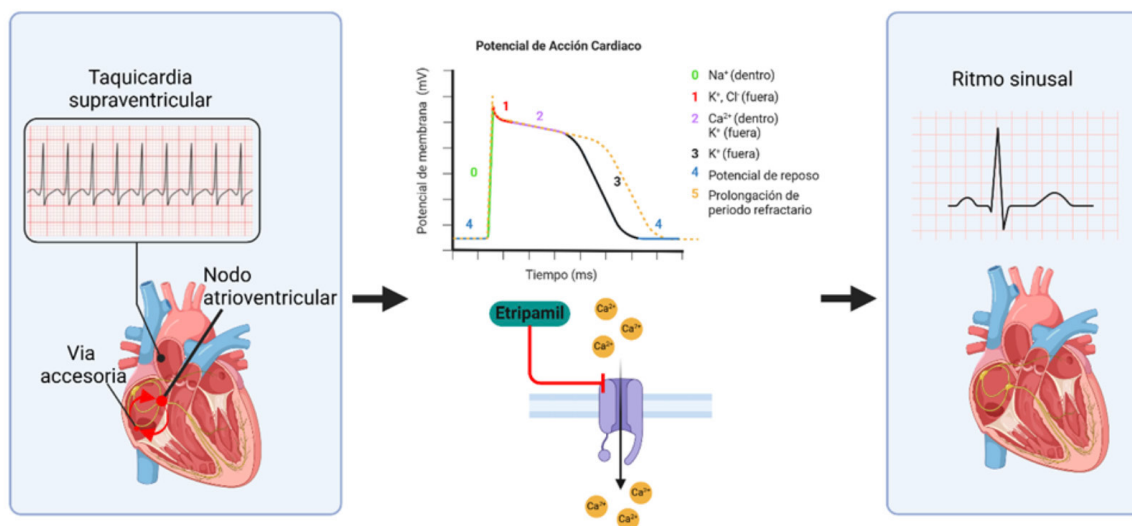


Figura 2. Mecanismo de acción del etripamil. Durante una taquicardia supraventricular, la administración de etripamil bloquea los canales de calcio, reduciendo la conducción eléctrica, prolongando el periodo refractario y reduciendo la frecuencia, revirtiendo la conducción a un ritmo cardíaco sinusal. Na⁺, sodio; K⁺ potasio; Ca²⁺, calcio; mV, milivolts; ms, milisegundos.

Rápida acción mediada por su vía de administración

Una de las ventajas terapéuticas más importantes del Etripamil nasal es su rápida acción en revertir los episodios agudos de TSV. Cuando se administra a través de las fosas nasales, el fármaco se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo debido a la presencia de grupos hidrofóbicos y polares con lo cual muestra propiedades anfífilas, lo que facilita su rápida absorción y distribución (Llega al corazón en cuestión de 8 minutos (Stambler *et al.*, 2018). Esto permite que el Etripamil nasal comience a actuar de manera casi inmediata, restaura el ritmo cardíaco normal y disminuye los síntomas asociados a la TSV de manera rápida y efectiva en situaciones de emergencia, donde la prontitud en el tratamiento marca la diferencia entre un resultado favorable y complicaciones graves (Ip *et al.*, 2024; Weintraub and Frishman, 2021; Chu and Gupta, 2021).

Facilidad de uso

El Etripamil se administra mediante un dispositivo nasal de dosis única, la vía nasal es de fácil uso y aplicación, lo que mejora la aceptabilidad del tratamiento por parte de los pacientes. Además, la simplicidad del dispositivo de dosis única reduce el riesgo de errores de administración y asegura una aplicación precisa y consistente del fármaco (Campbell and Kumar, 2023; Ip *et al.*, 2023; Stambler *et al.*, 2018).

Evidencia clínica:

Estudios y ensayos clínicos

El Etripamil ha demostrado su seguridad y eficacia en estudios clínicos con la participación de pacientes con TSV aguda (Ip *et al.*, 2024). En un estudio en el que participaron 104 pacientes se obtuvo una tasa de conversión de TSV a ritmo sinusal entre el 65 y 95% con el uso de Etripamil y el tiempo de conversión fue de menos de 3 min (Stambler *et al.*, 2018).

Asimismo, el ensayo multicéntrico “RAPID” realizado en 160 centros de América del Norte y Europa, que evaluó la eficacia y seguridad de una dosis nasal de 70 mg de etripamilo. En el estudio participaron 692 pacientes, de los cuales 184 se autoadministraron el fármaco o placebo. El etripamilo demostró una mayor tasa de conversión a ritmo sinusal en 30 minutos (64% frente a 31% con placebo) y un tiempo medio de conversión más rápido (17,2 min frente a 53,5 min con placebo).

Los efectos adversos fueron mayormente leves y transitorios. El etripamilo intranasal demostró ser seguro y eficaz, ofreciendo a los pacientes una opción de tratamiento autoadministrado para la taquicardia supraventricular paroxística fuera del hospital (Stambler *et al.*, 2023).

Por otro lado, el Etripamilo ha demostrado ser bien tolerado por la mayoría de los pacientes, con efectos secundarios generalmente leves y transitorios. Los efectos secundarios más comunes son sensaciones de sabor desagradable y molestias nasales leves (Stambler *et al.*, 2022).

Además, el Etripamil nasal es seguro para su uso en pacientes con TSV aguda, incluso en aquellos con enfermedades cardíacas subyacentes u otras afecciones médicas concurrentes (Abuelazm *et al.*, 2023; Weintraub and Frishman, 2021; Chu and Gupta, 2021).

Conclusiones:

Los estudios y ensayos clínicos demuestran que el Etripamil nasal es efectivo y seguro para revertir episodios de TSV a ritmo sinusal de forma rápida y con buena tolerabilidad. Estos resultados son prometedores para que el Etripamil nasal se convierta en una opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con TSV aguda. No obstante, es necesario realizar más estudios para evaluar su eficacia a largo plazo y su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos

Alumna: Paula Figueroa González, Escuela Nacional preparatoria No. 8 Miguel E. Schulz.

Referencias

1. Abuelazm, M., Kambalapalli, S., Saleh, O., Elzeftawy, M. A., Albakri, K., Gowaily, I., & Abdelazeem, B. (2023). The Efficacy and Safety of Etripamil Nasal Spray for Acute Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*, 23(4), 379–391. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00592-7>.
2. Aoki, Y., Hatakeyama, N., Yamamoto, S., Kinoshita, H., Matsuda, N., Hattori, Y., & Yamazaki, M. (2012). Role of ion channels in sepsis-induced atrial tachyarrhythmias in guinea pigs. *British journal of pharmacology*, 166(1), 390–400. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01769.x>.
3. Balaguer Gargallo, M., Jordán García, I., Caritg Bosch, J., Cambra Lasasosa, F. J., Prada Hermogenes, F., & Palomaque Rico, A. (2007). Taquicardia paroxística supraventricular en el niño y el lactante [Supraventricular tachycardia in infants and children]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 67(2), 133–138. [https://doi.org/10.1016/s1695-4033\(07\)70573-8](https://doi.org/10.1016/s1695-4033(07)70573-8).
4. Balli, S., Kucuk, M., Orhan Bulut, M., Kemal Yucel, I., & Celebi, A. (2018). Transcatheter Cryoablation Procedures without Fluoroscopy in Pediatric Patients with Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia: A Single-Center Experience. *Acta Cardiologica Sinica*, 34(4), 337–343. [https://doi.org/10.6515/ACS.201807_34\(4\).20180326A](https://doi.org/10.6515/ACS.201807_34(4).20180326A).
5. Bhatia, R. T., Syed, F. F., & Josephson, M. E. (2022). Catheter ablation in atrial fibrillation: Outcomes and future directions. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 15(3), 1–10. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009635>.
6. Brembilla-Perrot, B., Sellal, J. M., Olivier, A., Villemin, T., Manenti, V., Brembilla, A., Rizk, J., Chillou, C. D., Moulin-Zinsch, A., Marçon, F., & Girerd, N. (2016). Electrophysiological study generally is negative in patients <40 years suspected of supraventricular tachycardia but also complaining of chest pain and/or syncope. *International journal of cardiology*, 203, 1109–1113. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.083>.
7. Brembilla-Perrot, B., Sellal, J. M., Olivier, A., Villemin, T., Beurrier, D., Vincent, J., Manenti, V., de Chillou, C., Bozec, E., & Girerd, N. (2018). Influence of advancing age on clinical presentation, treatment efficacy and safety, and long-term outcome of inducible paroxysmal supraventricular tachycardia without pre-excitation syndromes: A cohort study of 1960 patients included over 25 years. *PloS one*, 13(1), e0187895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187895>.
8. Camm, A. J., Piccini, J. P., Alings, M., Dorian, P., Gosselin, G., Guertin, M. C., Ip, J. E., Kowey, P. R., Mondésert, B., Prins, F. J., Roux, J. F., Stambler, B. S., van Eck, J., Al Windy, N., Thermil, N., Shardonofsky, S., Bharucha, D. B., & Roy, D. (2023). Multicenter, Phase 2, Randomized Controlled Study of the Efficacy and Safety of Etripamil Nasal Spray for the Acute Reduction of Rapid Ventricular Rate in Patients With Symptomatic Atrial Fibrillation (ReVeRA-201). *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 16(12), 639–650. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.123.012567>.
9. Campbell, T., & Kumar, S. (2023). Self-administered intranasal medication to terminate supraventricular tachycardia. *Lancet (London, England)*, 402(10396), 81–83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00823-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00823-1).
10. Chen, C. K., Huang, H. C., Ho, L. T., Liao, M. T., Liu, Y. B., Tsai, C. T., Lin, L. Y., Chen, W. J., & Yu, C. C. (2023). Minimal Fluoroscopic Catheter Ablation for Adult Patients with Paroxysmal Supraventricular Tachycardia without the Assistance of Intracardiac Echocardiography. *Acta Cardiologica Sinica*, 39(4), 546–560. [https://doi.org/10.6515/ACS.202307_39\(4\).20230111A](https://doi.org/10.6515/ACS.202307_39(4).20230111A).
11. Chu, G. S., & Gupta, D. (2021). Update on Etripamil Nasal Spray for the At-home Treatment of Acute Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Heart international*, 15(1), 2–6. <https://doi.org/10.17925/HI.2021.15.1.2>.

12. Di Biase, L., Burkhardt, J. D., & Natale, A. (2023). Advances in the understanding and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: Focus on ablation techniques. *Europace*, 25(4), 345-356. <https://doi.org/10.1093/europace/euac032>.
13. Ghzally, Y., Ahmed, I., & Gerasimon, G. (2023). Catheter Ablation. In StatPearls. StatPearls Publishing.
14. Hamer, M. E., Blumenthal, J. A., McCarthy, E. A., Phillips, B. G., & Pritchett, E. L. (1994). Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *The American journal of cardiology*, 74(8), 826-829. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90448-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90448-0).
15. Hafeez, Y., Quintanilla Rodriguez, B. S., Ahmed, I., & Grossman, S. A. (2024). Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. In StatPearls. StatPearls Publishing.
16. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
17. Huston, J., Genovese, A., Ashchi, A., DeLuca, A., Wiener, J., Deeb, E., Deeb, A., & Goldfaden, R. F. (2023). Etripamil Nasal Spray: Therapeutic Potential for Treating Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*, 23(5), 471-475. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00589-2>.
18. Ip, J. E., Coutu, B., Bennett, M. T., Pandey, A. S., Stambler, B. S., Sager, P., Chen, M., Shardonofsky, S., Plat, F., & Camm, A. J. (2023). Etripamil Nasal Spray for Conversion of Repeated Spontaneous Episodes of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia During Long-Term Follow-Up: Results From the NODE-302 Study. *Journal of the American Heart Association*, 12(19), e028227. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028227>.
19. Ip, J. E., Wight, D., Yue, C. S., Nguyen, D., Plat, F., & Stambler, B. S. (2024). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Etripamil, an Intranasally Administered, Fast-Acting, Nondihydropyridine Calcium Channel Blocker. *Clinical pharmacology in drug development*, 13(4), 367-379. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1383>.
20. Joung, B., Kim, J. B., Kim, Y. H., & Kim, Y. G. (2023). Catheter ablation for atrial fibrillation: Indications, techniques, and outcomes. *Journal of Arrhythmia*, 39(6), 432-441. <https://doi.org/10.1002/joa3.1289>.
21. Kashou, A. H., & Noseworthy, P. A. (2020). Etripamil nasal spray: an investigational agent for the rapid termination of paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT). *Expert opinion on investigational drugs*, 29(1), 1-4. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1703180>.
22. King, G. S., Goyal, A., Grigorova, Y., Patel, P., & Hashmi, M. F. (2024). Antiarrhythmic Medications. In StatPearls. StatPearls Publishing.
23. Kitzlerová, E., Anders, M., Kautzner, J., & Dohnalová, A. (2007). Evaluation of psychopathology in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Experimental and clinical cardiology*, 12(1), 42-45.
24. Kuck, K. H., Brugada, J., & Ouyang, F. (2020). Pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: Current perspectives. *Heart Rhythm*, 17(1), 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.01.001>.
25. Mahmoud, M., Haloot, J., El Kortbi, K., Rodriguez Fuenmayor, V., Cheema, M., & Badin, A. (2022). Supraventricular Tachycardia Ablation and Its Effects on Anxiety Medications. *Cureus*, 14(4), e24609. <https://doi.org/10.7759/cureus.24609>.
26. Mathew, S., Fink, T., Feickert, S., Inaba, O., Hashiguchi, N., Schlüter, M., Wohlmuth, P., Wissner, E., Tilz, R. R., Heeger, C. H., Rottner, L., Reissmann, B., Rillig, A., Metzner, A., Maurer, T., Kuck, K. H., & Ouyang, F. (2022). Complications and mortality after catheter ablation of ventricular arrhythmias: risk in VT ablation (RIVA) score. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 111(5), 530-540. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01902-2>.
27. Nasir, M., Sturts, A., & Sturts, A. (2023). Supraventricular tachycardia: What you should know. *American Family Physician*, 107(6).

28. Ngo, L., Ali, A., Ganesan, A., Woodman, R., Adams, R., & Ranasinghe, I. (2022). Ten-year trends in mortality and complications following catheter ablation of atrial fibrillation. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 8(4), 398–408. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab102>.
29. Patti, L., & Ashurst, J. V. (2023). Supraventricular Tachycardia. In StatPearls. StatPearls Publishing.
30. Shah, K., Seeley, S., Schulz, C., Fisher, J., & Gururaja Rao, S. (2022). Calcium Channels in the Heart: Disease States and Drugs. *Cells*, 11(6), 943. <https://doi.org/10.3390/cells11060943>.
31. Stambler, B. S., Dorian, P., Sager, P. T., Wight, D., Douville, P., Potvin, D., Shamszad, P., Haberman, R. J., Kuk, R. S., Lakkireddy, D. R., Teixeira, J. M., Bilchick, K. C., Damle, R. S., Bernstein, R. C., Lam, W. W., O'Neill, G., Noseworthy, P. A., Venkatachalam, K. L., Coutu, B., Mondésert, B., ... Plat, F. (2018). Etripamil Nasal Spray for Rapid Conversion of Supraventricular Tachycardia to Sinus Rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(5), 489–497. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.082>.
32. Stambler, B. S., Plat, F., Sager, P. T., Shardonofsky, S., Wight, D., Potvin, D., Pandey, A. S., Ip, J. E., Coutu, B., Mondésert, B., Sterns, L. D., Bennett, M., Anderson, J. L., Damle, R., Haberman, R., & Camm, A. J. (2022). First Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Self-Administered Intranasal Etripamil for Acute Conversion of Spontaneous Paroxysmal Supraventricular Tachycardia (NODE-301). *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 15(12), e010915. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.010915>.
33. Stambler, B. S., Camm, A. J., Alings, M., Dorian, P., Heidbuchel, H., Houtgraaf, J., Kowey, P. R., Merino, J. L., Mondésert, B., Piccini, J. P., Pokorney, S. D., Sager, P. T., Verma, A., Wharton, J. M., Bharucha, D. B., Plat, F., Shardonofsky, S., Chen, M., Ip, J. E., & RAPID Investigators (2023). Self-administered intranasal etripamil using a symptom-prompted, repeat-dose regimen for atrioventricular-nodal-dependent supraventricular tachycardia (RAPID): a multicentre, randomised trial. *Lancet (London, England)*, 402(10396), 118–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00776-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00776-6).
34. Sucu, M., Davutoglu, V., & Ozer, O. (2009). Electrical cardioversion. *Annals of Saudi medicine*, 29(3), 201–206. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.51775>.
35. Vignati, G., & Annoni, G. (2008). Characterization of supraventricular tachycardia in infants: clinical and instrumental diagnosis. *Current pharmaceutical design*, 14(8), 729–735. <https://doi.org/10.2174/138161208784007752>.
36. Wang, L., Cai, L., Chen, X., & Zheng, Z. (2021). Paroxysmal supraventricular tachycardia as a major clinical presentation of the primary coronary sinus lymphoma: A case report. *Medicine*, 100(1), e24225. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024225>.
37. Weintraub, S., & Frishman, W. H. (2021). A Novel Calcium Channel Blocker: Etripamil: What is the Future of Intranasal Drug Delivery in the Treatment of Cardiac Arrhythmias?. *Cardiology in review*, 29(5), 253–258. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000362>.
38. Yetkin, E., Ozturk, S., Cuglan, B., & Turhan, H. (2020). Clinical presentation of paroxysmal supraventricular tachycardia: evaluation of usual and unusual symptoms. *Cardiovascular endocrinology & metabolism*, 9(4), 153–158. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000208>.

Historia, epidemia y estado actual de los opioides en la práctica médica

Hernández Flores Dira Yamile¹, Juárez Sánchez Estefanía¹, Juárez Schulz Samantha¹,
Prieto Palacios María Guadalupe Sofía¹, Raya Molotla Itzel¹, Varela Morales Luis
Fernando¹, Pérez García Iker Paris^{2*}.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v5i1-14> Ciudad de México

Resumen

Este artículo ofrece una revisión exhaustiva sobre los opioides, desde su origen y uso terapéutico hasta la crisis actual derivada de su mal uso. Se analiza la historia de los opioides, destacando hitos clave como su empleo por Hipócrates, su refinamiento en el siglo XIX, y las regulaciones contemporáneas ante el creciente abuso. Los opioides se clasifican según su origen, eficacia y mecanismo de acción, y se exploran los receptores opioides Mu, Delta y Kappa, y su rol en la analgesia y adicción. También se detallan los principales opioides utilizados, como la morfina, heroína, fentanilo, tramadol y codeína, junto con sus mecanismos de acción y efectos adversos. El artículo aborda el trastorno por consumo de opioides, describiendo su diagnóstico según el DSM-5, y profundiza en los cambios neurobiológicos asociados a la adicción, involucrando áreas cerebrales como el área tegmental ventral, núcleo accumbens y corteza prefrontal. Finalmente, se discuten los efectos adversos clínicos, desde la dependencia hasta la depresión respiratoria, resaltando la importancia de un equilibrio entre el uso terapéutico de los opioides y la prevención de su abuso.

Abstract

This article provides a comprehensive review of opioids, from their origin and therapeutic use to the current crisis resulting from misuse. The history of opioids is analyzed, highlighting key milestones such as their use by Hippocrates, their refinement in the 19th century, and contemporary regulations in response to increasing abuse. Opioids are classified according to their origin, efficacy, and mechanism of action, and the opioid receptors Mu, Delta, and Kappa are explored, along with their roles in analgesia and addiction. The article also details the main opioids in use, such as morphine, heroin, fentanyl, tramadol, and codeine, along with their mechanisms of action and adverse effects. The opioid use disorder is addressed, describing its diagnosis according to the DSM-5, and delving into the neurobiological changes associated with addiction, involving brain areas such as the ventral tegmental area, nucleus accumbens, and prefrontal cortex. Finally, the clinical adverse effects are discussed, from dependence to respiratory depression, emphasizing the importance of balancing the therapeutic use of opioids with the prevention of their misuse.

¹ Estudiante de 7mo semestre de medicina en la Universidad del Valle de México

² Subdirector de Enseñanza e Investigación en la Secretaría de Salud/Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

* Autor de correspondencia. Pérez García Iker Paris. Email: dr.ikerparis@gmail.com

Introducción.

El opio

Es una droga extraída de las cápsulas inmaduras de la amapola (*Papaver somniferum*). Se obtiene al hacer incisiones en las cápsulas, liberando un látex que, al secarse, se convierte en opio rico en alcaloides. Su composición incluye al menos 25 alcaloides. Los principales son la morfina, la codeína, la tebaína, entre otros ^[1].

Opiodes en la medicina

El opio ha sido utilizado desde hace miles de años, con evidencia de su cultivo desde el 3000 a.C. en Mesopotamia, donde era llamado la “planta de la alegría”. A lo largo del tiempo, culturas como la asiria, egipcia y griega adoptaron su uso medicinal, como documentan textos antiguos como el Papiro de Ebers ^[2,3]. Durante la Edad Media, Avicena destacó su eficacia y riesgos, mientras los árabes expandieron su comercio hacia China, India y Europa, donde adquirió usos medicinales y recreativos ^[4].

En el siglo XVIII, el consumo masivo de opio en China, fomentado por la exportación británica desde India, desató una crisis que culminó en las Guerras del Opio. A pesar de prohibiciones severas, su tráfico continuó hasta consolidar la subordinación china a potencias coloniales. Con el aislamiento de la morfina en 1805 y la síntesis de heroína en 1874, los opioides se popularizaron para usos médicos, aunque también generaron problemas de adicción ^[5-8].

El siglo XX marcó la regulación internacional de opioides y avances científicos como la identificación de receptores opioides. Sin embargo, crisis como la epidemia de heroína durante la Guerra de Vietnam destacaron los riesgos asociados. En el siglo XXI, el abuso de opioides sintéticos como el fentanilo ha alcanzado niveles críticos, exacerbado por la pandemia de COVID-19, a pesar de iniciativas globales como S-O-S para prevenir sobredosis ^[9-12].

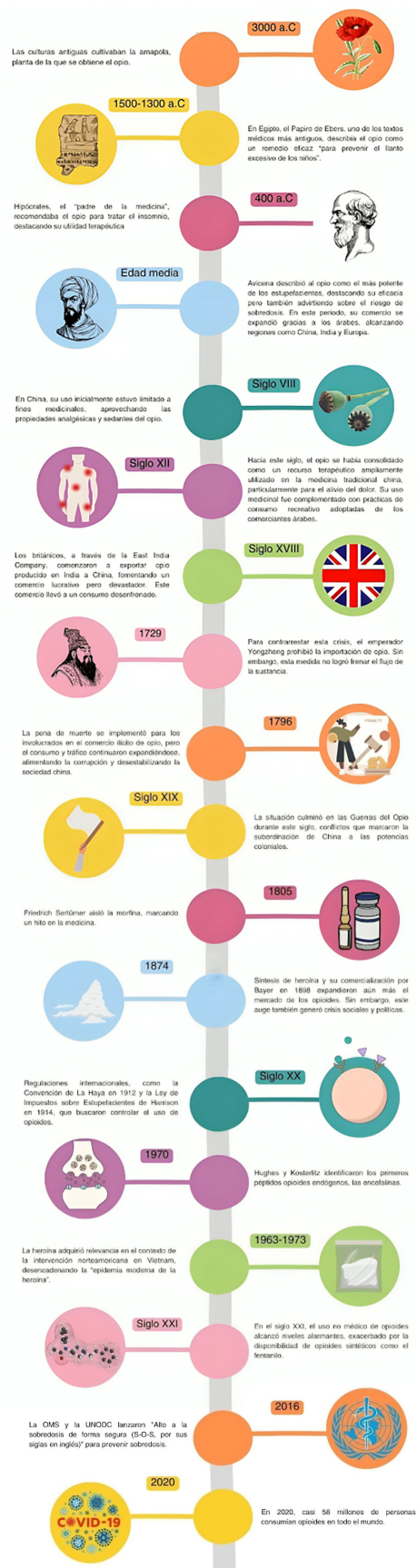


Figura 1. Línea del tiempo de la historia de los opioides. Elaboración propia a partir de ^[1-12].

Clasificación de los opioides

Por su origen, se dividen en endógenos, que son producidos naturalmente por el cuerpo, y exógenos, que se generan fuera de él. Dentro de los exógenos, hay naturales, que provienen de la planta de amapola; semisintéticos, que son modificados químicamente a partir de los naturales; y sintéticos, que no tienen origen natural. Según su eficacia, se pueden categorizar como débiles o fuertes.

Finalmente, según su mecanismo de acción, se agrupan en agonistas totales, agonistas parciales, antagonistas y agonistas-antagonistas [2,13].

Opioides endógenos

Los opioides endógenos son péptidos producidos por el organismo, entre ellos, las endorfinas, generadas principalmente en la hipófisis y otras estructuras cerebrales, se liberan en respuesta a estímulos como el ejercicio físico o situaciones de estrés, proporcionando efectos analgésicos y una sensación de bienestar [14]. Las encefalinas, presentes en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), son claves en la modulación del dolor. Por su parte, las dinorfinas actúan predominantemente en los receptores kappa, contribuyendo a la percepción del dolor y asociándose a estados emocionales como la disforia. La nociceptina, también conocida como orfanina, se une a un receptor diferente llamado ROL-1 y regula procesos relacionados con el dolor, la ansiedad y el aprendizaje [14].

Opioides naturales

La morfina, principal alcaloide del opio, destaca por sus potentes propiedades analgésicas [15]. La codeína es empleada con frecuencia como antitusivo y para el manejo de dolores moderados. La tebaína es un importante precursor en la síntesis de opioides semisintéticos [16].

Opioides semisintéticos

Entre estos se encuentran la oxicodona y la hidrocodona, derivados de la tebaína, ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor

crónico o postoperatorio [17]. La buprenorfina se emplea tanto para el manejo del dolor como en programas de deshabituación de opioides. Otro ejemplo destacado es la heroína, derivada de la morfina, conocida por su alta adicción [18].

Opioides sintéticos

El fentanilo y sus análogos son utilizados en anestesia y en el manejo del dolor severo. La metadona tiene aplicaciones tanto en el tratamiento del dolor crónico como en la deshabituación de opioides [19]. El tramadol combina su acción como agonista opioide con la inhibición de la recaptura de serotonina y norepinefrina [20].

La siguiente tabla resume los diferentes receptores estimulados por los opioides:

	Mu	Delta	Kappa	ROL-1
Opioides endógenos				
Encefalinas	Agonista	Agonista		
Endorfinas	Agonista	Agonista		
Dinorfinas	Agonista		Agonista	
Endomorfina	Agonista		Agonista	
Orfaninas				Agonista
Opioides naturales				
Morfina	Agonista		Agonista	
Codeína	Agonista		Agonista	
Opioides semisintéticos				
Heroína	Agonista		Agonista	
Opioides sintéticos				
Fentanilo	Agonista			

Tabla 1. Receptores estimulados por los diferentes tipos de opioides. Elaboración propia a partir de [13-20].

Principales opioides

Morfina

La morfina es un agonista total que cruza la barrera hematoencefálica (BHE), actuando sobre los receptores Mu [21]. En la médula espinal, inhibe la liberación de neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P, reduciendo la

transmisión del dolor ^[22]. También activa vías inhibitoras del SNC, que liberan serotonina y noradrenalina, modulando el dolor ^[23]. La morfina se administra principalmente por inyección IM o parenteral ^[24].

La morfina se metaboliza en el hígado, principalmente por glucuronidación gracias a la enzima UGT2B7, formando dos metabolitos: la morfina-3-glucurónido y la morfina-6-glucurónido. La morfina-6-glucurónido es el metabolito activo responsable del efecto analgésico de la morfina ^[24]. La morfina se excreta por la orina y su vida media es de aproximadamente 2 horas. El 90% de la excreción total se completa las primeras 24 horas ^[24].

Se utiliza en cuidados paliativos y en el tratamiento del dolor oncológico ^[25].

Heroína

La heroína es un agonista total que cruza la BHE y tiene afinidad por los receptores Mu. Se obtiene por acetilación de la morfina. Puede ser administrada por inyección, inhalación, fumada o por vía oral ^[26].

La heroína se metaboliza a 6-monoacetilmorfina y luego a morfina a través de la hidrólisis de los enlaces éster. La morfina resultante se une principalmente a los receptores Mu en el SNC, produciendo sus efectos analgésicos y eufóricos ^[27]. En México, es considerada una sustancia de abuso ^[28].

Fentanilo

El fentanilo es un agonista total y selectivo del receptor Mu, con alta liposolubilidad, lo que facilita su paso por la BHE. Puede administrarse por inyección, inhalación, ingestión oral y en parches. En el hígado, se metaboliza principalmente a través del citocromo P450, generando metabolitos inactivos que son excretados por la orina ^[29,30]. En el mercado ilícito, se vende solo o combinado con otras drogas ^[2].

Tramadol

Su mecanismo de acción es doble: estimula los 3 receptores opioides, principalmente el Mu, y reduce la recaptación de noradrenalina y

serotonina ^[31]. El metabolismo del tramadol es hepático y realizado por enzimas, que convierten el tramadol en un metabolito llamado M1. El tramadol y su metabolito se eliminan por la orina ^[31].

En México, la COFEPRIS aprueba su uso para el dolor neuropático, incluyendo neuropatía diabética y neuralgia por VIH ^[32].

Codeína

Es un agonista y profármaco con baja afinidad por el receptor Mu, cuyas propiedades analgésicas se deben a su conversión en morfina. Se administra principalmente por vía oral y se metaboliza en el hígado ^[33].

Se usa principalmente como un antitusígeno ^[34].

Loperamida

Es un agonista parcial de los receptores opioides, principalmente del Mu en el plexo mientérico de los músculos intestinales circulares y longitudinales. Cuando la loperamida se une a los receptores opioides en el intestino, disminuye la motilidad intestinal, promueve la absorción de agua y electrolitos y aumenta el tono rectal. Se usa principalmente para tratar la diarrea y no para aliviar el dolor, ya que su entrada al SNC es prácticamente nula, por lo que tampoco produce efectos eufóricos ^[35,36].

Recientemente, se ha documentado un síndrome cardiotoxico inducido por loperamida, donde los pacientes pueden experimentar diversos tipos de arritmias potencialmente fatales al consumir dosis tóxicas (200 mg al día) ^[37].

Receptores opioides

Los receptores opioides son parte de la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés) de naturaleza inhibitoria (Gi). Todos producen un efecto antinociceptivo cuando son activados ^[38].

Los receptores opioides se encuentran en la médula espinal, el cerebro y también en el SNP, en ganglios de la raíz dorsal, células endocrinas y el sistema inmune, así como ubicaciones pre, post y extrasinápticas ^[13].

Los efectos de los opioides se deben a la interacción con los receptores Mu, Delta y Kappa. Principalmente, los opioides que interactúan con los receptores Mu, son los que están más directamente vinculados con los fenómenos de dependencia y abstinencia ^[13].

En el SNP, los receptores opioides están presentes en fibras nerviosas sensoriales y simpáticas de la piel, articulaciones, intestino, vejiga y conductos deferentes. En la piel y las articulaciones solo aparecen tras una lesión tisular o cambios inflamatorios ^[13].

Receptores Mu

Su relevancia radica en su capacidad de modular diversos sistemas fisiológicos, incluyendo el control del dolor, las respuestas al estrés, la motilidad gastrointestinal, la regulación inmune y los efectos neuropsicológicos asociados a los opioides ^[39].

Estos receptores se localizan en regiones cerebrales clave, como la corteza cerebral, específicamente en la lámina IV, el tálamo y la sustancia gris periacueductal, zonas que desempeñan un papel fundamental en la integración y modulación de señales dolorosas y emocionales ^[40].

Un aspecto distintivo de los receptores Mu es su subdivisión en dos grupos funcionales: Mu-1 y Mu-2. Los receptores Mu-1 se encuentran estrechamente asociados con la analgesia supraespinal y la generación de euforia. Este efecto se relaciona con la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAc). Sin embargo, esta misma propiedad subyace al potencial adictivo de los opioides, ya que la estimulación repetida de estas vías refuerza conductas de consumo ^[40,41]. Por otro lado, los receptores Mu-2 están implicados en efectos como la depresión respiratoria, uno de los principales riesgos con sobredosis de opioides. Este fenómeno ocurre debido a la inhibición de las neuronas del centro respiratorio en el bulbo raquídeo. Además, los receptores Mu-2 también influyen en la motilidad gastrointestinal, produciendo estreñimiento ^[40]. También están relacionados con el desarrollo de tolerancia y dependencia física, lo que implica

que la interrupción del uso causa síndrome de abstinencia ^[42].

Receptores Delta

Se distribuyen ampliamente en el SNC con concentraciones notables en la corteza prefrontal (CPF), el sistema límbico y el tubérculo olfatorio ^[43]. La CPF, implicada en la toma de decisiones y la percepción emocional del dolor, modula la forma en que el dolor es interpretado psicológicamente ^[43].

Además, estudios preclínicos han mostrado que su activación tiene efectos en la modulación emocional, particularmente en la ansiedad y la depresión ^[44].

Receptores Kappa

Se concentran principalmente en la médula espinal, especialmente en las regiones involucradas en el control motor y la percepción del dolor, donde desempeñan un papel crítico en la analgesia espinal. También están presentes en otras áreas del SNC, como el hipotálamo y el sistema límbico, lo que sugiere su implicación en la regulación del comportamiento emocional y en la respuesta al estrés ^[45].

La activación de los receptores Kappa no genera un refuerzo dopaminérgico en el sistema mesolímbico. De hecho, inhiben la liberación de dopamina, lo que se traduce en efectos disforizantes y en la reducción del potencial adictivo ^[45]. También parecen estar implicados en la respuesta al estrés agudo y en la disociación emocional que ocurre en situaciones extremas ^[46].

Mecanismo de acción

Al unirse a los receptores opioides, inhiben la enzima adenilato ciclasa, lo que reduce la concentración de AMPc dentro de la neurona. Esto genera efectos inhibitorios, provocando la apertura de canales de potasio y el cierre de canales de calcio, lo que resulta en hiperpolarización de la neurona e inhibición de la liberación de neurotransmisores ^[2]. Esto contribuye al alivio del dolor y otros efectos farmacológicos observados con el uso de opioides ^[38].

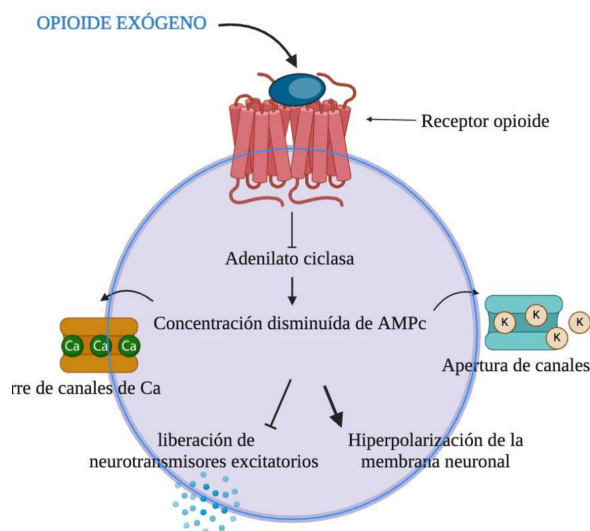


Figura 2. Mecanismo de acción de los opioides. Elaboración propia a partir de [2].

Efectos farmacológicos de los opioides en la clínica

Su uso abarca el tratamiento del dolor agudo y crónico, la sedación, el control de la tos, entre otros.

Analgesia

La analgesia es el principal uso de estos fármacos. Los opioides alivian el dolor actuando sobre los receptores Mu, Delta y Kappa en el SNC. Debido a su mecanismo de acción disminuyen la percepción del dolor en las vías ascendentes y descendentes [40].

En la práctica clínica se utilizan para el tratamiento del dolor postoperatorio, el asociado a traumatismos, el oncológico y el no oncológico. Sin embargo, su eficacia en el dolor neuropático es limitada [40].

Sedación

La activación de los receptores Mu reduce la actividad cortical y promueve la relajación [2]. Sin embargo, este efecto también puede ser problemático, ya que la sedación excesiva puede interferir con las actividades diarias y, en sobredosis, puede progresar hacia una depresión del SNC que pone en riesgo la vida [17].

Supresión de la tos

Este efecto se debe a la inhibición de los reflejos de la tos en el bulbo raquídeo. La codeína es un ejemplo clásico de opioide utilizado con este fin [33]. Su uso está restringido a casos en los que la tos es severa, improductiva y no responde a otros tratamientos [33,38].

Efectos neuroendócrinos

La activación de los receptores Mu inhibe la liberación de gonadotropinas y de la hormona liberadora de gonadotropina, lo que lleva a una disminución de los niveles de testosterona y estrógenos. Esto puede causar disfunción sexual, amenorrea y pérdida de la libido con el uso crónico [47].

Además, los opioides estimulan la liberación de prolactina a través de la inhibición de la dopamina, lo que puede provocar hiperprolactinemia en algunos pacientes [48].

Efectos gastrointestinales

Los opioides activan los receptores Mu-2 en el tracto gastrointestinal, lo que disminuye la motilidad. Esto conduce a estreñimiento, uno de los efectos clínicos aprovechados por antidiarréicos como la loperamida. Además del estreñimiento, los opioides aumentan el tono del esfínter anal y reducen la secreción de fluidos intestinales [49].

Efectos adversos

Entre estos, destacan la euforia, la depresión respiratoria y los efectos gastrointestinales.

Euforia

La euforia surge de la activación de los receptores Mu en el sistema mesolímbico, una región clave en la regulación del placer y la recompensa. Este efecto está mediado por la inhibición de las neuronas GABAérgicas en el área tegmental ventral (ATV), lo que resulta en una mayor liberación de dopamina en el NAc. Esta liberación excesiva genera una intensa sensación de bienestar y placer [38,41,50].

En un contexto clínico, la euforia puede ser beneficiosa en ciertos casos al aliviar no solo el dolor físico, sino también el sufrimiento emocional

asociado a enfermedades graves. Sin embargo, su aparición también representa un riesgo significativo de abuso, dependencia psicológica y adicción. El desarrollo de tolerancia a este efecto eufórico contribuye al comportamiento compulsivo de búsqueda de la droga ^[50,51].

Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es el efecto adverso más peligroso de los opioides y una de las principales causas de mortalidad. Este efecto ocurre debido a la activación de los receptores Mu-2 en el tronco encefálico, específicamente en los centros que regulan el ritmo y la amplitud de la respiración. Al inhibir estas neuronas, los opioides disminuyen la sensibilidad al CO₂ y reducen la respuesta ventilatoria al aumento de los niveles de este en la sangre ^[52].

En dosis terapéuticas, la depresión respiratoria suele ser leve y manejable, pero en sobredosis o cuando se combinan con otros depresores del SNC, como alcohol o benzodiazepinas, puede volverse severa y conducir a hipoxemia, daño cerebral o incluso la muerte ^[52].

Efectos gastrointestinales

Los opioides tienen un impacto significativo en el tracto gastrointestinal, siendo el estreñimiento el efecto adverso más común y problemático. Este efecto resulta de la activación de los receptores Mu-2 intestinales, lo que reduce la motilidad intestinal, aumenta el tono de los esfínteres y disminuye las secreciones. Como resultado, el tránsito se enlentece y el contenido del intestino se vuelve más seco y compacto, lo que dificulta la evacuación ^[49].

A diferencia de otros efectos adversos de los opioides, como la náusea y la sedación, que tienden a disminuir con el tiempo debido al desarrollo de tolerancia, el estreñimiento persiste durante todo el tratamiento ^[52].

Además del estreñimiento, los opioides pueden causar náuseas y vómitos, debido a la estimulación

de la zona de gatillo quimiorreceptora en el bulbo raquídeo ^[52].

En la siguiente tabla se pueden observar diferentes efectos adversos de los opioides

Aparatos y sistemas	Efectos adversos
Gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas y vómitos.
Cardiovasculares	Bradicardia e hipotensión.
Respiratorios	Depresión respiratoria y apnea.
Músculo esqueléticos	Rigidez muscular y mioclonías.
Endocrinológicos	Hipogonadismo, disminución de la libido, la energía y el estado de ánimo.
Dermatológicos	Prurito o rash.
SNC	Somnolencia, confusión, mareos, delirio, euforia o disforia, alucinaciones e hiperalgesia.

Tabla 2. Efectos adversos por aparatos y sistemas. Elaboración propia a partir de ^[49-52].

Dependencia y proceso adictivo

La adicción se define como toda autoadministración compulsiva de fármacos o drogas sin fin médico, acompañada de una disfunción que se caracteriza por un estado cognitivo alterado. Debido a la connotación negativa del término adicción, se recomienda llamarlo trastorno por consumo de sustancias ^[42,53].

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5, por sus siglas en inglés) para realizar el diagnóstico correcto de trastorno por consumo de opioides se deben cumplir mínimo 2 de los 10 criterios establecidos en un lapso de 12 meses. La severidad depende del número de criterios cumplidos. El trastorno es leve cuando hay de 2 a 3, moderado si existen de 4 a 5 y severo cuando presentan 6 o más. A continuación se detallan los criterios:

Criterios para el diagnóstico de trastorno por consumo de opioides	
1.	Consumir opioides en grandes cantidades o por más tiempo del indicado.
2.	Deseo persistente o intentos fallidos de disminuir o controlar el consumo de opioides.
3.	Invertir una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener o usar los opioides.
4.	Antojo, o un fuerte deseo o urgencia de usar opioides.
5.	El uso recurrente de opioides resulta en un incumplimiento de las obligaciones de roles principales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6.	Abandonar actividades sociales, ocupacionales, o recreativas importantes por el uso de opioides.
7.	Uso recurrente de opioides a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por los opioides.
8.	Uso continuo de opioides a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por los opioides.
9.	Tolerancia a los opioides
10.	Síndrome de abstinencia.

Tabla 3. Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de trastorno por consumo de opioides

Neurociencia de la adicción

Las estructuras principales en el proceso de la adicción son: el ATV, el NAc y la CPF. Si bien existen otros componentes que participan en el circuito de recompensa, estos son críticos para que se desarrolle el trastorno ^[50].

El ATV es una región del cerebro situada en el mesencéfalo que contiene neuronas dopaminérgicas. Estas neuronas proyectan hacia varias áreas del cerebro, incluyendo el NAc y la CPF. Cuando una persona consume opioides, se produce una liberación excesiva de dopamina en el ATV. La liberación de dopamina causa placer y euforia, reforzando el comportamiento ^[50].

El NAc es una estructura situada en el estriado ventral del cerebro y es una de las principales regiones donde se proyectan las neuronas dopaminérgicas del ATV. El NAc integra las señales dopaminérgicas del ATV y contribuye a la sensación de recompensa y placer ^[51].

La CPF está involucrada en funciones cognitivas superiores como la toma de decisiones, el control de impulsos y la planificación. Interactúa con el ATV y el NAc. En una persona no adicta, la CPF ayuda a controlar los impulsos y tomar decisiones racionales. En adictos, la función de la CPF se ve

alterada, reduciendo su capacidad para ejercer control sobre los impulsos ^[54].

El consumo inicial de una sustancia produce una liberación de dopamina en el ATV, que activa el NAc y genera sensaciones de placer. Este refuerzo positivo motiva a la persona a repetir el consumo. Con el tiempo, el cerebro se condiciona a asociar ciertos estímulos con la sustancia. Además, se puede desarrollar una sensibilización donde el sistema de recompensa se vuelve más reactivo a la sustancia. Con el consumo repetido, la CPF pierde eficacia en el control de impulsos y la toma de decisiones ^[54].

El trastorno por consumo de opioides también implica cambios neuroadaptativos en el cerebro, donde la presencia de la sustancia se vuelve necesaria para mantener un estado de equilibrio. La abstinencia de la sustancia provoca síntomas negativos. ^[50]

Uno de los receptores más importantes en cuanto al abuso de opioides es el receptor Mu. La activación de los receptores Mu en el ATV y el NAc provoca una liberación masiva de dopamina. Esta liberación está asociada con sensaciones intensas de placer y euforia. ^[53]

Con el uso repetido de opioides, las neuronas adaptan sus respuestas reduciendo la densidad o sensibilidad de los receptores Mu. Se crea la necesidad de dosis mayores para lograr el mismo efecto analgésico o eufórico, fenómeno conocido como tolerancia. ^[42]

La tolerancia depende de la “regulación descendente”, una disminución en el número de receptores en una o varias regiones de la neurona. Es por esto que las personas que desarrollan una adicción tienden a aumentar gradualmente las dosis que consumen de manera cotidiana, pues las cantidades iniciales que utilizaban ya no surten efecto alguno en su cuerpo. ^[55]

La exposición crónica a opioides lleva a cambios en la regulación de neurotransmisores y receptores. Suspender el consumo provoca un desequilibrio neuroquímico, resultando en síntomas de abstinencia. ^[51]

La combinación de tolerancia, dependencia física y los intensos efectos de recompensa refuerzan la conducta compulsiva de búsqueda y consumo de la droga, perpetuando el ciclo adictivo ^[53].

Síndrome de abstinencia

Los signos y síntomas pueden manifestarse en diferente tiempo según el tipo de opioide que lo provoca. Los de acción corta de 6 a 12 horas de la suspensión de su consumo, los de larga duración de 24 a 48 horas. También puede ocurrir un proceso llamado abstinencia precipitada, esta ocurre cuando se administran antagonistas de opioides a un paciente dependiente ^[56,57].

El DSM-5 establece los siguientes criterios para el diagnóstico de abstinencia de opiáceos:

Signos y síntomas de sobredosis de opioides	
1.	Apariencia general letárgica o reducción de la conciencia.
2.	Agitación, paranoia, ansiedad o alucinaciones
3.	Náusea y/o vómito
4.	Hipotensión.
5.	Urticaria, diaforesis e irritación en la piel
6.	Sensación de ahogo o disfagia
7.	Depresión respiratoria, cianosis (no en todos los pacientes), disnea o sibilancia.
8.	Miosis (no en todos los pacientes).

Tabla 4. Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de abstinencia de opiáceos

Sobredosis

La depresión respiratoria es el efecto más letal ante un consumo excesivo de opioides. Casi todos los opioides tienen la capacidad de causarla, pero es más común con agonistas totales del receptor Mu. ^[52]

La depresión respiratoria produce hipoxia causando convulsiones, parálisis, coma, y muerte, dependiendo de la persona y el tiempo de evolución. Es necesario tratamiento temprano para revertir la sobredosis. ^[58]

Los signos y síntomas de sobredosis son los siguientes: ^[59]

Criterios para el diagnóstico de abstinencia de opiáceos

A. Presencia de algunos de los hechos siguientes:

1. Cese (o reducción) de un consumo de opiáceos que ha sido muy intenso y prolongado (varias semanas o más)
2. Administración de un antagonista de los opiáceos tras un consumo prolongado de opiáceos.

B. Tres (o más) de los hechos siguientes, que aparecen en el plazo de unos minutos o varios días tras el Criterio A:

1. Humor o disfórico.
2. Náuseas o vómitos.
3. Lagrimeo o rinorrea.
4. Dilatación pupilar, piloerección o sudoración,
5. Diarrea.
6. Bostezos.
7. Fiebre.
8. Insomnio.

C. Los signos o síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro lado trastorno mental incluidas una intoxicación o abstinencia de otra sustancia.

Tabla 5. Signos y síntomas de sobredosis de opioides. Elaboración propia a partir de Britch 2022.

Tratamiento de la sobredosis

La naloxona es un antagonista opioide no selectivo y competitivo en los receptores opioides Mu, Kappa y Delta. Tiene una baja biodisponibilidad oral (alrededor del 2%) debido a un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. Por esta razón, se administra principalmente por vías parenterales, como intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SC). La vía IV proporciona una acción rápida, con un inicio del efecto en 1-2 minutos, lo que la hace ideal para situaciones agudas de sobredosis. Por las vías IM y SC, el inicio del efecto ocurre en 2-5 minutos ^[59,60].

También se puede administrar por vía intranasal (IN), una opción cada vez más utilizada en emergencias prehospitalarias por su facilidad de uso. La absorción intranasal depende de la vascularización de la mucosa nasal y tiene un inicio de acción ligeramente más lento que la vía IV, pero suficiente para revertir la depresión respiratoria en situaciones de emergencia ^[59,60].

La naloxona se distribuye tanto en los tejidos periféricos como en el SNC. Esto es esencial, ya que su sitio de acción primario son los receptores opioides en el SNC. La naloxona es metabolizada extensamente en el hígado por conjugación con ácido glucurónico a través de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa. El metabolito principal es la naloxona-3-glucurónido, que carece de actividad farmacológica significativa. Su duración de acción oscila entre 30 y 90 minutos tras la administración parenteral. Debido a su metabolismo rápido, puede ser necesario repetir la administración o iniciar una infusión continua en casos de sobredosis con opioides de acción prolongada.

La naloxona se elimina principalmente por vía renal, con el 70% de la dosis excretada en forma de metabolitos conjugados. Su vida media de eliminación es corta, pero puede prolongarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal ^[59-61].

Por su vida media corta, es necesario seguimiento de los pacientes tras su administración pues sus efectos pueden desaparecer antes de que los opioides sean metabolizados, resultando en una renarcotización o recaída de la depresión respiratoria ^[61].

Epidemia por uso de opioides

La crisis del uso de opioides ha alcanzado niveles alarmantes a nivel mundial, convirtiéndose en una epidemia de salud pública que afecta a millones de personas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el consumo de opioides ha aumentado significativamente en las últimas décadas, impulsado por la prescripción excesiva de analgésicos opioides y la disponibilidad de opioides sintéticos, como el fentanilo. Con base al Informe Mundial Sobre las Drogas del 2024, el número total de consumidores de opioides aproximado a nivel mundial en 2022 fue de 59 510 000. Este fenómeno ha llevado a un incremento en las tasas de dependencia, abuso y sobredosis, generando un impacto devastador en las comunidades y los sistemas de salud ^[12,62].

En Estados Unidos, la crisis ha sido particularmente grave, con más de 500,000 muertes por sobredosis relacionadas con opioides entre 1999 y 2019. La Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias (SAMHSA) estima que aproximadamente 2 millones de personas en EE. UU. tienen trastornos por uso de opioides. El fentanilo ha sido un factor clave en el aumento de las muertes por sobredosis, representando el 70% de las muertes relacionadas con opioides en 2021 ^[63].

En México, la Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones (Conasama) reportó en el 2024 en el “Informe de la demanda y oferta de Fentanilo en México: generalidades y situación actual” diferentes estadísticas sobre los opioides en el país. Entre los años 2013 y 2024, en México se reportaron 5,901 casos de personas atendidas en urgencias y admisión continua debido a emergencias relacionadas con el consumo de opioides. Además, entre 2013 y 2022 se documentaron 114 fallecimientos asociados con el consumo de opioides ^[64].

El uso indebido de opioides no solo ha repercutido en la salud de los individuos, sino que también ha tenido un impacto social y económico significativo, incluidos los costos de atención médica, la pérdida de productividad y el aumento de la criminalidad. En respuesta a esta crisis, se han implementado políticas de salud pública, como la promoción de alternativas de tratamiento y la educación sobre el uso seguro de analgésicos ^[62,63].

Opioides ¿amigos o enemigos?

La crisis del uso de opioides resalta la importancia de que los médicos en formación comprendan la farmacología, las indicaciones y los riesgos asociados con el uso de estos medicamentos. La capacidad de prescribir opioides de manera segura y efectiva es crucial, no solo para el manejo del dolor, sino también para prevenir el abuso y la dependencia.

La formación adecuada en el uso de opioides permite a los futuros médicos equilibrar el alivio del dolor del paciente con la necesidad de minimizar el riesgo de abuso. Esto implica desarrollar habilidades en la evaluación del dolor, la identificación de señales de abuso y la implementación de estrategias de tratamiento integrales que incluyan opciones no opioides.

Además, es fundamental que los médicos en formación estén capacitados en la comunicación efectiva con sus pacientes sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con opioides.

La educación en el uso adecuado de opioides también debe incluir un enfoque en la ética médica y la responsabilidad social. Los médicos tienen un papel fundamental en la promoción de la salud pública y la prevención de la crisis de opioides.

Fomentar una práctica médica centrada en el paciente, basada en la evidencia y consciente de las implicaciones sociales del uso de opioides, es esencial para formar médicos competentes que puedan abordar las necesidades de sus pacientes mientras contribuyen a la solución de esta epidemia.

Referencias

1. Labanca F, Ovesnà J, Milella L. Papaver somniferum L. taxonomy, uses, and new vision of alkaloid pathways in the poppy. *Phytochem Rev.* 2018;17:853-871.
2. Cruz SL. Opioids: Pharmacology, Abuse, and Addiction. En: *Opioids: Pharmacology, Abuse, and Addiction.* Springer International Publishing; 2022.
3. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(Special Issue).
4. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(12):5391-5393.
5. Lu L, Fang Y, Wang X. Drug abuse in China: past, present and future. *Cell Mol Neurobiol.* 2008;28(4):479-490.
6. Miron JA, Feige C. The Opium Wars, opium legalization, and opium consumption in China. *NBER Working Paper.* 2005;(11355):1-39.
7. Brook K, Bennett J, Desai SP. The chemical history of morphine: An 8000-year journey, from resin to de-novo synthesis. *J Anesth Hist.* 2017;3(2):50-55.
8. Sneader W. The discovery of heroin. *Lancet.* 1998;352(9141):1697-1699.
9. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 1975;258(5536):577-580.
10. Informe Mundial sobre las Drogas 2019 (publicación de las Naciones Unidas).
11. Walker S, Dietze P, Poznyak V, Campello G, Kashino W, Dzhonbekov D, et al. More than saving lives: Qualitative findings of the UNODC/WHO Stop Overdose Safely (S-O-S) project. *Int J Drug Policy.* 2022;100:103482.
12. Informe Mundial sobre las Drogas 2024 (publicación de las Naciones Unidas).
13. Lambert DG. Opioids and opioid receptors; understanding pharmacological mechanisms as a key to therapeutic advances and mitigation of the misuse crisis. *BJA Open.* 2023.
14. Bagley EE, Ingram SL. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology.* 2020;173:108131.
15. Wicks C, Hudlicky T, Rinner U. Morphine alkaloids: History, biology, and synthesis. *Alkaloids Chem Biol.* 2021;86:145-342.
16. Stefano GB, Pilonis N, Ptacek R, Kream RM. Reciprocal evolution of opiate science from medical and cultural perspectives. *Med Sci Monit.* 2017;23:2890-2896.
17. Barrett JE, Shekarabi A, Inan S. Oxycodone: A current perspective on its pharmacology, abuse, and pharmacotherapeutic developments. *Pharmacol Rev.* 2023;75(6):1062-1118.
18. Hoffman KA, Ponce Terashima J, McCarty D. Opioid use disorder and treatment: challenges and opportunities. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):884.
19. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. Synthetic opioids: a review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12.
20. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: A review. *Pain Physician.* 2015;18(4):395-400.
21. Murphy PB, Barrett M, Bechmann S. Morphine. *StatPearls.* National Library of Medicine; 2023.
22. De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:125-142.
23. Robinson C, et al. A Look at Commonly Utilized Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs) in Chronic Pain. *Health Psychol Res.* 2022.
24. Coates S, Lazarus P. Hydrocodone, Oxycodone, and Morphine Metabolism and Drug-Drug Interactions. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023;387(2):150-69.
25. Karunarathna I. Morphine sulfate: Clinical applications and pharmacological considerations. *ResGate.* 2024.

26. Bogen IL, Boix F, Andersen JM, Steinsland S, Nerem E, Mørland J. Heroin metabolism in human blood and its impact for the design of an immunotherapeutic approach against heroin effects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023;133(4):418–27.
27. Osorio J. Opiáceos: Mecanismos de acción, metabolismo y relación con el síndrome de abstinencia neonatal. *Biosalud*. 2009;8.
28. Ambrosio R. Consumo de heroína en la frontera norte de México. *Gac Fac Med UNAM*. 2021.
29. Álamo C, Zaragoza Arnáez C, Noriega Matanza C, Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(4):188-200.
30. Tafur LA, Serna AM, Lema E. Fentanilo PK/PD, un medicamento vigente. *Rev Col Anest*. 2010;38(1):68-83.
31. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:443-451.
32. Covarrubias-Gómez A, Templos-Estebán LA, Esquer-Guzmán HM, Carrillo-Torres O, Pavón-Sánchez RA, Arriaga-Morales E, et al. Reflexiones sobre el uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico en México. *Rev Mex Anesthesiol*. 2019;42(4):312-314.
33. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *Br J Anaesth*. 2001;86(3):413-421.
34. Sobczak L, et al. Pharmacological Aspects of Over-the-Counter Opioid Drugs Misuse. *Molecules*. 2020.
35. Sahi N, Nguyen R, Patel P, Santos C. Loperamide. *StatPearls*. National Library of Medicine; 2024.
36. Malinky CA, Lindsley CW, Han C. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Loperamide. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(18):2964-2973.
37. Wu PE, Juurlink DN. Loperamide cardiac toxicity: pathophysiology, presentation, and management. *Can J Cardiol*. 2022;38(9):1378-1383.
38. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci*. 2018 Aug;19(8):499-514.
39. Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, Koch T, Evans CJ, Christie MJ. Regulation of m-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev*. 2013;65(1):223-254.
40. McDonald J, Lambert DG. Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2014.
41. Wise RA, Robble MA. Dopamine and Addiction. *Annu Rev Psychol*. 2020;71:79-106.
42. Ranjbar H, Soti M, Banazadeh M, Saleki K, Kohlmeier KA, Shabani M. Addiction and the cerebellum with a focus on actions of opioid receptors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;131:229–47.
43. Quirion B, Bergeron F, Blais V, Gendron L. The Delta-Opioid Receptor: a Target for the Treatment of Pain. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:52.
44. Olson KM, Hillhouse TM, Burgess GE, West JL, Hallahan JE, Dripps IJ, Ladetto AG, Rice KC, Jutkiewicz EM, Traynor JR. Delta opioid receptor-mediated antidepressant-like effects of diprenorphine in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2022.
45. Browne CA, Wulf H, Lucki I. Kappa opioid receptors in the pathology and treatment of major depressive disorder. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;271:493-524.
46. Van't Veer A, Carlezon WA Jr. Role of kappa-opioid receptors in stress and anxiety-related behavior. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;229(3):435-452. doi: 10.1007/s00213-013-3195-5.
47. Jaschke N, Pählig S, Pan YX, Hofbauer LC, Göbel A, Rachner TD. From pharmacology to physiology: endocrine functions of μ -opioid receptor networks. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(5):306-319.
48. Bowen CA, Negus SS, Kelly M, Mello NK. The effects of heroin on prolactin levels in male rhesus monkeys: use of cumulative-dosing procedures. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(3):319-336.
49. Corsetti M, Pannemans J, Whorwell P. Targeting mu opioid receptors to modulate gastrointestinal function: what have we learnt so far from the studies in functional bowel disorders? *F1000Res*. 2019 Mar 5;8.

50. Karin O, Alon U. The dopamine circuit as a reward-taxi navigation system. *PLoS Comput Biol.* 2022;18(7).
51. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev.* 2019;99(4):2115–40.
52. Liu S, Kim DI, Oh TG, et al. Neural basis of opioid-induced respiratory depression and its rescue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(23).
53. Wise RA, Jordan CJ. Dopamine, behavior, and addiction. *J Biomed Sci.* 2021;28(1).
54. Xu P, Chen A, Li Y, Xing X, Lu H. Translational Physiology: Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiol Genomics.* 2019;51:432-42.
55. Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The mechanisms involved in morphine addiction: an overview. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 3;20(17):4302.
56. Baidoo N, Wolter M, Leri F. Opioid withdrawal and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;114:16–24.
57. Torres-Lockhart KE, Lu TY, Weimer MB, Stein MR, Cunningham CO. Clinical Management of Opioid Withdrawal. *Addiction.* 2022;117(9):2540–50.
58. Bachmutsky I, Wei XP, Kish E, Yackle K. Opioids depress breathing through two small brainstem sites. *ELife.* 2020;9.
59. Britch SC, Walsh SL. Tratamiento de la sobredosis de opioides: enfoques actuales y avances recientes. *Psicofarmacología.* 2022;239(7):2063–81.
60. Van Lemmen M, Florian J, Li Z, van Velzen M, van Dorp E, Niesters M, et al. Sobredosis de opioides: limitaciones en la reversión de la naloxona de la depresión respiratoria y la prevención del paro cardíaco. *Anesthesiol.* 2023;139(3):342-53.
61. Saari TI, Strang J, Dale O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of naloxone. *Clin Pharmacokinet.* 2024;63(4):397-422.
62. Cook JL. The opioid epidemic. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85:53-58.
63. Schein, J. Opioid epidemic: lessons learned and updated recommendations for misuse involving prescription versus non-prescription opioids. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022 Sep;15(9):1081-1094.
64. Informe de la demanda y oferta de Fentanilo en México: generalidades y situación actual. Observatorio Mexicano de Salud Mental y Adicciones. Conasama. 2024.

Contribuciones al trabajo

Hernandez Flores Dira Yamile: Encargada de la sección Receptores opioides y Opioides endógenos.

Juárez Sánchez Estefanía: Encargada de la sección Vías de señalización y Efectos de los opioides endógenos en el cuerpo.

Juárez Schulz Samantha: Encargada de la sección Usos y efectos adversos, Dependencia y proceso adictivo.

Prieto Palacios María Guadalupe Sofia: Encargada de la sección Principales opioides
Raya Molotla Itzel: encargada de la sección **El opio, Opioides en la medicina:** evolución y transformación de su uso a lo largo del tiempo y Clasificación de los opioides.

Varela Morales Luis Fernando: Encargado de la sección Síndrome de abstinencia, Sobredosis y Tratamiento de la sobredosis.

Pérez García Iker Paris: Revisor final de la redacción, ortografía y encargado de la sección de Epidemia por uso de opioides y ¿Amigos o enemigos?

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran que no existe ningún conflicto de interés en relación con su contenido, investigación, redacción o publicación.

Comité editorial

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Directora
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez
Secretaria General
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Mónica B. Aburto Arciniega
Coordinadora de Ciencias Básicas
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Carolina Escobar Briones
Jefa del Departamento de Anatomía
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.

Dra. Julieta Garduño Torres
Profesora del Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Alejandro Alayola Sansores
Jefe del Departamento de Informática Biomédica
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Laura Silvia Hernández Gutiérrez
Jefa del Departamento de Integración de Ciencias Médicas
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Margarita Cabrera Bravo
Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. José Benjamín Guerrero López
Jefe del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Ricardo Antonio Escamilla Santiago
Jefe del Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Miguel Ángel Ávila Rodríguez
Unidad de Radiofarmacia-Ciclotrón
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Gustavo A. Olaiz Fernández
Coordinador General del Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud.
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Enrique Hong Chong
Farmacología Cardiovascular
CINVESTAV.

Dr. Juan Carlos Gómez Verjan
Redes Biológicas
Instituto Nacional de Geriatria

Dr. Andrés Navarrete Castro
Desarrollo de Nuevas Moléculas
Facultad de Química, UNAM.

Dra. Nadia Alejandra Rivero Segura
Instituto Nacional de Geriatria

Dr. Alberto M. Ángeles Castellanos
Jefe del Departamento de Innovación en Material Biológico Humano
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. María Isabel García Peláez
Profesora del Departamento de Biología Celular y Tisular
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Federico Martínez Montes
Profesor del Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Rubén Argüero Sánchez.
Profesor del Departamento de Cirugía.
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Jesús Benítez Granados
Profesor del Departamento de Embriología y Genética
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Guadalupe Sánchez Bringas
Profesora del Departamento de Embriología y Genética
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Virginia Inclán Rubio
Profesora del Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Raúl Sampieri Cabrera
Profesor del Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. E. Mahuina Campos Castolo
Departamento de Informática Biomédica
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Guadalupe S. García de la Torre
Profesora del Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Abril Carbajal García
Farmacología del Asma
Profesora del Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Adiel Ortega Ayala
Inmunofarmacología
Profesor del Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Alejandro Jiménez Orozco
Farmacología Celular
Profesor del Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Arturo Juárez Flores
Farmacovigilancia
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Claudia Gómez Acevedo
Farmacología Conductual
Profesora del Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. David Arredondo Zamarripa
Farmacología Cardiovascular
Profesor del Departamento de Farmacología,
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Diana Barrera Oviedo
Farmacología y Bioquímica
Clínica Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Domingo F. J. Aguilar Medina
Profesor del Departamento de Hematología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Edgar Flores Soto
Farmacología de Receptores
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Enrique Gómez Morales
Hematología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Félix Vicuña de Anda
Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Francisco Martínez Flores
Terapia Génica y Celular. Criobiotica y Preservación de Tejidos
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Francisco Zapote Martínez
Medicina Interna
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Gil A. Magos Guerrero
Fitofarmacología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Guadalupe Ángeles López
Espasmos, Dolor, Plantas e Isquemia
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Jesús E. Morales Ríos
Economía de la Salud
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Joel Nava Rangel
Medicina del Deporte
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Jorge Reyes García
Farmacología del Asma
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. José Alfredo Saldívar González
Neurofarmacología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. José de Jesús Rivera Sánchez
Medicina Interna y Geriatria
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Juan A. Molina Guameros
Farmacoepidemiología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Karla Duarte Pérez
Anestesia y dolor
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Lorena Mendiola Almaraz
Fitofarmacología
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz
Cardiología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Luis M. Montañón Ramírez
Farmacología del Asma
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Marco A. Velazco Velázquez
Farmacología Molecular
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Mtra. María Elena Martínez Enríquez
Toxicología
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Mariana Segovia Mendoza
Cáncer
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Maribel Soto Núñez
Estrógenos y Hemostasia
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Lic. Martha Lisbeth Miranda Mosqueda
Farmacología Conductual
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Miguel Ángel Cortes Vázquez
Infectología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Moisés Álvarez Rueda
Neuropsicología y Psicofarmacología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM

Dra. Nidia Rodríguez Rivera
Farmacogenética de Enfermedades Metabólicas
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Nohemí Salinas Jazmín Ríos
Estudio de Mecanismos de Farmacoresistencia en Cáncer.
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Norma Alejandra Figueroa Rios
Cultivos celulares y Presión Arterial
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Oscar Barrera Vázquez
Fitofarmacología
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Perla D. Maldonado Jiménez
Farmacología y Bioquímica Clínica
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Rosa María Wong Chew
Infectología
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Rosa Ventura Martínez
Dolor y Plantas Medicinales
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Susana Tera Ponce
Farmacocinética
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. Víctor Torres Flores
Biomembranas
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Mtra. Yadira L. Hernández Rueda
Biomembranas
Profesora del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Yolanda Marín Campos
Investigación Educativa
Profesor del Departamento de Farmacología
Facultad de Medicina, UNAM.

Ruth Jaimez Melgoza
Editora en Jefe

Co-editores

Dra. Diana Barrera Oviedo
Dr. Domingo Francisco Javier Aguilar Medina
Mtro. Jesús Enrique Morales Ríos

Apoyo editorial

Mtro. Andi Espinoza Sánchez
Diseño editorial y maquetación

Lic. Gabriela Martínez Juárez
Luz Elena Ávila Becerril
Revisión y Apoyo administrativo

Autor: Carlos Madrigal

Descripción.

Los compuestos activos de algunos fármacos fueron descubiertos a partir de sustancia producidas por plantas, como la Digoxina de *Digitalis Purpurea*, la cual actualmente es fármaco que disminuye el automatismo sinusal y la actividad del sistema nervioso parasimpático, indicado para pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Otro ejemplo es *Atropa Belladonna*, de la cual se descubrió la Atropina la cual es un alcaloide que tiene efecto de antagonismo en receptores muscarínicos. Una de sus indicaciones es como antídoto para intoxicación por pesticidas organofosforados y entre sus principales efectos secundarios está la bradicardia.

