

Farmacología

Volumen 6

No. 01

Enero - Junio 2026



Del ritual ascenstral a la clínica: psicodélicos en la medicina moderna.
Iker Paris Pérez García, María Guadalupe Sofía Prieto Palacios, Armando Tovar Ortiz, Francisco Ángeles Avendaño, Samantha Hanael Olaya Huerta, Jimena Ibarra López, Carlos David Molinero Bahena, Fátima Odalys Ramírez García

P. 04

Revisando la receta Parte I: historias clínicas de medicamentos que no actuaron solos
Israel Quiroga

P. 15

Revisando la receta Parte II: Aplicaciones clínicas y experiencias reales en farmacología médica
Israel Quiroga

P. 22

Bisfenol A como modulador estrogénico de los endotipos del asma.
Jorge Reyes-García, Luis M. Montaño, Mariana Segovia-Mendoza, Yessica E. Hernández-Murillo, Carlos J. López, Josué M. Castillo-Altamirano, Samuel A. Sánchez-González, Cassandra V. Gutiérrez-Escalera, Abril Carbajal-García.

P. 31

Efecto de la clindamicina, meropenem y vancomicina sobre la proliferación celular de los fibroblastos primarios humanos
Francisco Martínez Flores, Catalina Machuca Rodríguez, Elizabeth Arce de la Vega, Sergio Galicia Zapatero, Fernando Daniel de la O Lugo, Lucinda Aguire-Cruz, Dora Luz de la Cruz Aguilera, Ruth Jaimez.

P. 43

Consejo Editorial Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola. Directora de la Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Ruth Jaimez Melgoza. Editora en Jefe. • Dra. Gabriela Borrayo Sánchez. Secretaría 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. • Dra. Julieta Garduño Torres. Jefa del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Mariblanca Ramos Rocha. Jefa del Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina. 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. Dirección General de Atención a la Salud. UNAM. • Dr. Enrique Hong Chong. Farmacología Cardiovascular. CINVESTAV. Dr. Juan Carlos Gómez Verján. Redes Biológicas. Instituto Nacional de Geriátria. • Dr. Andrés Navarrete Castro. Desarrollo de Nuevas Moléculas. Facultad de Química, UNAM. • Dra. Nadia Alejandra Rivero Segura. Instituto Nacional de Geriátria. • 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 Bríngas. 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 Bríngas. 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. • M. en C. Adrián García Cruz. Profesor del Departamento de Embriología y Genética. 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. Espasmodios. 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 Saldivar González. Neurofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dr. José de Jesús Rivera Sánchez. Medicina Interna y Geriátria. 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. Montaña 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. Neuropsicofarmacología y Psicofarmacología. Profesor del Departamento de Farmacología, UNAM. • Dra. Nidia Rodríguez Rivera. Farmacogenética de Enfermedades Metabólicas. Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Noemí Salinas Jazmín. Estudio de Mecanismos de Farmacorresistencia en Cáncer. Profesora del Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM. • Dra. Norma Alejandra Figueroa Ríos. 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. • Dr. Luis Córdova Bahena. Catedrático CONACYT-MPSS. Leno Madguel Trejo Pérez. Departamento de Farmacología. UNAM. MPSS. Manuel García Durán. Departamento de Farmacología. UNAM. MPSS. Erik Donovan Becerril Tapia. Departamento de Farmacología. UNAM. MPSS Esthela Sarai Rodríguez Hernández. Departamento de Farmacología. UNAM. MPSS. Lorena Martínez Romano. Departamento de Farmacología. UNAM. Revista Farmacología. Vol. 6, No.1. Enero-Junio 2026, es una publicación bianual editada por 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 Narvarte oriente, C.P. 03023, alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, este número se terminó de imprimir el 20 de enero de 2026 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 cobrará aportaciones a sus autores para publicarse.

Contenido

Editorial

Pág. 03

01

Pág. 04

Del ritual ascenstral a la clínica: psicodélicos en la medicina moderna.

Iker Paris Pérez García, María Guadalupe Sofía Prieto Palacios, Armando Tovar Ortiz, Francisco Ángeles Avendaño, Samantha Hanael Olaya Huerta, Jimena Ibarra López, Carlos David Molinero Bahena, Fátima Odalys Ramírez García

02

Pág. 15

Revisando la receta Parte I: historias clínicas de medicamentos que no actuaron solos

Israel Quiroga

03

Pág. 22

Revisando la receta Parte II: Aplicaciones clínicas y experiencias reales en farmacología médica

Israel Quiroga

04

Pág. 31

Bisfenol A como modulador estrogénico de los endotipos del asma.

Jorge Reyes-García, Luis M. Montaña, Mariana Segovia-Mendoza, Yessica E. Hernández-Murillo, Carlos J. López, Josué M. Castillo-Altamirano, Samuel A. Sánchez-González, Cassandra V. Gutiérrez-Escalera, Abril Carbajal-García.

05

Pág. 43

Efecto de la clindamicina, meropenem y vancomicina sobre la proliferación celular de los fibroblastos primarios humanos.

Francisco Martínez Flores, Catalina Machuca Rodríguez, Elizabeth Arce de la Vega, Sergio Galicia Zapatero, Fernando Daniel de la O Lugo, Lucinda Aguirre-Cruz, Dora Luz de la Cruz Aguilera, Ruth Jaimez.

Editorial

La falsa frontera entre fármaco, medicamento y tóxico

¿Qué distingue a la psilocibina (un psicodélico) del bisfenol A (un aditivo en plásticos)? ¿O a la clindamicina (un antibiótico) de cualquier otra sustancia ingerida por un paciente y consignada en las historias clínicas? Nada esencial, si volvemos a Goodman & Gilman, referencia por excelencia en farmacología: «Un fármaco puede definirse, en términos generales, como algún agente químico que afecte al protoplasma vivo, y pocas sustancias escaparían de su inclusión según esta definición». Desde esta perspectiva, la distinción entre beneficio y daño simplemente no existe en la molécula misma: no está inscrita en su naturaleza intrínseca. Surge, más bien, del contexto, la dosis, la susceptibilidad del huésped y la intención terapéutica. En términos conceptuales, fármaco, medicamento y tóxico conforman así un continuum y no categorías excluyentes.

Los trabajos que integran este número ilustran esa continuidad. El análisis de psicodélicos en medicina muestra cómo una sustancia puede transitar de la categoría social de “droga” al reconocimiento como potencial medicamento terapéutico cuando se caracterizan su eficacia y seguridad. El estudio del bisfenol A y sus efectos sobre el asma recuerda que, compuestos sin finalidad terapéutica y presentes en objetos de la vida cotidiana, interactúan con sistemas biológicos específicos y producen efectos deletéreos. Las historias clínicas de medicamentos evidencian que la frontera entre beneficio y daño se concreta en el paciente individual, donde confluyen dosis, comorbilidades e interacciones. Finalmente, el análisis de la eficacia de diversas clases de antibióticos sobre la proliferación celular de fibroblastos subraya que las acciones farmacológicas van más allá de la prescripción en el paciente.

Más que sostener divisiones rígidas, la farmacología contemporánea exige comprender esta continuidad, sin diluir la precisión terminológica. Esta es una tarea central para la formación médica y para la práctica clínica, donde se forja día a día la capacidad de interpretar con rigor los efectos de las sustancias, ponderar riesgos y beneficios, y tomar decisiones terapéuticas fundamentadas.

Jesús Enrique Morales-Ríos
Co-Editor

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.1>. Ciudad de México
revistafarmacologia@facmed.unam.mx

Del ritual ancestral a la clínica: psicodélicos en la medicina moderna.

Iker Paris Pérez García¹, María Guadalupe Sofía Prieto Palacios², Armando Tovar Ortiz²,
Francisco Ángeles Avendaño², Samantha Hanael Olaya Huerta²,
Jimena Ibarra López², Carlos David Molinero Bahena², Fátima Odalys Ramírez García²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.2>. Ciudad de México

Resumen

Los psicodélicos son compuestos psicoactivos que actúan principalmente sobre los receptores de serotonina, generando profundos cambios en la percepción, la cognición y el estado de ánimo.

Aunque su uso ancestral con fines espirituales es bien documentado, en las últimas décadas han resurgido en la investigación científica por su potencial terapéutico en trastornos como la depresión resistente, la ansiedad, el estrés postraumático y las adicciones.

Sustancias como el LSD, la psilocibina, la 5-MeO-DMT, la mescalina y la ketamina han mostrado efectos neuroplásticos, antidepresivos y ansiolíticos en estudios clínicos controlados. Este artículo revisa su historia, mecanismos de acción, dosis, seguridad y aplicaciones clínicas emergentes.

Palabras clave:

Psicodélicos, Psicoterapia asistida, Depresión resistente al tratamiento, Trastornos por uso de sustancias, Neuroplasticidad.

Abstract

Psychedelics are psychoactive compounds that primarily act on serotonin receptors, producing profound changes in perception, cognition, and mood.

Although their ancestral use for spiritual purposes is well documented, scientific interest in their therapeutic potential has resurged in recent decades, particularly for treatment-resistant depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, and addictions.

Substances such as LSD, psilocybin, 5-MeO-DMT, mescaline, and ketamine have demonstrated neuroplastic, antidepressant, and anxiolytic effects in controlled clinical studies. This article reviews their history, mechanisms of action, dosage, safety, and emerging clinical applications.

Keywords:

Psychedelics, Assisted psychotherapy, Treatment-resistant depression, Substance use disorders, Neuroplasticity.

1. Universidad del Valle de Cuernavaca

2. Universidad del Valle de México

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

Introducción.

Los psicodélicos

Los psicodélicos constituyen un grupo de sustancias psicoactivas capaces de inducir profundas alteraciones en la percepción sensorial, el estado de ánimo y los procesos cognitivos. Su mecanismo de acción radica en la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica, con especial afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, aunque también ejercen efectos menores sobre los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A}^[1]. Estas sustancias se agrupan en dos categorías: los enteógenos, de origen natural derivados de plantas y hongos, y los psicodélicos sintéticos, desarrollados en laboratorio^[2].

Importancia histórica

El uso de psicodélicos se remonta a tiempos ancestrales, donde diversas civilizaciones precolombinas, como aztecas y mayas, empleaban enteógenos en contextos rituales, espirituales y curativos. Un ejemplo emblemático es el hongo del género *Psilocybe*, comúnmente conocido como “hongo mágico”, que contiene psilocibina, un alcaloide con potentes propiedades alucinógenas.^[3] En dichos contextos, la finalidad trascendía lo físico, al buscar una conexión con lo divino y una exploración ampliada de la consciencia.

El LSD, sintetizado por Albert Hofmann en 1938 a partir del cornezuelo del centeno en los laboratorios Sandoz en Suiza^[4], fue ampliamente estudiado en las décadas de 1950 y 1960 por sus potenciales beneficios terapéuticos en depresión, ansiedad y TEPT^[5]. Sin embargo, su asociación con el movimiento contracultural de los años 60 condujo a su prohibición en varios países, interrumpiendo abruptamente la investigación científica^[6].

En las últimas dos décadas, el interés académico y clínico por los psicodélicos ha resurgido, impulsado por su eficacia en trastornos psiquiátricos resistentes a tratamientos convencionales^[6,7].

Estudios recientes evidencian que estas sustancias pueden promover neuroplasticidad y

generar modificaciones duraderas en percepción, comportamiento y procesamiento emocional, en contextos terapéuticos controlados^[8], consolidando a los psicodélicos como herramientas valiosas para la psicoterapia moderna y la salud mental^[9].

Aunque ha habido avances científicos y regulatorios, el uso clínico de psicodélicos sigue siendo limitado por marcos éticos y legales complejos, en especial respecto al consentimiento informado y a la necesidad de protocolos seguros^[9,10]. Sus puntos históricos más destacados se reflejan en la figura 1.

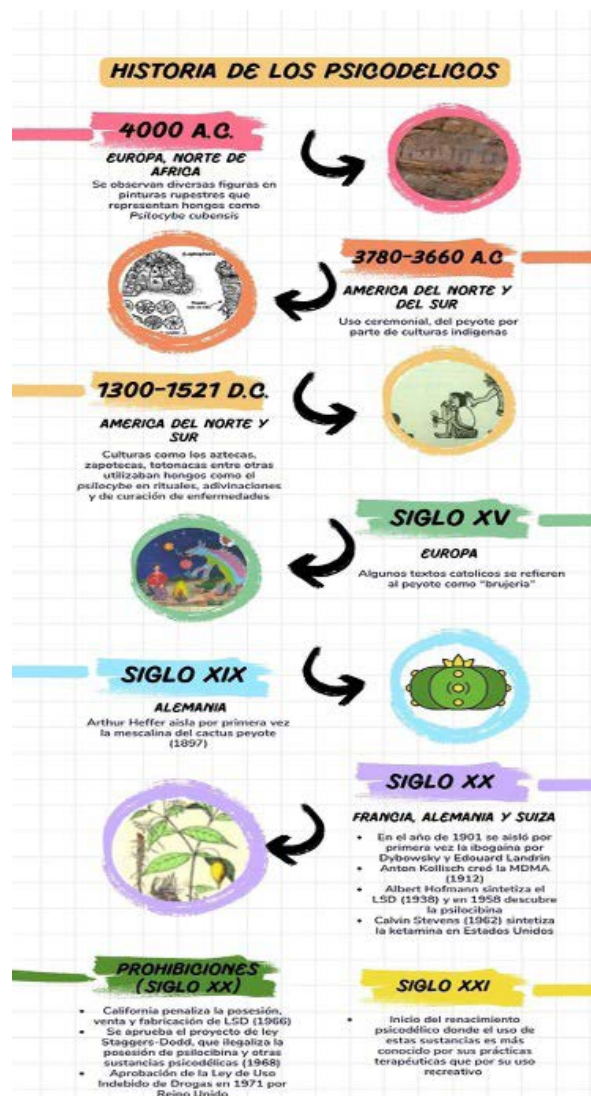


Figura 1. Línea del tiempo de la historia de los psicodélicos. Elaboración propia a partir de^[2-6].

Metodología

Esta revisión sistemática narrativa se desarrolló siguiendo una estrategia de búsqueda reconstruida conforme a las recomendaciones de la red EQUATOR y la guía PRISMA. Se realizó una búsqueda estructurada en PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar (2000–2024) sobre farmacología, seguridad, efectos terapéuticos y regulación de psicodélicos clásicos y no clásicos, utilizando términos MeSH y palabras clave relevantes. Se incluyeron estudios en inglés y español que abordaran mecanismos neurobiológicos, evidencia clínica, efectos subjetivos, seguridad y documentos regulatorios, excluyendo duplicados y trabajos con metodología insuficiente. Se seleccionaron 50 fuentes, integradas por estudios clínicos y preclínicos, revisiones, guías regulatorias y artículos históricos. Esta evidencia permitió responder la pregunta central: “¿Cuál es el estado actual de la evidencia sobre la acción neurobiológica, efectos clínicos y qué implicaciones tiene para su potencial terapéutico?”

Clasificación

Desde una perspectiva estructural y farmacológica, los psicodélicos se clasifican en tres grandes grupos químicos: triptaminas, ergolinas y fenetilaminas ^[11]. Cada una de estas clases incluye tanto compuestos naturales como sintéticos, y se distingue por su perfil farmacodinámico, afinidad por receptores específicos y manifestaciones clínicas.

1) Triptaminas

Las triptaminas comprenden compuestos como la psilocibina, la psilocina y la N,N-dimetiltriptamina (DMT), presentes de forma natural en diversas especies de hongos y plantas. Su principal mecanismo de acción es el agonismo sobre los receptores 5-HT_{2A}, lo cual induce experiencias perceptivas intensas, distorsión sensorial y alteraciones en la percepción del tiempo y del espacio ^[12]. En contextos clínicamente supervisados, han mostrado potencial terapéutico en el manejo de trastornos del estado de ánimo como la depresión y la ansiedad, especialmente

cuando se integran en protocolos de psicoterapia asistida^[13].

2) Ergolinas

Las ergolinas, entre las que destaca el LSD (ácido lisérgico dietilamida), son derivados sintéticos del cornezuelo del centeno. Estas sustancias poseen una alta afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y también interactúan con receptores dopaminérgicos y otros subtipos serotoninérgicos, ampliando su perfil neurofarmacológico^[14]. El LSD se caracteriza por generar fenómenos como sinestesias, alucinaciones visuales complejas y modificaciones profundas de la cognición. En la investigación psiquiátrica, ha sido utilizado para facilitar procesos de introspección y catarsis emocional, contribuyendo al abordaje psicoterapéutico de diversos trastornos^[15].

3) Fenetilaminas

El grupo de las fenetilaminas incluye tanto compuestos naturales, como la mescalina (presente en el *Lophophora williamsii* o cactus peyote), como sustancias sintéticas como el MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina). Si bien su acción principal también involucra la modulación de los receptores serotoninérgicos, estas sustancias favorecen adicionalmente la liberación de dopamina y norepinefrina, generando efectos como euforia, empatía intensificada y una mayor conexión interpersonal.^[16] En particular, el MDMA ha sido ampliamente investigado como coadyuvante en la psicoterapia de pacientes con trastorno por estrés postraumático, mostrando resultados prometedores en estudios clínicos controlados^[17]. Puesto que existe una amplia variedad de alucinógenos, se menciona a los principales en tabla 1.

Tabla 1. Tipos de alucinógenos. Elaboración propia a partir de [11-17].

	Ejemplos	Mecanismo de acción	Efectos característicos
Triptaminas	<i>LSD, psilocibina (hongos), DMT</i>	Agonistas serotoninérgicos (5-HT _{2A})	Distorsión sensorial, alucinaciones visuales, alteración del tiempo
Feniletilaminas	<i>Mescalina (peyote), DOM, 2C-B</i>	Agonistas serotoninérgicos y acción dopaminérgica leve	Alucinaciones, euforia, percepción intensificada
Cannabinoides	<i>THC (marihuana), sintéticos (Spice)</i>	Agonistas del receptor CB1	Euforia, alteración de la percepción y del tiempo
Anticolinérgicos	<i>Escopolamina, atropina, difenhidramina</i>	Bloqueo de receptores muscarínicos (ACh)	Confusión, delirios, alucinaciones realistas, amnesia
Disociativos	<i>Ketamina, fenciclidina (PCP), dextrometorfano</i>	Antagonistas NMDA (glutamato)	Sensación de separación del cuerpo, alucinaciones, anestesia
Delirantes	<i>Beleño, estramonio, mandrágora</i>	Antagonismo colinérgico central	Alucinaciones vívidas, confusión, comportamiento errático

Algunos de los psicodélicos más estudiados actualmente, son:

LSD

El LSD fue sintetizado en 1938 por Albert Hofmann mientras se investigaban derivados uterotónicos del cornezuelo del centeno^[18]. Posteriormente, en la década de 1950 se comercializó como Delysid, utilizándose en hospitales para facilitar procesos psicoterapéuticos orientados a ansiedad, depresión y trastornos relacionados con trauma^[18,19]. Su prohibición en la década de 1960 interrumpió de forma abrupta su estudio clínico^[19].

Mecanismo de acción

El LSD pertenece al grupo de los alucinógenos clásicos y ejerce su principal acción farmacológica como agonista del receptor 5-HT_{2A}^[18]. No obstante, también interactúa con otros receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ y 5-HT₇) y dopaminérgicos (D₁, D₂ y D₄), desencadenando complejas cascadas de señalización intracelular en las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Entre los efectos celulares destacan la modulación de

proteínas clave como β -arrestina y factores de respuesta temprana EGR1/EGR2, implicados en la plasticidad sináptica y la reorganización funcional neuronal^[19].

Dosis y duración

A dosis bajas (5–20 μ g/kg), el LSD disminuye la actividad de las neuronas serotoninérgicas sin alterar significativamente la función dopaminérgica. Sin embargo, a dosis más altas (60–120 μ g/kg), también reduce la actividad de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA), región involucrada en la aparición de síntomas psicóticos como alucinaciones y delirios^[19,20]. Asimismo, se ha evidenciado que el LSD favorece la expresión de factores neurotróficos como factor neurotrófico derivado del cerebro y factor neurotrófico derivado de la glía (BDNF y GDNF respectivamente, por sus siglas en inglés), lo que sugiere un impacto positivo sobre la neurogénesis, el aprendizaje, la memoria y la plasticidad estructural de las neuronas corticales^[21]. El LSD, uno de los alucinógenos más potentes, se administra oralmente y sus efectos comienzan entre 30 y 60 minutos, alcanzando su pico a las 2–4 horas y pueden durar hasta 12 horas. Aunque se elimina del cerebro en unos 20 minutos, su

acción persiste por su afinidad a receptores y la cascada intracelular que activa. Tiene una vida media de 3 horas (rango 2–5) y se elimina por cinética de primer orden^[21].

Potencial adictivo y seguridad

El LSD no induce síndrome de abstinencia, y su perfil de dependencia es bajo. No obstante, el uso repetido genera tolerancia a sus efectos psicoactivos, aunque no a los autonómicos, como midriasis, hipertensión, hiperreflexia y termorregulación alterada^[22].

En contextos clínicos controlados, el LSD puede inducir experiencias positivas (“buen viaje”) caracterizadas por aumento de autoestima, mejora del ánimo, mayor empatía, introspección y satisfacción vital ^[21]. Sin embargo, también puede desencadenar episodios negativos (“mal viaje”), asociados a ansiedad intensa, pánico, distorsión perceptiva, delirio y despersonalización. Uno de los efectos adversos más reportados son los flashbacks, revivencias espontáneas del contenido perceptual del viaje original, sin consumo reciente de la sustancia, frecuentemente desencadenados por estrés o uso de otras drogas ^[18,21].

En cuanto a sus efectos sobre el sistema cardiovascular, puede causar elevación leve de la presión arterial y la frecuencia cardíaca^[18].

Evidencia clínica actual

En años recientes, el LSD ha sido evaluado en ensayos clínicos como tratamiento para diversas condiciones psiquiátricas. En el caso de la ansiedad, varios estudios han evidenciado una disminución sostenida de los niveles ansiosos, sin efectos adversos duraderos^[23,24]. Asimismo, ha mostrado eficacia en pacientes con depresión resistente al tratamiento, particularmente cuando se combina con intervención psicoterapéutica, luego de fallar los tratamientos de primera línea ^[25]. El LSD también ha sido propuesto como herramienta terapéutica en el abordaje del trastorno por estrés postraumático (TEPT), donde parece modular positivamente la respuesta emocional mediante la reducción de la actividad de la amígdala, facilitando la integración cognitiva y emocional de experiencias traumáticas ^[19,26]. Por último, su potencial en el tratamiento del dolor

crónico también ha sido explorado. La evidencia preliminar sugiere que puede inducir analgesia sin comprometer parámetros fisiológicos críticos, lo que refuerza su viabilidad como modulador del dolor en escenarios clínicos específicos^[27].

Psilocibina

Mecanismo de acción

La psilocibina es un alcaloide triptamínico presente en hongos del género *Psilocybe* ^[28]. Tras su consumo, se convierte en psilocina, principal agonista del receptor 5-HT_{2A}, con acción predominante en neuronas piramidales corticales y circuitos glutamatérgicos prefrontales ^[29,30].

Su acción se asocia con mayores niveles de glutamato cortical y liberación dopaminérgica mesolímbica^[31]. Además, favorece neuroplasticidad estructural por activación de BDNF y reorganización de conectividad funcional en regiones como hipocampo, tálamo y corteza prefrontal^[31–33].

Dosis y duración

Una única dosis oral de psilocibina (~25 mg o 0.3–0.6 mg/kg) ha mostrado reducir síntomas depresivos^[31–33]. Tras su ingesta, se convierte en psilocina —su forma activa— mediante desfosforilación enzimática favorecida por el pH gástrico^[32]. Su vida media plasmática es de 108 minutos, con un pico de efecto entre 60 y 90 minutos y una duración aguda de hasta 6 horas. Algunos efectos pueden persistir hasta 21 días ^[31,33].

Evidencia clínica actual

Estudios de neuroimagen funcional muestran que la psilocibina altera la conectividad en regiones vinculadas con la depresión, como el tálamo, cerebelo, hipocampo y ganglios basales ^[33]. En especial, se reduce la hiperconectividad del hipocampo medio, rasgo común en estados depresivos, lo que se asocia con mejoría clínica sostenida. Durante la fase activa de la psilocina, se observa un aumento en la señalización glutamatérgica y el metabolismo de glucosa en la corteza prefrontal, junto con una leve disminución en la actividad de circuitos disfuncionales relacionados con la depresión^[33]. Además de su efectividad en depresión mayor,

la psilocibina ha mostrado beneficios en el tratamiento de adicciones y en el alivio del sufrimiento psicológico en pacientes con enfermedades terminales^[33]. Sus posibles efectos antiinflamatorios sobre el sistema nervioso central también podrían reducir síntomas de ansiedad y migraña, disminuyendo la frecuencia e intensidad de los episodios^[34,35]. Se ha observado que promueve la neuroplasticidad y neurogénesis, especialmente en el hipocampo, mediante la activación del BDNF, un marcador clave en la recuperación emocional^[32]. Aunque sus efectos terapéuticos aún se evalúan, presenta un perfil de seguridad favorable: no se ha relacionado con empeoramiento de síntomas depresivos ni con eventos psicóticos en personas sin antecedentes psiquiátricos graves^[36,37]. No obstante, pueden presentarse efectos adversos como cefalea, mareo y aumento transitorio de la presión arterial^[37].

5-MeO-DMT

Mecanismo de acción

La 5-MeO-DMT es una triptamina natural presente en plantas amazónicas y en secreciones del sapo *Bufo alvarius*^[38-40]. Actúa como agonista no selectivo de 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, produciendo efectos intensos pero breves^[38-40]. Es metabolizada por MAO-A y por CYP2D6, generando bufotenina como metabolito activo^[39].

Dosis y duración

La 5-MeO-DMT puede administrarse por varias vías, con diferentes perfiles farmacocinéticos^[43,44]: Inhalada (6–20 mg): inicio en segundos y duración de 30–45 min. Intranasal/sublingual (~10 mg): duración aproximada de 45–60 min. Intravenosa (< 3 mg): efecto inmediato

Evidencia clínica actual

Estudios recientes han señalado el potencial terapéutico de la 5-MeO-DMT, mostrando mejoras rápidas y sostenidas en salud mental. Una sola inhalación ha generado reducciones significativas en síntomas de depresión, ansiedad y estrés, además de aumentar el bienestar y la satisfacción vital^[41–44]. También se han reportado beneficios en pacientes con TEPT, adicciones y trastorno obsesivo-compulsivo, lo que sugiere su

posible utilidad clínica en trastornos psiquiátricos refractarios^[41–44].

Los efectos subjetivos de la 5-MeO-DMT se asemejan a los de otras triptaminas psicodélicas, incluyendo distorsiones sensoriales, alteraciones temporales, disolución del ego y emociones intensas, como paz y amor universal^[43,44]. Sin embargo, pueden presentarse efectos adversos agudos como ansiedad, confusión, paranoia, náuseas, vómito, temblores y sensaciones físicas incómodas como presión torácica o pérdida de la percepción corporal^[43,44]. En algunos casos, se han reportado efectos subagudos como flashbacks o reactivaciones sensoriales espontáneas — como fosfenos— hasta dos semanas después del uso^[43,44]. Su combinación con inhibidores de MAO potencia efectos, pero aumenta riesgo de toxicidad severa, por lo que su investigación requiere vigilancia estrecha^[44].

Mescalina

Mecanismo de acción.

La mescalina (3,4,5-trimetoxifeniletamina), es el principal alcaloide del cactus peyote (*Lophophora williamsii*), actúa sobre receptores 5-HT_{2A/2C}, con menor afinidad dopaminérgica y adrenérgica^[45].

Es una de las sustancias psicoactivas de uso más antiguo en la humanidad. En rituales indígenas, se ha empleado con fines espirituales y curativos, tanto para inducir estados visionarios como para tratar afecciones físicas. El peyote ha sido usado como etnomedicina para heridas, quemaduras, fiebre, reumatismo, picaduras y mordeduras^[46]. También se le atribuye valor terapéutico en ceremonias para el manejo del síndrome de abstinencia alcohólica y malestares emocionales^[46].

Efectos

Psicológicamente, la mescalina puede causar euforia, alucinaciones y alteraciones en el ánimo y la percepción temporal y sensorial, aunque en casos raros provoca ansiedad intensa, pánico, episodios psicóticos transitorios o disociación^[46]. Fisiológicamente, los efectos adversos más comunes incluyen náuseas, vómito, taquicardia,

sudoración, hipertensión sistólica, midriasis, hiperreflexia, ataxia, parestesias y aumento de la temperatura corporal. También se han reportado alteraciones visuales pasajeras durante el efecto agudo^[46].

La mescalina no produce dependencia física, pero genera tolerancia rápida, requiriendo intervalos prolongados entre dosis para mantener efectos^[46]. Su uso combinado con terapia psicológica se propone como estrategia prometedora para tratar adicciones, especialmente al alcohol, y síntomas depresivos y ansiosos, aunque se necesitan más estudios clínicos para validar su seguridad y eficacia.

Dosis y duración

La mescalina se consume tradicionalmente como polvo de cactus peyote, con dosis estimadas entre 30–150 mg^[45]. En contextos clínicos, se administra como sulfato oral en dosis de 200–400 mg, con efectos que duran 10–12 horas, más prolongados que la 5-MeO-DMT pero con menor potencia que LSD y psilocibina^[45].

Evidencia clínica actual

Aunque su potencia es cerca de treinta veces menor que la psilocibina y su inicio de acción más lento por su limitada penetración en el sistema nervioso central^[45], la mescalina interesa en investigación clínica para tratar trastornos como depresión, ansiedad, TOC, TEPT y adicción al alcohol^[46]. Sus efectos terapéuticos parecen depender del entorno y del estado emocional del paciente durante la administración^[49].

Ketamina

Las terapias tradicionales para la depresión se enfocan en corregir alteraciones monoaminérgicas, pero tienen dos limitaciones: inicio lento (semanas o meses) y eficacia limitada, ya que cerca de un tercio de pacientes desarrolla depresión resistente al tratamiento (TRD)^[47]. Esto ha impulsado la búsqueda de alternativas innovadoras. La ketamina se ha posicionado como una de las terapias más prometedoras en depresión resistente al tratamiento^[47]. Farmacológicamente, la ketamina es una mezcla racémica de (R)- y (S)-enantiómeros, con rápida

distribución en tejidos vascularizados, volumen de distribución alto, vida media corta y eliminación mayormente renal^[47].

Mecanismo de acción

Es un antagonista no competitivo del receptor NMDA, lo que genera un aumento compensatorio de actividad glutamatérgica, facilitando plasticidad y potenciación sináptica rápida^[47-48]. A dosis subanestésicas (0.2–0.5 mg/kg IV), se observan mejorías significativas en escalas depresivas desde las primeras 4 horas y hasta una semana tras su administración^[47-49].

Efectos

El primer ensayo clínico controlado aleatorizado (RCT) fue publicado en el año 2000 por Berman et al^[47]. En este estudio doble ciego, cruzado, se administró ketamina intravenosa a dosis subanestésicas (0.5 mg/kg en 40 minutos) a ocho pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) y a un paciente con trastorno bipolar, todos sin medicación activa. Se observaron efectos antidepresivos significativos a las 4 horas, con un aumento progresivo hasta las 72 horas. La puntuación en la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton disminuyó en promedio 14 ± 10 puntos con ketamina frente a 0 ± 12 puntos con placebo^[47]. Un estudio de replicación con 18 pacientes con MDD resistente mostró efectos similares: el beneficio clínico apareció a los 110 minutos, alcanzó su pico al día siguiente y persistió por hasta una semana^[48]. Posteriormente, un estudio de prueba de concepto evaluó la eficacia de (S)-ketamina intravenosa en dosis de 0.2 y 0.4 mg/kg, reportando efectos antidepresivos rápidos y clínicamente relevantes en pacientes con TRD^[48]. Los autores sugirieron que la dosis más baja podría ofrecer mejor tolerabilidad sin comprometer la eficacia terapéutica, ya que no se observaron diferencias significativas entre ambas dosis en cuanto a mejoría sintomática^[48].

Un estudio piloto abierto más reciente investigó el uso de (R)-ketamina en TRD. En él, siete pacientes recibieron una infusión única de 0.5 mg/kg durante 40 minutos, con una reducción significativa en la puntuación de la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), de 30.7 a 10.4 en 24 horas. Se observó una tasa

de respuesta del 71% al día 1 y del 57% al día 7, con mínimos efectos disociativos y alteraciones hemodinámicas poco relevantes^[49]. No obstante, debido al diseño abierto y el tamaño limitado de la muestra, se requiere replicación en estudios RCT con mayor poder estadístico^[49]. La administración intravenosa de una sola dosis de ketamina puede asociarse a efectos psicotomiméticos (disociación, alucinaciones), simpaticomiméticos (hipertensión, taquicardia) y vestibulares (náuseas, cefalea, mareo, vómito)^[50].

Dosis y duración del efecto

A dosis subanestésicas, la ketamina se administra típicamente entre 0.2–0.5 mg/kg por vía intravenosa, en infusión lenta, lo que induce efectos terapéuticos inmediatos en pacientes con depresión resistente^[47–49]. Los cambios clínicos favorables suelen observarse desde las primeras 2–4 horas posteriores a la aplicación y pueden extenderse hasta 7 días, dependiendo del perfil individual y la respuesta psicoterapéutica asociada^[47–49].

En su formulación intranasal, generalmente en forma de esketamina, el efecto clínico aparece dentro de la primera hora, con duración variable de varios días tras aplicaciones seriadas^[48,49]. En ambos esquemas se recomienda administración supervisada debido a la posibilidad de efectos disociativos transitorios y elevación moderada de presión arterial^[50].

Evidencia clínica actual

Las presentaciones más estudiadas de ketamina incluyen la administración intravenosa de la forma racémica —ya sea como monoterapia o terapia adyuvante— y la esketamina intranasal, combinada con un antidepresivo recién iniciado^[47]. En contextos de uso recreativo o con dosis elevadas, la ketamina puede inducir una condición conocida como “K-hole”, caracterizada por pérdida de la conciencia del entorno y de la propia identidad, acompañada de inmovilidad y disociación profunda^[63].

Asimismo, el uso prolongado o frecuente

Conclusiones:

El creciente cuerpo de evidencia científica respalda el potencial terapéutico de los psicodélicos como herramientas farmacológicas innovadoras en el tratamiento de trastornos psiquiátricos refractarios. Su acción sobre receptores serotoninérgicos y otros sistemas neuroquímicos ha demostrado efectos positivos en la neuroplasticidad, la regulación emocional y la percepción del bienestar. En este contexto, resulta fundamental integrar el estudio de los psicodélicos dentro de la formación en farmacología y educación médica, promoviendo un abordaje crítico, ético y basado en evidencia. Incluir estos conocimientos en los programas académicos no solo amplía el repertorio terapéutico de los futuros profesionales de la salud, sino que también fomenta una comprensión más profunda de las interacciones entre el sistema nervioso, los fármacos y la salud mental.

Contribuciones al trabajo:

Iker Paris Pérez García: Coordinación general del equipo, estructuración del manuscrito, revisión de literatura científica, desarrollo de sección de importancia histórica, elaboración de conclusión, revisión y corrección del borrador final.

María Guadalupe Sofía Prieto Palacios: Estructuración del manuscrito, revisión de literatura científica, redacción del desarrollo, elaboración de conclusión, revisión y corrección del borrador final.

Armando Tovar Ortiz: Desarrollo de la sección sobre LSD, incluyendo su mecanismo de acción, dosificación y aplicaciones clínicas.

Francisco Ángeles Avendaño: Investigación y redacción de la sección sobre la psilocibina, incluyendo la explicación del mecanismo de acción, dosis y duración, así como efectos terapéuticos y aplicaciones clínicas de la psilocibina.

puede generar tolerancia y dependencia, aunque estas preocupaciones son menos relevantes con el esquema de dosis subanestésicas empleado en TRD^[50].

Contribuciones al trabajo:

Samantha Hanael Olaya Huerta: Investigación y redacción de la sección sobre la 5-MeO-DMT, descripción del mecanismo de acción, usos terapéuticos y aplicaciones clínicas.

Jimena Ibarra López: Investigación y redacción de la sección sobre la mescalina, detalle de sus usos tradicionales y etnomédicos, así como su farmacodinámica.

Carlos David Molinero Bahena: Investigación y redacción de la sección sobre la ketamina, descripción de su farmacología, formas de administración y evidencia clínica.

Fátima Odalys Ramírez García: Importancia histórica de los psicodélicos y desarrollo de la clasificación.

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.

Referencias

1. Strickland JC, Johnson MW. Human behavioral pharmacology of psychedelics. In: Li J, editor. *Behavioral Pharmacology of Drug Abuse: Current Status*. Advances in Pharmacology. Vol. 92. Academic Press; 2021. p. 53-97. doi:10.1016/bs.apha.2021.10.003.
2. Gumpfer RH, Jain MK, Kim K, et al. The structural diversity of psychedelic drug actions revealed. *Nat Commun*. 2025;16:2734. doi:10.1038/s41467-025-57956-7.
3. Mediano PAM, Rosas FE, Timmermann C, et al. Effects of external stimulation on psychedelic state neurodynamics. *ACS Chem Neurosci*. 2024;15(3). doi:10.1021/acschemneuro.3c00289.
4. Kishon R, Modlin NL, Cycowicz YM, et al. A rapid narrative review of the clinical evolution of psychedelic treatment in clinical trials. *npj Ment Health Res*. 2024;3:33. doi:10.1038/s44184-024-00068-9.
5. Liblik SA, Rocha da Cunha T, Kummer Liblik CSF, Biscioni DN, Girardi DR. Ética en el uso de psicodélicos: la definición de las drogas ilícitas bajo la óptica de la bioética crítica. *Salud Colect*. 2024;20:e4630. doi:10.18294/sc.2024.4630.
6. Hartogsohn I. Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Sci Policy Law*. 2017;3. doi:10.1177/2050324516683325.
7. Ohwovoriole T. History of psychedelic use [Internet]. Verywell Mind. 2023 [cited 2025 May 1]. Available from: <https://www.verywellmind.com/history-of-psychedelic-use-6745982>
8. Heal DJ, Smith SL, Belouin SJ, Henningfield JE. Psychedelics: threshold of a therapeutic revolution. *Neuropharmacology*. 2023;236:109610. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109610.
9. Cohen IG, Marks M. Psychedelic medicine exceptionalism. *Am J Bioeth*. 2025;25(1):6-15. doi:10.1080/15265161.2025.2434398.
10. Kelmendi B, Kaye AP, Pittenger C, Kwan AC. Psychedelics. *Curr Biol*. 2022;32(2) doi:10.1016/j.cub.2021.12.009.
11. Malaca S, Lo Faro AF, Tamborra A, et al. Toxicology and analysis of psychoactive tryptamines. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23). doi:10.3390/ijms21239279.
12. Li N, He H, Li F, et al. Pharmacological and clinical research progress on tryptamines. *Chin J Pharmacol Toxicol*. 2022;36(5). doi:10.3867/j.issn.1000-3002.2022.05.008.
13. Walker SR, Pullella GA, Piggott MJ, Duggan PJ. Introduction to the chemistry and pharmacology of psychedelic drugs. *Aust J Chem*. 2023;76(5). doi:10.1071/CH23050.
14. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2020;10:943. doi:10.3389/fpsyt.2019.00943.
15. Palamar JJ, Acosta P. A qualitative descriptive analysis of effects of psychedelic phenethylamines and tryptamines. *Hum Psychopharmacol*. 2020;35(1). doi:10.1002/hup.2719.
16. Sexton JD, Nichols CD, Hendricks PS. Population survey data informing therapeutic potential of psychedelics. *Front Psychiatry*. 2020;10:896. doi:10.3389/fpsyt.2019.00896.
17. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry: systematic review. *Front Psychiatry*. 2020;10:943. doi:10.3389/fpsyt.2019.00943.
18. De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, et al. Hallucinogens in mental health. *J Neurosci*. 2021;41(5):891-900. doi:10.1523/JNEUROSCI.1659-20.2020.
19. De Gregorio D, Inserra A, Enns JP, et al. Repeated LSD reverses stress-induced deficits. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(6):1188-98. doi:10.1038/s41386-022-01301-9.
20. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics. *J Psychopharmacol*. 2022;36(3):258-72. doi:10.1177/02698811211069100.
21. Holze F, Gasser P, Müller F, et al. LSD-assisted therapy in anxiety. *Br J Psychiatry*. 2024;225(3):362-70. doi:10.1192/bjp.2024.99.

22. Lewis V, Bonniwell EM, Lanham JK, *et al.* A non-hallucinogenic LSD analog. *Cell Rep.* 2023;42(3):112203. doi:10.1016/j.celrep.2023.112203.
23. Müller F, Liechti ME. Psychedelics for treatment-resistant depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(18):2117-32. doi:10.1080/14656566.2023.2281582.
24. Krediet E, McGhee L, Argento E, *et al.* Potential of psychedelics for PTSD. *Front Psychiatry.* 2020;11:74. doi:10.3389/fpsy.2020.00074.
25. Omidian H, Omidian A. Clinical research on LSD. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(4):499. doi:10.3390/ph18040499.
26. Goel DB, Zilate S. Potential therapeutic effects of psilocybin. *Cureus.* 2022;Oct 12.
27. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, *et al.* Single-dose psilocybin in resistant depression. *J Affect Disord.* 2023;327:120-7.
28. Calder AE, Hasler G. Psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48:104-12.
29. Kalfas M, Taylor RH, Tsapekos D, Young AH. Psychedelics for resistant depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24:2117-32.
30. Mastinu A, Anyanwu M, Carone M, *et al.* Latest advances in psychedelic neuropharmacology. *Int J Mol Sci.* 2023;24.
31. Thompson C, Szabo A. Psychedelics and autoimmune conditions. *Immunol Lett.* 2020;228:45-54.
32. Schindler EAD. Psychedelics in headache and chronic pain. *Neuropharmacology.* 2022;215.
33. Simonsson O, Carlbring P, Carhart-Harris R, *et al.* Psilocybin and risk of worsening symptoms. *Psychiatry Res.* 2023;327.
34. Yerubandi A, Thomas JE, Bhuiya NMMA, *et al.* Acute adverse effects of psilocybin. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e245960.
35. Ermakova AO, Dunbar F, Rucker J, Johnson MW. Review of 5-MeO-DMT. *J Psychopharmacol.* 2022;36(3):273-94.
36. Al-Imam A, Motyka MA, Hoffmann B, *et al.* Infection and DMT literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(6):831.
37. Wojtas A. Psychedelics in pharmacotherapy of mental disorders. *Pharmacol Rep.* 2023;75(6):1313-25.
38. Halman A, Conyers R, Moore C, *et al.* Pharmacogenomics in psychedelic therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117(1):106-15.
39. Holze F, Singh N, Liechti ME, D'Souza DC. Serotonergic psychedelics: comparative review. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2024;9(5):472-89.
40. Reckweg JT, Uthaug MV, Szabo A, *et al.* 5-MeO-DMT clinical pharmacology. *J Neurochem.* 2022;162(1):128-46.
41. Kwaśny A, Wilkowska A, Cubała WJ. Safety of 5-MeO-DMT in humans. *Front Psychiatry.* 2024;15:1477996.
42. Kolaczynska KE, Luethi D, Trachsel D, Hoener MC, Liechti ME. Receptor profile of mescaline analogs. *Front Pharmacol.* 2022;12.
43. Bosch OG, Halm S, Seifritz E. Psychedelics in unipolar and bipolar depression. *Int J Bipolar Disord.* 2022;10.
44. Mastinu A, Anyanwu M, Carone M, *et al.* The bright side of psychedelics. *Int J Mol Sci.* 2023;24.
45. Vamvakopoulou IA, Narine KAD, Campbell I, *et al.* Mescaline: the forgotten psychedelic. *Neuropharmacology.* 2023;222.
46. Ley L, Holze F, Arikci D, *et al.* Comparative acute effects of mescaline vs LSD vs psilocybin. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48(11):1659-67.
47. Jelen LA, Stone JM. Ketamine for depression. *Int Rev Psychiatry.* 2021;33:207-28.
48. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, *et al.* Evidence and implementation of ketamine/esketamine. *Am J Psychiatry.* 2021;178(5):383-99.
49. Johnston JN, Kadriu B, Kraus C, *et al.* Ketamine in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2024;49:23-40.
50. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, *et al.* Intravenous arketamine pilot trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(3):577-82.

Revisando la receta

Parte I: historias clínicas de medicamentos que no actuaron solos.

Israel Quiroga

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.3>. Ciudad de México

Resumen

Las interacciones farmacológicas constituyen una causa frecuente de efectos adversos en la práctica clínica, especialmente cuando no se comprenden los principios que las rigen. Esta revisión narrativa analiza los fundamentos esenciales de farmacodinamia, farmacocinética, y metabolismo enzimático (ADME), ilustrando cómo la afinidad, especificidad, potencia, y el perfil metabólico del fármaco determinan su comportamiento terapéutico y tóxico.

Además, se abordan interacciones menos conocidas, como las relacionadas con alimentos, y se destaca la relevancia clínica de conceptos como mecanismo de acción farmacológico, especificidad y sinergismo farmacológico. Esta primera parte establece el marco teórico indispensable para aplicar el razonamiento farmacológico a la práctica médica segura y efectiva.

Palabras clave:

Farmacología clínica; farmacodinamia; farmacocinética; metabolismo; interacciones medicamentosas; sinergismo.

Abstract

Drug interactions are a common cause of adverse effects in clinical practice, especially when the principles that govern them are not understood. This narrative review analyzes the essential foundations of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and enzyme metabolism (ADME), illustrating how a drug's affinity, specificity, potency, and metabolic profile determine its therapeutic and toxic behavior.

It also addresses lesser-known interactions, such as those related to food, and highlights the clinical relevance of concepts such as pharmacological mechanism of action, specificity, and drug synergism. This first section establishes the essential theoretical framework for applying pharmacological reasoning to safe and effective medical practice.

Keywords:

Clinical pharmacology; pharmacodynamics; pharmacokinetics; metabolism; drug interactions; synergism.

¹ Departamento de ciencias de la vida y de la salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, 13 Poniente No. 1927, Barrio de Santiago, Puebla 72410, México

Introducción general: importancia de la farmacología clínica.

Las interacciones farmacológicas representan una causa frecuente y prevenible de eventos adversos, particularmente en pacientes con polifarmacia, comorbilidades o en contextos de urgencia. Este escrito integra conceptos fundamentales de farmacodinamia, farmacocinética y metabolismo enzimático (ADME y CYP450), con especial énfasis en las interacciones por sinergismo, inhibición o inducción metabólica y efectos fuera del blanco terapéutico. Estos principios se ilustran mediante el análisis de casos clínicos reales recopilados durante un curso de posgrado en farmacología clínica, incluyendo reflexiones de médicos en ejercicio que evidencian cómo este conocimiento transforma la toma de decisiones clínicas.

El artículo concluye con una reflexión sobre la importancia de incorporar el razonamiento farmacológico como herramienta crítica para reducir la iatrogenia, mejorar la seguridad terapéutica y fortalecer la formación médica continua.

La práctica médica cotidiana suele centrarse en resolver los problemas inmediatos de salud del paciente. No obstante, en pacientes con enfermedades complejas o bajo tratamiento concomitante con múltiples fármacos, debe evaluarse no solo la elección del medicamento prescrito, sino también su efecto sobre el organismo y los procesos fisiológicos implicados en su absorción, distribución, metabolismo y eliminación; en otras palabras, atender tanto a la farmacodinámica como a la farmacocinética. Estos conceptos, frecuentemente subestimados o relegados a la teoría, constituyen herramientas clínicas esenciales cuya comprensión puede determinar la diferencia entre la recuperación y complicaciones graves.

Este artículo analiza la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas a partir de experiencias reales compartidas por médicos en ejercicio, quienes redescubrieron el valor clínico de la farmacología a través del análisis de casos

concretos que vivieron con sus propios pacientes. A continuación, se revisan los principios de la farmacodinámica y la farmacocinética, cuya relevancia clínica será ejemplificada con casos clínicos reales.

Farmacología aplicada: casos clínicos que demuestran por qué conocer los mecanismos moleculares salva vidas

Para que un fármaco ejerza su efecto, debe unirse a una proteína⁽¹⁾. Esto se debe a que las proteínas son los verdaderos ejecutores de las funciones vitales dentro de nuestras células y, por extensión, en todo el organismo⁽²⁾. A diferencia de los lípidos y carbohidratos, cuya función puede describirse de manera más limitada, si tuviéramos que resumir qué hacen las proteínas, una afirmación rápida, sencilla y sorprendentemente precisa sería: las proteínas lo hacen todo.

Esto no implica que el cuerpo esté compuesto exclusivamente de proteínas, pero su relevancia resulta indiscutible. Actúan como catalizadores (enzimas), estructuras de soporte y resistencia mecánica (citoesqueleto y matriz extracelular), participan en el movimiento (contracción muscular), la coagulación sanguínea, el transporte de gases y nutrientes, la adhesión celular, la respuesta inmune, la regulación de la expresión genética, el empaquetamiento del ADN, el funcionamiento hormonal, la comunicación celular (receptores) y el transporte a través de membranas⁽³⁾. Una forma útil de entender la enfermedad es considerarla como un trastorno en la función de una o varias proteínas, lo que conduce a la pérdida de la homeostasis⁽⁴⁾.

Como ejemplo de dos enfermedades comunes en nuestra sociedad actual tenemos la hipertensión y la diabetes tipo 2⁽⁵⁾. En ambas, están involucradas proteínas clave en la regulación de la presión arterial o de los niveles de glucosa en sangre. En la diabetes tipo 2, el problema se presenta cuando los receptores celulares dejan de responder adecuadamente a la insulina, una hormona de naturaleza proteica. Tanto la insulina como su receptor son proteínas, y su disfunción contribuye al desequilibrio metabólico característico de la enfermedad⁽⁶⁾. En el caso de la hipertensión, los fármacos actúan al uniéndose a proteínas

específicas, regulando su función: por ejemplo, inhibiendo enzimas que elevan la presión arterial (como el captopril sobre la enzima convertidora de angiotensina, ECA)⁽⁷⁾ o bloqueando receptores celulares (como el telmisartán sobre el receptor AT1)⁽⁸⁾. Estos dos ejemplos sencillos ilustran el concepto de farmacodinámica, es decir, lo que el fármaco le hace al cuerpo. Comprender los mecanismos de acción —especialmente los blancos moleculares de cada fármaco— permite anticipar y prevenir complicaciones clínicas inesperadas.

A continuación, se presentan dos casos reales, compartidos por estudiantes de posgrado, médicos especialistas, donde alimentos aparentemente inofensivos potencian el efecto de antihipertensivos de forma significativa:

El primer caso correspondió a un paciente de 33 años, con antecedentes familiares de hipertensión arterial esencial y enfermedad cardiovascular prematura. Acudió a urgencias con síntomas de mareo, fatiga extrema y debilidad generalizada. Su presión arterial al ingreso fue de 85/55 mmHg, significativamente más baja que su rango habitual. Durante la anamnesis, mencionó que, unas horas antes, había cenado en un restaurante japonés: sopa de miso, edamame, tofuyo, sashimi y té verde. El paciente se encontraba bajo tratamiento con captopril 25 mg cada 12 horas, el cual había tomado con regularidad durante los últimos seis meses sin incidentes previos de hipotensión. El segundo caso fue el de una mujer de mediana edad, también con diagnóstico de hipertensión; a la cual, una amiga le recomendó tomar jugo de apio como parte de un “tratamiento natural”. Al abordar en clase la importancia de educar al paciente sobre interacciones entre alimentos y medicamentos, mis estudiantes —médicos en ejercicio— destacaron algo aún más urgente: la necesidad de educar también a otros médicos sobre estas posibles interacciones.

Ambos alimentos, platillos de la comida japonesa y el jugo de apio, pueden potenciar el efecto de los antihipertensivos, especialmente si se consumen en grandes cantidades o de manera frecuente. En el caso del edamame y tofuyo, contienen péptidos de soya que inhiben la enzima convertidora

de angiotensina (ECA)^(9,10), el mismo blanco terapéutico del captopril. Consumir ambos el mismo día equivale, en términos farmacológicos, a una sobredosis funcional por sinergismo. Por su parte, el jugo de apio contiene ftálicas y apigenina, compuestos con efecto vasodilatador, que también lleva a otra clase de sinergismo amplificando la acción de los medicamentos antihipertensivos⁽¹¹⁾.

Ninguno de los presentes en clase esperaba que estos alimentos comunes pudieran tener efectos clínicamente relevantes —y potencialmente peligrosos— en pacientes con hipertensión. Y es comprensible. No se puede culpar a un médico por no tener presente que la comida japonesa o un jugo vegetal pueden inducir hipotensión severa. Estos casos son poco frecuentes, y ningún ser humano puede almacenar en su memoria todas las posibles combinaciones de interacciones fármaco-alimento. Por ello, existen bases de datos y herramientas computacionales especializadas —como DrugBank, Medscape Drug Interaction Checker, Drugs.com y WebMD Interaction Checker— que permiten consultar de forma rápida y confiable posibles interacciones medicamentosas^(12–15). La práctica clínica segura requiere que el médico conozca los mecanismos de acción de cada fármaco, identificando su blanco terapéutico, su metabolismo y el rango de dosis en el que mantiene un perfil de seguridad adecuado. Sólo con ese conocimiento podrá identificar rápidamente la raíz de una emergencia clínica y resolverla de manera eficiente. Entender la causa es el primer paso para salvar vidas.

El sinergismo farmacológico: aliado o amenaza.

El sinergismo farmacológico puede ser una herramienta poderosa cuando se comprende y aplica correctamente. Un ejemplo clásico es la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico, donde este último inhibe las betalactamasas bacterianas que inactivarían a la amoxicilina, restaurando así su eficacia⁽¹⁶⁾. Otro ejemplo es la asociación de trimetoprima con sulfametoxazol, dos antibióticos que actúan de forma sinérgica al bloquear etapas consecutivas en la biosíntesis del ácido fólico, lo que impide la formación de purinas y, por ende, de ácidos

nucleicos en bacterias sensibles ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo, el desconocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos prescritos puede llevar a sinergismos no deseados, con consecuencias clínicas adversas. El siguiente caso ilustra esta situación:

El caso correspondió a una lactante femenina de 3 meses de edad, con diagnóstico de comunicación interauricular (CIA), en tratamiento ambulatorio con furosemida y espironolactona, ambos a dosis de 0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas. La paciente fue ingresada al servicio de urgencias por un cuadro respiratorio agudo caracterizado por tos productiva, polipnea y tiraje intercostal. En urgencias se estableció tratamiento con nebulizaciones de salbutamol e ipratropio, inicialmente cada 4 horas, luego cada 6, hasta establecerse cada 8 horas. Se mantuvo el tratamiento diurético para su cardiopatía. Durante su estancia en urgencias (prolongada por falta de disponibilidad de camas), la paciente presentó mejoría respiratoria, aunque mantuvo dependiente de oxígeno suplementario. Sin embargo, comenzó a observarse hipoactividad y disminución en el número de evacuaciones. Al ingresar finalmente a piso, se solicitaron estudios de laboratorio de control, los cuales reportan una hipopotasemia severa (2.3 mEq/L). Ante este hallazgo, se inicia aporte intravenoso de potasio y se suspende de inmediato la terapia inhalada con salbutamol e ipratropio.

Este caso refleja un ejemplo de sinergismo farmacológico no deseado: tanto el salbutamol (un agonista β_2 -adrenérgico) como la furosemida favorecen la pérdida de potasio, el primero al inducir el ingreso de potasio a las células ⁽¹⁸⁾, y el segundo por su efecto diurético aumentando simultáneamente la kaliuresis ⁽¹⁹⁾. Al actuar simultáneamente, potencian la depleción de potasio, generando una situación clínica que, si no se reconoce a tiempo, puede tener consecuencias graves como arritmias o debilidad muscular. Cabe señalar que la dosis descrita de salbutamol inhalado para el manejo de hiperkalemia suele ser más alta que la indicada para el tratamiento del broncoespasmo ⁽²⁰⁾. Sin embargo, al tratarse de un paciente pediátrico

con tratamiento crónico con furosemida, se debe considerar la toma previa de electrolitos séricos antes de iniciar broncodilatadores, con el fin de ajustar la dosis del fármaco o, si es necesario, optar por un medicamento alternativo que minimice el riesgo de descompensación electrolítica. Este caso subraya la importancia de conocer los mecanismos de acción y las posibles interacciones de los medicamentos prescritos, especialmente en pacientes vulnerables como los pediátricos o aquellos con comorbilidades.

Especificidad Farmacológica: La Clave para Terapias Eficaces y Seguras.

Los principales blancos terapéuticos de los fármacos suelen ser proteínas como receptores, enzimas y canales iónicos ⁽²¹⁾. No obstante, algunos compuestos actúan por mecanismos inespecíficos, sin requerir una unión proteica específica, como es el caso de los antiácidos (ej. hidróxido de aluminio/magnesio), agentes quelantes de metales o diuréticos osmóticos como el manitol ⁽²²⁻²⁴⁾. Por otro lado, muchos de los fármacos más eficaces y selectivos actúan inhibiendo enzimas específicas, un mecanismo común en el tratamiento de enfermedades infecciosas ⁽²⁵⁾.

La penicilina, por ejemplo, inhibe las transpeptidasas bacterianas esenciales para sintetizar el peptidoglicano de la pared celular, una estructura ausente en humanos, lo que confiere una alta especificidad por el patógeno ⁽²⁶⁾. Un principio similar aplica a los antifúngicos, que se dirigen a enzimas involucradas en la síntesis de ergosterol, un lípido exclusivo de los hongos ⁽²⁷⁾.

Este concepto de especificidad farmacológica —la capacidad de un fármaco para actuar preferentemente sobre su blanco terapéutico— es fundamental para el diseño racional de medicamentos ⁽²⁸⁾.

Una mayor especificidad se correlaciona con un tratamiento más eficaz y seguro, al minimizar las reacciones adversas ⁽²¹⁾.

En el caso de los receptores y canales iónicos, los fármacos pueden actuar como agonistas o antagonistas. Un agonista es una molécula que se

une al receptor y activa su función, imitando a la molécula endógena (como una hormona o neurotransmisor).²¹

Ejemplos ilustrativos de agonistas incluyen a los glucocorticoides (como prednisona o dexametasona), que al unirse a su receptor intracelular modulan la transcripción de genes inflamatorios ⁽²⁹⁾.

Por su parte, los opioides se unen a los receptores μ en el sistema nervioso central, donde inhiben la transmisión del dolor, pero también pueden inducir efectos como sedación, euforia o depresión respiratoria ⁽³⁰⁾.

Conclusiones – Primera parte:

Cada caso clínico presentado en esta sección evidencia que los conocimientos farmacológicos no constituyen meras herramientas conceptuales, sino recursos esenciales para prevenir complicaciones, salvar vidas y tomar decisiones clínicas más precisas. Entender los mecanismos moleculares permite al médico anticipar interacciones, ajustar dosis, evitar efectos adversos y, sobre todo, tratar a sus pacientes con un juicio terapéutico más seguro.

El sinergismo farmacológico puede representar una poderosa estrategia terapéutica o una amenaza clínica inadvertida. Mientras que combinaciones como trimetoprima-sulfametoxazol ejemplifican el uso deliberado del sinergismo para potenciar el efecto antimicrobiano, otros escenarios —como la interacción entre alimentos ricos en inhibidores enzimáticos y fármacos cardiovasculares— muestran que el desconocimiento de este principio puede derivar en toxicidad inesperada.

El juicio clínico requiere conocer no solo qué se prescribe, sino cómo se potencia o bloquea dentro del cuerpo; así, la farmacología deja de ser un saber académico cuando se convierte en una brújula crítica en la práctica médica cotidiana.

Referencias

1. Howard ML, Hill JJ, Galluppi GR, McLean MA. Plasma protein binding in drug discovery and development. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2010;13(2):170-87.
2. Bai Y, Luo Q, Liu J. Protein self-assembly via supramolecular strategies. *Chem Soc Rev*. 2016;45(10):2756-67.
3. Orengo CA, Todd AE, Thornton JM. From protein structure to function. *Curr Opin Struct Biol*. 1999;9(3):374-82.
4. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem*. 2009;78(1):959-91.
5. Morales L, Contreras D, H. A. Hidden Inequities in Diabetes and Hypertension Care in Mexico. *TecScience*. 2025;
6. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(6):528-42.
7. Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1991;17(4):589-92.
8. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001;103(6):904-12.
9. Ramlal A, Nautiyal A, Baweja P, Kumar V, Mehta S, Mahto RK, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides and isoflavonoids from soybean [*Glycine max* (L.) Merr.]. *Front Nutr*. 2022;9(1068388):1-12.
10. Kuba M, Tanaka K, Tawata S, Takeda Y, Yasuda M. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides isolated from tofuyo fermented soybean food. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003;67(6):1278-83.
11. Alobaidi S, Saleh E. Antihypertensive property of celery: A narrative review on current knowledge. *Int J Food Sci*. 2024;1(9792556):1-8.
12. DrugBank. Drug interaction checker [Internet]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>
13. Medscape. Drug interaction checker [Internet]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
14. Drugs.com. Drug interactions checker [Internet]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
15. WebMD. Drug interaction checker [Internet]. Disponible en: <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>
16. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(5):295-306.
17. Fernández-Villa D, Aguilar MR, Rojo L. Folic acid antagonists: antimicrobial and immunomodulating mechanisms and applications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):4996.
18. Johnson M. Molecular mechanisms of β 2-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):18-24.
19. Hung CH, Chu DM, Wang CL, Yang KD. Hypokalemia and salbutamol therapy in asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(1):27-31.
20. Landry Y, Gies JP. Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(1):1-18.
21. Decktor DL, Robinson M, Maton PN, Lanza FL, Gottlieb S. Effects of aluminum/magnesium hydroxide and calcium carbonate on esophageal and gastric pH in subjects with heartburn. *Am J Ther*. 1995;2(8):546-52.
22. Goyer RA, Cherian MG, Jones MM, Reigart JR. Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals. *Environ Health Perspect*. 1995;103(11):1048-52.
23. Bell R, Mandalia R. Diuretics and the kidney. *BJA Educ*. 2022;22(6):216-23.
24. Robertson JG. Mechanistic basis of enzyme-targeted drugs. *Biochemistry*. 2005;44(15):5561-71.
25. Nikolaidis I, Favini-Stabile S, Dessen A. Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. *Protein Sci*. 2014;23(3):243-59.
26. Sant DG, Tupe SG, Ramana CV, Deshpande MV. Fungal cell membrane-promising drug target for antifungal therapy. *J Appl Microbiol*. 2016;121(6):1498-510.
27. Mandal S, Moudgil MN, Mandal SK. Rational drug design. *Eur J Pharmacol*. 2009;625(1):90-100.

28. Clark AR. Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Mol Cell Endocrinol.* 2007;275(1):79-97.
29. Ghelardini C, Mannelli LDC, Bianchi E. The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(3):219.
30. Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med.* 1991;20(2):181-8.

Revisando la receta

Parte II: Aplicaciones clínicas y experiencias reales en farmacología médica.

Israel Quiroga

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.4>. Ciudad de México

Resumen

Esta segunda parte de la revisión analiza las interacciones farmacológicas a partir de casos clínicos reales y experiencias educativas de médicos en ejercicio. Se describen sinergismos no deseados, inhibiciones enzimáticas, inducción metabólica, toxicidad fuera del blanco terapéutico y reacciones adversas asociadas a la velocidad de administración. Además, se integran reflexiones de profesionales que reconocen cómo el conocimiento farmacológico ha transformado su práctica.

El artículo destaca la importancia de aplicar el razonamiento farmacológico en escenarios clínicos diversos, especialmente en pacientes polimedicados o en contextos de urgencia médica.

Palabras clave:

casos clínicos; farmacología clínica; farmacovigilancia; interacciones medicamentosas; prescripción segura; farmacocinética; educación médica.

Abstract

This second part of the review analyzes drug-drug interactions based on real-life clinical cases and the educational experiences of practicing physicians. Unwanted synergisms, enzyme inhibition, metabolic induction, off-target toxicity, and adverse effects due to the speed of administration, such as "red man" syndrome, are described. It also includes reflections from professionals who recognize how pharmacological knowledge has transformed their practice.

The article highlights the importance of applying pharmacological reasoning in diverse clinical scenarios, especially in patients taking multiple medications or in medical emergency settings.

Keywords:

Clinical cases; clinical pharmacology; pharmacovigilance; drug interactions; safe prescribing; ADME; CYP450; medical education.

Departamento de ciencias de la vida y de la salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, 13 Poniente No. 1927, Barrio de Santiago, Puebla 72410, México

*Autor de Correspondencia. israel.quiroga@upaep.mx

Introducción recapitulativa – Parte II

En la primera parte de esta revisión se presentaron los fundamentos conceptuales que rigen la acción de los fármacos en el organismo, incluyendo los principios de farmacodinamia, farmacocinética, metabolismo enzimático y mecanismos de interacción farmacológica. Se abordaron también fenómenos como el sinergismo terapéutico, la especificidad de blanco farmacológico, la potencia relativa, la inducción e inhibición enzimática (particularmente a nivel del sistema CYP450), así como los efectos derivados de la interacción entre medicamentos y alimentos.

Esta segunda parte se enfoca en el análisis de casos clínicos relatados por médicos en ejercicio profesional que ilustran la aplicación práctica de los conceptos previamente abordados, tanto en contextos hospitalarios como ambulatorios. A través de estos escenarios se evidencia cómo la falta de reconocimiento de ciertas interacciones puede comprometer la seguridad del paciente, mientras que una interpretación adecuada del perfil farmacológico contribuye a prevenir errores terapéuticos, optimizar los tratamientos y reducir la iatrogenia.

Además, se incluyen reflexiones de médicos en formación que, tras haber cursado un programa de actualización en farmacología clínica, comparten cómo la integración de estos conocimientos ha transformado su práctica cotidiana. Estos testimonios no solo enriquecen el enfoque clínico del artículo, sino que también destacan la relevancia de integrar la farmacología como una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas.

Agonistas, antagonistas y potencia: claves de la acción farmacológica.

En la primera parte se explicó que un agonista es una sustancia capaz de unirse a un receptor y desencadenar su actividad, simulando el efecto de una molécula endógena, como una hormona o un neurotransmisor ⁽¹⁾.

En contraste, los antagonistas también se unen al receptor, pero sin activarlo; su función es impedir su activación por parte de los agonistas, ya sean endógenos o exógenos². Evitando el uso de los términos “bloquear” e “inhibir”, los cuales se usan según el tipo de blanco farmacológico al que se refieren.

En contraste, los antagonistas también se unen al receptor, pero sin inducir su respuesta; su función es evitar la activación por parte de los agonistas, tanto endógenos como exógenos. Ejemplos importantes son:

1. Flumazenil, empleado para revertir los efectos de las benzodiazepinas en casos de sobredosis ⁽²⁾.
2. Naloxona y naltrexona, utilizadas en el tratamiento de sobredosis por opioides y, en el caso de esta última, también en el tratamiento del alcoholismo ⁽³⁻⁵⁾.

Es importante señalar que, en la mayoría de los casos, la unión entre un fármaco y su blanco farmacológico es transitoria: el fármaco permanece unido el tiempo suficiente para ejercer su efecto, pero eventualmente se disocia ⁽⁶⁾. La afinidad con la que un fármaco interactúa con su blanco molecular determina, en gran medida, la intensidad del efecto biológico. Esta característica se asocia con el concepto de potencia farmacológica, en el cual una mayor potencia implica una menor dosis necesaria para alcanzar el efecto terapéutico deseado ⁽⁷⁾.

A menor dosis, también se disminuye la probabilidad de que el fármaco se una a blancos no deseados, lo que reduce los efectos adversos asociados a su acción sobre sitios no terapéuticos, fenómeno conocido como “toxicidad fuera del blanco terapéutico” ⁽⁸⁾. Por ello, tanto la potencia como la dosis administrada son claves para asegurar un margen de seguridad adecuado. En particular, la potencia relativa sobre el receptor terapéutico primario tiene una mayor relevancia clínica que la potencia absoluta frente a otros receptores secundarios.

Cuando el problema no es el fármaco, sino su blanco equivocado.

Existe un canal de potasio en el corazón denominado Kv11.1, codificado por el gen KCNH2, más conocido como hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) ⁽⁹⁾. Este canal desempeña un papel crucial en la fase de repolarización del potencial de acción cardíaco, es decir, en el “reseteo” eléctrico del miocardio después de cada contracción. Diversos fármacos, incluso aquellos que no fueron diseñados para ello, pueden bloquear de manera inadvertida estos canales. Cuando eso ocurre, el corazón puede entrar en ritmos anormales, algunas de ellas potencialmente mortales ⁽¹⁰⁾. A este tipo de efecto se le conoce como toxicidad fuera del blanco terapéutico: ocurre cuando el fármaco interacciona con un blanco farmacológico no previsto, comprometiendo la seguridad del paciente al afectar una proteína que no era su objetivo principal.

Este fue el caso de una mujer de 35 años que llegó a urgencias, traída por su esposo, quien refería que ella había comenzado a comportarse de forma extraña: agresiva, desorientada y convencida de que tenía el poder de controlar el clima. Coincidentemente, en ese momento el volcán Popocatepetl se encontraba muy activo, y la paciente aseguraba ser la responsable de dicha actividad volcánica. La paciente no tenía antecedentes médicos de importancia, salvo un diagnóstico reciente de depresión por el cual tomaba imipramina, un antidepresivo tricíclico. A su ingreso se reportó frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto y presión arterial de 100/50 mmHg, además de una arritmia en el electrocardiograma. Los estudios de imagen no mostraron alteraciones, pero los laboratorios revelaron una leucocitosis significativa. Ante la sospecha de infección urinaria, se le practicó un examen general de orina que confirmó la presencia de bacterias.

En ese momento se tomaron varias decisiones clínicas: se administró haloperidol vía intravenosa para controlar el episodio psicótico agudo, se prescribió ciprofloxacino como antibiótico y se mantuvo el tratamiento con imipramina, además

de indicar haloperidol vía oral por 7 días. Sin embargo, tres días después la paciente regresó con nuevos y alarmantes síntomas: ansiedad intensa, temblor incontrolable, insomnio, agitación motora constante, erupciones cutáneas, ideación suicida, taquicardia y arritmia. Fue diagnosticada con acatisia, caracterizada por intensa inquietud motora y mental. El equipo de psiquiatría determinó que los síntomas (psicosis, arritmia, acatisia) derivaban de la interacción entre imipramina, haloperidol y ciprofloxacino. Este último inhibe CYP1A2 ^(11,12), aumentando las concentraciones de imipramina; además, imipramina y haloperidol pueden prolongar el intervalo QT al afectar los canales hERG, mientras que el haloperidol potencia la acatisia en presencia de otros psicofármacos ⁽¹³⁾.

El tratamiento fue replanteado por completo: se suspendieron imipramina, haloperidol y ciprofloxacino. Se cambió el antibiótico a ceftriaxona^(11,12), y se instauró el manejo sintomático dirigido a controlar la ansiedad y prevenir nuevos episodios psicóticos. Al día siguiente, la paciente mostró una clara mejoría: frecuencia cardíaca normal, presión arterial dentro de rangos normales, mejora del estado de ánimo y resolución de los síntomas neurológicos. Este caso ilustra que la toxicidad fuera del blanco no siempre es producto de errores de dosificación o de un fármaco “malo”. Con frecuencia se origina por la falta de integración entre especialidades, el desconocimiento de las interacciones farmacológicas, y de la ignorancia de los blancos no deseados que muchos fármacos pueden afectar. Reconocer estos mecanismos es crucial para garantizar la seguridad del paciente.

Dominar el ADMET: Clave para evitar interacciones mortales.

La eficacia de un fármaco requiere que la molécula activa alcance su diana farmacológica, proceso determinado por su capacidad para superar barreras fisiológicas⁽¹⁴⁾. La forma farmacéutica (aerosol, tableta, cápsula, ungüento, etc.) y la vía de administración (oral, cutánea, intramuscular, intravenosa, entre otras) condicionan la eficacia del tratamiento, ya que determinan el perfil concentración-tiempo

en plasma⁽¹⁵⁾. Por ejemplo, la administración intravenosa produce concentraciones plasmáticas máximas inmediatas al ingresar directamente al torrente sanguíneo, mientras que la vía oral presenta una latencia hasta el pico y una biodisponibilidad sistémica frecuentemente reducida (16). Estas diferencias se explican por los procesos farmacocinéticos conocidos como ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación.

En el caso de la administración oral, el fármaco debe atravesar las membranas de los enterocitos en el intestino para alcanzar la circulación sistémica. Las moléculas lipofílicas, al ser solubles en lípidos y poco en agua, atraviesan con facilidad las membranas celulares mediante difusión pasiva; en contraste, las hidrofílicas requieren sistemas de transporte específicos debido a su baja permeabilidad lipídica. En realidad, muchos fármacos enfrentan sistemas de exclusión activa como las bombas de eflujo, siendo la más conocida la glucoproteína-P (P-gp), que limitan su absorción⁽¹⁴⁾. Una vez absorbido, el fármaco puede distribuirse en tejidos, experimentar biotransformación en otras moléculas (metabolismo) o eliminarse, lo que provoca una disminución progresiva de sus niveles plasmáticos ^(15,17).

Una vez que un fármaco ha alcanzado la circulación sistémica, la distribución tisular depende del flujo sanguíneo, la permeabilidad capilar y la unión a proteínas plasmáticas, siendo solo la fracción libre farmacológicamente activa ⁽¹⁸⁾. Una forma de estimar qué tan ampliamente se distribuye un fármaco en el organismo es mediante el volumen aparente de distribución (Vd) ⁽¹⁷⁾. Un Vd elevado (por ejemplo, mayor a 2 L/kg) sugiere que el fármaco se acumula extensamente en los tejidos, especialmente en compartimentos lipofílicos, lo cual puede prolongar la vida media del fármaco y, en algunos casos, incrementar el riesgo de toxicidad ⁽¹⁷⁾.

En el acrónimo ADMET, la “T” alude a la toxicidad, es decir, la capacidad de un compuesto para producir reacciones adversas ⁽¹⁹⁾. En realidad, toda molécula exógena —lo que llamamos un xenobiótico— posee el potencial de ser tóxica

⁽²⁰⁾. El metabolismo, central en la detoxificación de xenobióticos, facilita la excreción mediante la transformación de moléculas lipofílicas en metabolitos hidrofílicos. La primera fase está mediada principalmente por un conjunto de enzimas llamadas citocromo P450 (CYP). Entre estas, CYP3A4 y CYP2C9 destacan por su relevancia clínica, ya que participan en el metabolismo de más del 60 % de los fármacos comercializados^(21,22). La saturación de estas vías, frecuente en polifarmacia, es un mecanismo subyacente a numerosas interacciones farmacológicas graves. Por ello, comprender las rutas metabólicas es crucial para anticipar y prevenir interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas.

Durante la práctica clínica de uno de mis estudiantes, se atendió a un paciente adulto mayor con hipertensión arterial y reemplazo valvular aórtico que ingresó por sangrado de tubo gastrointestinal. Se identificó el uso concomitante de warfarina y trimetoprim-sulfametoxazol como parte del tratamiento de una infección del tracto urinario. Esta combinación produjo un incremento significativo del INR, lo que implica un riesgo elevado de sangrado clínicamente significativo, tal como se evidenció en este caso. La interacción farmacológica se explica porque el antibiótico inhibe el metabolismo hepático de warfarina (CYP2C9) ⁽²³⁾ y desplaza su unión a proteínas plasmáticas, aumentando la fracción libre del fármaco, y con ello su forma activa en circulación. El manejo consistió en suspender el antibiótico, administrar vitamina K y ajustar la dosis de warfarina. Este caso ilustra como antibióticos de uso común pueden generar interacciones clínicamente relevantes en pacientes polimedicados.

En otro caso, un hombre de 19 años con epilepsia controlada mediante levetiracetam presentó convulsiones tras ingerir alcohol y fue hospitalizado. El médico de guardia le administró fenitoína en dosis de impregnación (1400 mg) y de omeprazol IV “por protocolo”; sin considerar que el omeprazol es un inhibidor las enzimas CYP2C19 y CYP2C9 ⁽²⁴⁾ implicadas en el metabolismo de la fenitoína ⁽²⁵⁾. Durante la hospitalización desarrolló hipotensión

arterial, bradicardia asociadas a un bloqueo auriculoventricular (grado no especificado en el registro clínico), ataxia cerebelosa y alteración del estado mental, manifestaciones compatibles con toxicidad por fenitoína. El cuadro se resolvió al suspender ambos fármacos. Este caso ilustra cómo la inhibición enzimática puede potenciar los efectos tóxicos de un medicamento y resalta la necesidad de integrar la farmacología clínica al análisis crítico de la práctica médica.

No solo inhibir, también inducir: el metabolismo como doble filo.

Es importante recordar que la unión de los fármacos a sus blancos terapéuticos, por lo general, es transitoria ⁽⁶⁾. Esto implica que, en cualquier momento, un fármaco puede disociarse y otro ocupar su lugar, especialmente cuando hay muchos fármacos circulando simultáneamente. Esta competencia se rige por simple probabilidad estadística: a mayor cantidad de fármacos en el medio, mayor la probabilidad de desplazamiento, lo que puede aumentar el efecto de alguno de ellos. Por esta razón, tanto la dosis como la vía de administración son factores determinantes para alcanzar la concentración terapéutica, es decir, la cantidad necesaria de fármaco para lograr el efecto deseado sin inducir toxicidad. Cuando este equilibrio se altera —ya sea por metabolismo acelerado, interacciones o mala absorción— se pueden producir fallos terapéuticos, como se muestra en el siguiente caso clínico:

Una paciente de 23 años ingresó al Servicio de Urgencias por astenia, adinamia y sangrado de encías. Los estudios reportaron una pancitopenia severa y una leucocitosis mayor a 200,000 células/ μ L, con el 86% de blastos. Con lo anterior se hizo el diagnóstico de leucemia aguda de novo, y se inició tratamiento con dexametasona a 10 mg/m² vía subcutánea como parte de una ventana esteroidea. A las 36 horas del inicio del tratamiento, la paciente presentó crisis convulsivas, que fueron tratadas inicialmente con diazepam intravenoso, y se instauró mantenimiento con fenitoína intravenosa a 300 mg/día. Sin embargo, al persistir las convulsiones, se aumentó la dosis a 400 mg/día. A pesar del ajuste de dosis, presentó un nuevo episodio, por

lo que se añadió levetiracetam intravenoso a 1000 mg/día, con lo que finalmente se logró el control del estado epiléptico. Paralelamente, se observó una pobre respuesta a la citorreducción leucocitaria con dexametasona, lo cual resultaba inesperado.

Una tomografía computarizada de cráneo realizada a las 96 horas no evidenció alteraciones. Al revisar el caso, se identificó una probable interacción farmacológica: tanto la dexametasona como la fenitoína son inductores enzimáticos del CYP2C9^(26,27), lo que pudo haber acelerado su propio metabolismo y disminuido sus concentraciones plasmáticas. En otras palabras, aunque las dosis administradas eran adecuadas, las concentraciones plasmáticas de fenitoína y dexametasona se mantenían por debajo de la concentración mínima efectiva (CME), debido a la inducción enzimática del CYP2C9. Esto explicaría la persistencia de las crisis convulsivas y la limitada respuesta al tratamiento con esteroides. El cambio a levetiracetam, fármaco que no induce CYP2C9 ⁽²⁸⁾, permitió controlar las crisis y confirmó que la interacción farmacocinética era la causa principal. Tras suspender la fenitoína, se retomó con éxito la ventana esteroidea.

El caso se empleó como herramienta de retroalimentación con médicos en formación, enfatizando la relevancia de identificar interacciones farmacológicas y su impacto clínico. Comprender los procesos farmacocinéticos permite optimizar tratamientos y prevenir reacciones adversas, especialmente en pacientes hospitalizados con tratamientos múltiples. La difusión anónima de estos casos en cursos de farmacología clínica fortalece la formación crítica y segura del personal de salud.

Reacciones adversas y el papel del tiempo de infusión y eliminación de un fármaco: el caso del síndrome de “hombre rojo”.

Las interacciones farmacológicas no dependen únicamente de las propiedades químicas de los medicamentos, sino también de factores clínicos como la velocidad de infusión y el número de fármacos administrados de forma concomitante ⁽²⁹⁾. Un ejemplo ilustrativo es el síndrome de “hombre rojo”, una reacción anafilactoide

relacionada con la administración rápida de vancomicina a velocidad inadecuada⁽³⁰⁾. Un caso particularmente relevante fue reportado en un paciente masculino de 8 años, con diagnóstico de encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), lo que condicionó una estancia hospitalaria prolongada, quien desarrolló dicho síndrome posterior a la administración de vancomicina vía intravenosa como parte del tratamiento para neumonía asociada a ventilación mecánica. Durante su hospitalización, el paciente recibió múltiples fármacos de alta vigilancia, y en cinco ocasiones se reportaron reacciones adversas ante el comité de farmacovigilancia del hospital. El evento más crítico fue la aparición del síndrome de “hombre rojo”, también conocido como “Síndrome del enrojecimiento por vancomicina”, posterior a la infusión rápida. La reacción, caracterizada por eritema facial, prurito y exantema cutáneo, lo que obligó a suspender el tratamiento y modificar las pautas de administración. Este caso subraya la importancia de conocer no solo las interacciones farmacodinámicas entre principios activos, sino también las variables clínicas que pueden afectar la respuesta farmacológica, como la vía y velocidad de administración. La participación activa del comité de farmacovigilancia permitió corregir la práctica y reforzar las medidas de prevención en pacientes con múltiples fármacos de riesgo.

Reflexiones finales: la farmacología como herramienta crítica y humanista.

La enseñanza de la farmacología clínica en el contexto de un curso para profesionales en ejercicio no solo se traduce en la adquisición de conceptos o habilidades técnicas. Se convierte en un punto de inflexión: una toma de conciencia sobre la magnitud del impacto que cada decisión terapéutica puede tener en la vida de un paciente. Así lo expresaron quienes cursaron esta experiencia formativa, al destacar cómo esta disciplina dejó de ser una teoría abstracta para transformarse en una herramienta cotidiana, aplicada tanto en decisiones urgentes como en el seguimiento domiciliario de enfermedades crónicas.

Uno de los aprendizajes reiterativos fue la necesidad de anticipar y prevenir interacciones farmacológicas, ajustando tratamientos con lógica clínica y respaldo científico, para reducir los riesgos y optimizar resultados. Comprender a fondo los principios de ADMET, los mecanismos de inhibición enzimática, y las interacciones con alimentos y otros fármacos permitió a muchos participantes replantear su forma de prescribir. Como señalaron algunos de ellos, el conocimiento adquirido los motiva ahora a verificar incluso las interacciones más sutiles, a prestar mayor atención a las condiciones fisiopatológicas del paciente (como daño renal o hepático), y a buscar siempre la opción terapéutica más segura.

Asimismo, se destacó el valor del pensamiento crítico y el acceso a fuentes de información confiables como pilares para una práctica clínica más consciente. Algunos médicos reconocieron que antes no daban importancia suficiente al sistema de farmacovigilancia disponible en sus hospitales, pero hoy comprenden que reportar una reacción adversa puede representar la diferencia entre preservar la seguridad del paciente o incurrir en una iatrogenia prevenible.

Finalmente, esta experiencia despertó un renovado interés por la investigación, la búsqueda de evidencia y la integración de la farmacología con otras áreas del conocimiento médico. Para muchos, esta asignatura dejó de ser solo una herramienta de consulta, para convertirse en una brújula ética que orienta su práctica diaria. Tal como lo expresó una de las participantes: “Ahora siento que es una enmienda con lo que he aprendido en el curso: aportar conocimientos y aptitudes para optimizar el tratamiento farmacológico de nuestros pacientes... y seguir concientizando al recurso en salud que formamos de la importancia de esta materia.”

Agradecimientos: A manera de dedicatoria:

Este trabajo está dedicado a quienes, con preguntas, dudas, reflexiones y casos reales, hicieron de este curso una experiencia profundamente humana: mis estudiantes médicos en formación continua.

Gracias por su compromiso, por compartir con generosidad los retos de su práctica clínica, y por recordar —con cada intervención, cada caso, cada reflexión escrita— que la farmacología no es solo ciencia, sino también cuidado, juicio ético y responsabilidad hacia la vida del otro.

Cada interacción discutida, cada efecto adverso analizado, cada decisión revisada en clase, fue también una oportunidad para aprender juntos que detrás de cada medicamento hay, una historia, una persona, una posibilidad de sanar... o de prevenir el daño.

A ustedes, que han hecho de este curso una experiencia viva y transformadora, mi más sincero reconocimiento.

Referencias

- Landry Y, Gies JP. Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(1):1-18.
- Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med*. 1991;20(2):181-8.
- van Dorp EL, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):125-32.
- Sinclair JD. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(1):2-10.
- Opheim A. Treatment with extended-release naltrexone: Risk of relapse to addictive substances and need of treatment duration in opioid dependent patients. Bergen: University of Bergen; 2025.
- Ohlson S. Designing transient binding drugs: a new concept for drug discovery. *Drug Discov Today*. 2008;13(9):433-9.
- Di L, Kerns EH. Drug-like properties: concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization. Academic press; 2015.
- Lin A, Giuliano CJ, Palladino A, John KM, Abramowicz C, Yuan ML, et al. Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. *Sci Transl Med*. 2019;11(509):eaaw8.
- Sanguinetti MC. Kv11. 1 (hERG1) Channels and Cardiac Arrhythmia. En: *Heart Rate and Rhythm: Molecular Basis, Pharmacological Modulation and Clinical Implications*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 255-74.
- Recanatini M, Poluzzi E, Masetti M, Cavalli A, De Ponti F. QT prolongation through hERG K⁺ channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development. *Med Res Rev*. 2005;25(2):133-66.
- Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Bayl Univ Med Cent Proc*. 2000;13(4):421-3.
- Ayano G. Psychotropic medications metabolized by cytochromes P450 (CYP1A2) enzyme and relevant drug interactions: Review of articles. *Austin J Pharmacol Ther*. 2016;4(2):1085.
- Tiwari P, Panik R, Bhattacharya A, Ahirwar D, Chandy A. Evidences of possible side effects of neuroleptic drugs: A systematic review. *Asian Pac J Reprod*. 2012;1(4):330-6.
- Wanat K. Biological barriers, and the influence of protein binding on the passage of drugs across them. *Mol Biol Rep*. 2020;47(4):3221-31.
- Benet LZ. Effect of route of administration and distribution on drug action. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1978;6:559-85.
- Cashman J. Routes of administration. En: *Clinical pain management: Acute Pain*. London: Taylor Francis Group; 2008. p. 201-16.
- Benet LZ, Kroetz D, Sheiner L, Hardman J, Limbird L. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. En: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 1996. p. e27.
- M. PJ, Leggas M. Chapter 7 - Drug Distribution. En: *Pharmacology*. Academic Press; 2009. p. 113-29.
- Priyadarshane M, Mahto U, Das S. Mechanism of toxicity and adverse health effects of environmental pollutants. En: *Microbial biodegradation and bioremediation*. Elsevier; 2022. p. 33-53.
- Burcham PC. An introduction to toxicology. London: Springer; 2014.
- Guengerich FP. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J*. 2006;8(1):E101-11.
- Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2007;21(1):70-83.
- Wen X, Wang JS, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(6):631-5.

24. Shirasaka Y, Sager JE, Lutz JD, Davis C, Isoherranen N. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by omeprazole metabolites and their contribution to drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(7):1414-24.
25. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(8):1269-79.
26. Gerbal-Chaloin S, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Daujat M, Waechter F, Fabre JM, et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(3):242-51.
27. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit.* 2004;26(5):534-40.
28. Nicolas JM, Collart P, Gerin B, Mather G, Trager W, Levy R, et al. In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Dispos.* 1999;27(2):250-4.
29. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ. Drug metabolism and drug interactions: application and clinical value of in vitro models. *Curr Drug Metab.* 2003;4(5):423-59.
30. Levy M, Koren G, Dupuis L, Read SE. Vancomycin-induced red man syndrome. *Pediatrics.* 1990;86(4):572-80.

Bisfenol A como modulador estrogénico de los endotipos del asma

Jorge Reyes-García, Luis M. Montaña, Mariana Segovia-Mendoza, Yessica E. Hernández-Murillo, Carlos J. López, Josué M. Castillo-Altamirano, Samuel A. Sánchez-González, Cassandra V. Gutiérrez-Escalera, Abril Carbajal-García*.

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.5>. Ciudad de México

Resumen

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias con endotipos T2-alto y T2-bajo. En T2-alto predomina la respuesta de linfocitos T cooperadores tipo 2 y la eosinofilia, mientras que en T2-bajo participan los linfocitos T cooperadores tipo 1 y 17, así como los neutrófilos. Dada la exposición poblacional al bisfenol A (BPA), un xenoestrógeno ubicuo, esta revisión describe su relación con la fisiopatología asmática. Se realizó una búsqueda en PubMed con una pregunta tipo PECO (Population, Exposure, Control, Outcome), incluyendo estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* con esquemas de exposición a BPA y sus efectos a nivel respiratorio, evaluando variaciones en los niveles de citocinas, eosinofilia, neutrofilia, hiperreactividad, etc. La evidencia indica que el BPA, de manera análoga al 17 β -estradiol (E2), modula los endotipos del asma. En T2-alto, el BPA activa células dendríticas y favorece la diferenciación de linfocitos Th2 con aumentos de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13), inmunoglobulina E y eosinofilia. Asimismo, en mastocitos potencia la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandina D2. En macrófagos, eleva la producción de citocinas proinflamatorias. En el endotipo T2-bajo, el BPA favorece la diferenciación de linfocitos Th17 y la neutrofilia. Estos efectos se observan incluso a dosis bajas y durante diferentes etapas de la vida (prenatal/postnatal) en modelos animales y células humanas. En consecuencia, reducir la exposición y evaluar críticamente los sustitutos del BPA son prioridades para la salud humana. En conclusión, el BPA actúa como un agente estrogénico que agrava la inflamación de la vía respiratoria en el asma.

Palabras clave:

Bisfenol A, xenoestrógenos, asma, inflamación de la vía respiratoria, endotipos T2-alto y T2-bajo.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways with T2-high and T2-low endotypes. Given population-wide exposure to bisphenol A (BPA), a ubiquitous xenoestrogen, this review synthesizes its relationship to asthma pathophysiology. We searched in PubMed using a PECO (Population, Exposure, Control, Outcome) question, including experimental *in vivo* and *in vitro* studies with explicit BPA exposure and respiratory outcomes, such as changes in cytokine levels, eosinophilia, neutrophilia, and airway hyperresponsiveness, etc. The evidence indicates that, similar to 17 β -estradiol (E2), BPA influences asthma endotypes. In the T2-high endotype, BPA activates dendritic cells and promotes Th2 differentiation, resulting in increased levels of interleukins (IL-4, IL-5, IL-13), immunoglobulin E, and eosinophilia. Additionally, it enhances the release of histamine, leukotrienes, and prostaglandin D2 from mast cells. In macrophages, BPA boosts pro-inflammatory cytokine production. In the T2-low endotype, BPA encourages Th17 differentiation and neutrophilia. These effects occur even at low doses and across various life stages (prenatal/postnatal) in animal models and human cells. Therefore, reducing exposure and critically evaluating BPA substitutes are priorities for human health. In conclusion, BPA acts as an estrogenic agent, exacerbating airway inflammation in asthma.

Keywords:

Bisphenol A, xenoestrogens, asthma, airway inflammation, T2-high and T2-low endotypes.

Introducción

El asma es una enfermedad de las vías respiratorias caracterizada por inflamación persistente, hiperreactividad bronquial y obstrucción reversible del flujo aéreo. Su fisiopatología es multifactorial y refleja la interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales, lo que conduce a la existencia de dos endotipos inflamatorios (T2-alto y T2-bajo), con distintas implicaciones clínicas. Entre los determinantes ambientales destacan los xenoestrógenos (disruptores endocrinos que imitan la acción de los estrógenos y alteran la señalización hormonal). En particular, el bisfenol A (BPA) se ha asociado con el desarrollo de asma y la inflamación alérgica de las vías respiratorias^(1, 2).

El asma presenta dimorfismo sexual ya que es más frecuente en varones durante la infancia, pero tras la pubertad predomina en mujeres, lo que sugiere un papel modulador de las hormonas sexuales. Por un lado, la testosterona ejerce efectos antiinflamatorios, reduce la hiperreactividad bronquial y promueve la broncodilatación⁽³⁾. Los estrógenos pueden, según el contexto, potenciar la inflamación y la reactividad de la vía aérea o ejercer acciones antiinflamatorias⁽⁴⁾. Esta revisión sintetiza la evidencia que vincula la exposición a BPA con la fisiopatología del asma, enfatizando sus efectos estrogénicos sobre las células inmunes y las vías respiratorias.

Metodología

Para explicar los efectos del BPA en el asma se formuló una pregunta PECO (Population, Exposure, Control, Outcome) para revisión bibliográfica: ¿La exposición al bisfenol A (BPA) aumenta la inflamación de las vías respiratorias en modelos de asma? Población: modelos experimentales de asma (*in vivo* en roedores o *in vitro* en células dendríticas, eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos, mastocitos, macrófagos y neutrófilos); Exposición: BPA (cualquier dosis, vía y duración); Comparador: vehículo/ ausencia de BPA; Resultados: marcadores de inflamación de la vía aérea (p. ej., IL-4, IL-5, IL-13,

IL-17A), eosinofilia y neutrofilia. Se efectuó una búsqueda en PubMed (última actualización: 12 de septiembre de 2025), con términos Medical Subject Headings (MeSH) y de texto libre combinados con operadores booleanos (AND/OR). Para los resultados del presente artículo, se incluyeron estudios originales experimentales en modelos de asma con exposición a BPA y reporte de al menos un resultado inflamatorio en la vía respiratoria. Además, se consideraron revisiones sistemáticas. Se seleccionaron únicamente estudios que declararon la aprobación por parte de comités institucionales de ética y el cumplimiento de las normas y directrices internacionales de bienestar animal. Por otra parte, se excluyeron estudios sin modelo de asma, con exposiciones a mezclas de disruptores endocrinos sin cuantificación independiente de BPA, así como editoriales, cartas, resúmenes sin texto completo y trabajos que no reportaron la aprobación por un comité institucional de ética para el uso y cuidado de animales.

Estrógenos y Bisfenol A

Los estrógenos endógenos son esteroides derivados del colesterol que regulan el eje hipotálamo–hipófisis–gónadas y ejercen efectos sobre tejidos reproductivos y no reproductivos. En humanos, el principal estrógeno es el 17 β -estradiol (E2), mientras que la estrona (E1) y el estriol (E3) se producen en menor grado, dependiendo de la etapa de la vida. La síntesis de E2 ocurre principalmente en el ovario mediante un modelo bicelular. La hormona luteinizante producida en la hipófisis estimula a las células de la teca para producir andrógenos (androstenediona y testosterona), los cuales son convertidos en estrógenos en las células de la granulosa mediante la enzima aromatasa⁽⁵⁾. Además de los ovarios, los estrógenos también se sintetizan en menor medida en las glándulas suprarrenales, en el tejido adiposo y en la placenta. Las concentraciones séricas de E2 fluctúan según el sexo, la edad y el ciclo menstrual. En mujeres en edad reproductiva, los niveles de E2 oscilan entre 80 y 800 pM, estos se elevan hasta el rango nanomolar en el embarazo (1-150 nM) y descienden entre 40 y 120 pM tras la menopausia⁽⁶⁾. En varones, se sintetizan cantidades mínimas de estrógenos

en las gónadas, particularmente en las células de Leydig, de Sertoli y en los espermatoцитos maduros. En relación con el asma, el efecto de los estrógenos ha sido ampliamente estudiado debido a sus resultados contradictorios. Se han descrito tanto acciones que favorecen la hiperreactividad e inflamación respiratoria como efectos antiinflamatorios y broncodilatadores a nivel del músculo liso traqueobronquial (MLTB) ⁽⁴⁾.

En los últimos años, el análisis de compuestos químicos exógenos con actividad estrogénica ha cobrado importancia significativa en el estudio del asma. Entre estos, el BPA se distingue por su amplia dispersión ambiental y su capacidad para interactuar con receptores de estrógenos, modulando diversas funciones endocrinas⁽⁷⁾. Originalmente desarrollado como un estrógeno sintético en la década de los años cincuenta, el BPA se utiliza en la fabricación de policarbonatos y resinas epóxicas; además, se incorpora a diversos dispositivos médicos y materiales dentales⁽⁸⁾. Por su uso extendido en artículos cotidianos, la población de todas las edades está expuesta de forma continua al BPA, que se emplea en una amplia gama de productos, como botellas reutilizables y biberones, debido a su alta resistencia mecánica, estabilidad térmica y transparencia estructural. Asimismo, se encuentra en recipientes plásticos, recubrimientos internos de latas y envases metálicos, así como en papel térmico empleado en tickets de compra y etiquetas adhesivas. El BPA puede liberarse de estas matrices debido a factores como el calor, la acidez, el contenido graso o la degradación del material, favoreciendo su entrada al organismo. Las principales vías de exposición son oral, dérmica e inhalatoria. La ingesta promedio de

BPA en la población adulta varía entre 30 y 60 ng/kg/día⁽⁹⁾. Tras su absorción, el BPA se conjuga con ácido glucurónico en el hígado y se elimina por la orina.

El uso generalizado de BPA en artículos de uso cotidiano genera inquietudes respecto a sus posibles efectos acumulativos a largo plazo, dadas las crecientes evidencias sobre efectos adversos. Diversas autoridades regulatorias han establecido límites para una ingesta diaria tolerable (TDI, por sus siglas en inglés) con el objetivo de proteger a la población. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria redujo la TDI de 4 µg/kg/día (2015) a 0.2 ng/kg/día (2023) tras nueva evidencia de toxicidad inmunológica y reproductiva a dosis muy bajas, mientras que la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos mantiene una TDI de 50 µg/kg/día^(10, 11). En México, hasta el momento, no se han implementado regulaciones oficiales específicas sobre restricciones o etiquetado del BPA en productos de consumo. Ante las señales de riesgo, se han incorporado análogos del BPA (bisfenol AF, bisfenol F, bisfenol S, bisfenol B). Sin embargo, se requieren estudios adicionales para evaluar su seguridad y verificar que no induzcan inmunotoxicidad.

Bisfenol A y señalización estrogénica

El BPA posee dos anillos fenólicos unidos por un grupo isopropílico, lo que le confiere propiedades lipofílicas y la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con proteínas receptoras. Aunque el BPA carece de una estructura esteroidea, puede unirse al dominio de unión al ligando de los receptores estrogénicos mediante interacciones de hidrógeno y fuerzas hidrofóbicas a través de sus grupos metilo, imitando parcialmente al E2 (Figura 1)⁽¹²⁾.

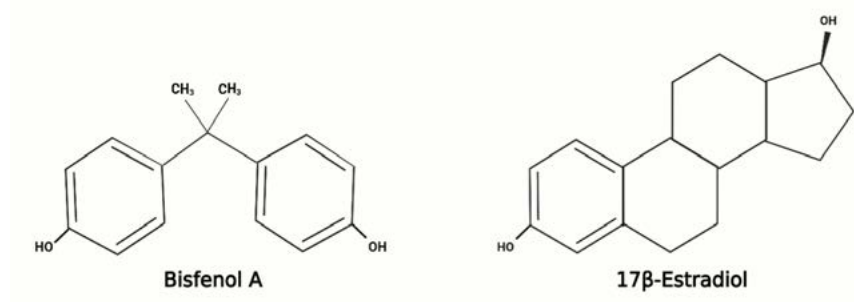


Figura 1. Estructura química del bisfenol A y del 17β-estradiol.

El E2 y los compuestos con actividad estrogénica actúan mediante vías genómicas y no genómicas. En las vías genómicas, los receptores estrogénicos alfa (RE α) y beta (RE β) actúan como factores de transcripción. Después de la unión al ligando, estos se dimerizan, translocan al núcleo y se unen a elementos de respuesta a estrógenos (ERE), con efectos que emergen en horas o días ⁽¹³⁾. Los efectos no genómicos ocurren en segundos o minutos e involucran principalmente procesos de fosforilación, como los mediados por el receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER, también denominado GPR30). Este receptor eleva los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), favorece la movilización de Ca²⁺ y promueve la activación de cascadas de quinasas (MAPK, ERK1/2, PI3K, AKT) ⁽¹⁴⁾. El BPA actúa como agonista de los RE α , los RE β y los GPER, por lo que puede modular tanto la transcripción génica como las cascadas de señalización (Figura 2) ⁽¹⁵⁾. Asimismo, el BPA presenta baja afinidad por ambos receptores estrogénicos en comparación con el E2 y puede mostrar preferencia relativa por el RE β frente al RE α según el contexto experimental.

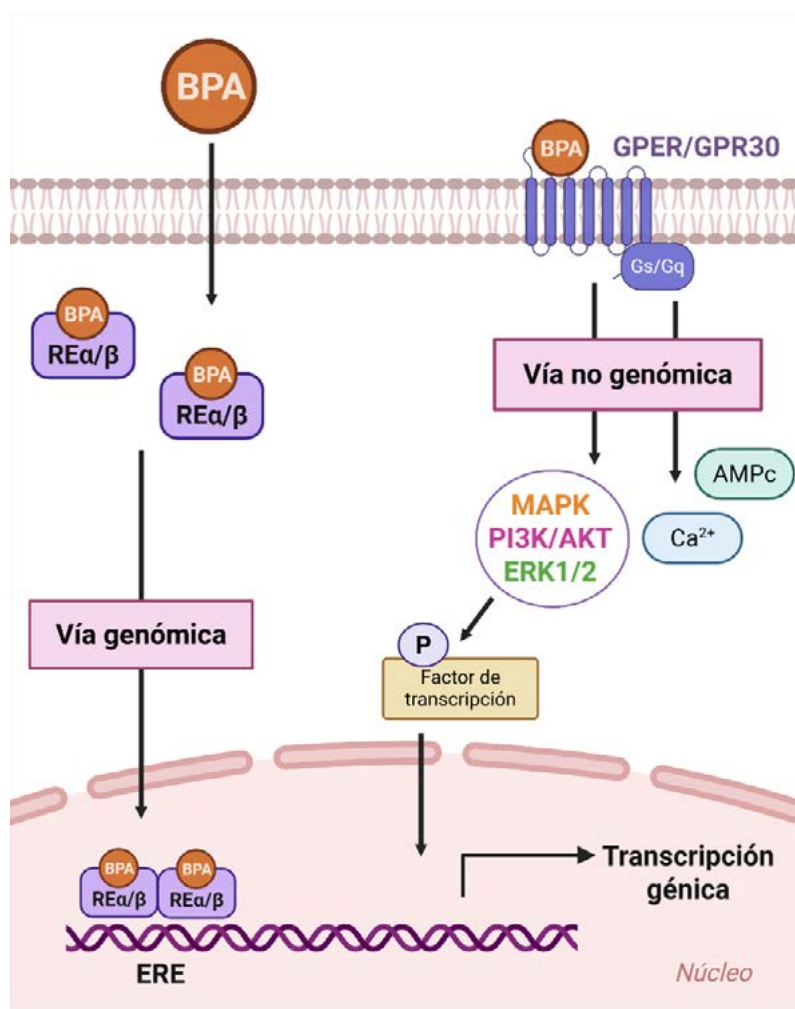


Figura 2. El bisfenol A (BPA) actúa mediante vías estrogénicas genómicas y no genómicas. RE α /RE β : receptores estrogénicos alfa y beta; ERE: elementos de respuesta estrogénica; GPER/GPR30: receptor de estrógeno acoplado a proteína G; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; MAPK: quinasas activadas por mitógenos; ERK1/2: quinasas reguladas por señales extracelulares 1/2; PI3K: fosfoinosítido 3-quinasas; AKT: proteína quinasa B.

Estrógenos y bisfenol A en la inmunopatogénesis del asma

Las hormonas sexuales, en particular la testosterona y el E2, influyen de manera significativa en la biología de las vías respiratorias y contribuyen al dimorfismo del asma (mayor en varones durante la infancia y en mujeres en la edad adulta) ⁽⁶⁾. La influencia de los estrógenos en el asma es compleja, dado que presentan efectos duales sobre la respuesta inmunitaria que dependen del contexto hormonal, la concentración y la célula diana. La fisiopatología del asma se define por una respuesta inflamatoria crónica que integra la inmunidad innata y adaptativa. El endotipo T2-alto, clínicamente predominante, se distingue por una polarización de linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) y eosinofilia. En contraste, el T2-bajo evidencia un predominio de linfocitos T cooperadores tipo 1 y 17 (Th1, Th17, respectivamente) y de neutrófilos ⁽¹⁶⁾. El BPA ejerce efectos sobre los mediadores químicos implicados en cada endotipo, abarcando desde el T2-alto eosinofílico hasta el T2-bajo neutrofílico ^(17, 18).

Implicaciones del Bisfenol A en el endotipo T2-alto

En el asma, la exposición a alérgenos evoca típicamente una inflamación eosinofílica mediada por linfocitos Th2. Las células dendríticas (CDs) inician la cascada alérgica al procesar antígenos, presentarlos a linfocitos T no diferenciados y favorecer la diferenciación de linfocitos T específicos (Th2) ⁽¹⁹⁾. En este contexto, la exposición crónica de E2 en CDs humanas (0.1 μ M, por 24 horas) incrementó la producción de la quimiocina CCL1 y de la interleucina (IL)-10, asociadas con el reclutamiento y diferenciación de los linfocitos Th2, respectivamente ⁽²⁰⁾. Además, se ha reportado que la exposición a E2 (1 nM) durante 9 días favorece la diferenciación de las CDs ⁽²¹⁾. De forma análoga, en CDs derivadas de médula ósea de ratón, el BPA (125 μ M, 48 horas) mostró un perfil sensibilizante moderado, al aumentar la activación de las CDs y la secreción de quimiocinas implicadas en la migración de linfocitos T cuantificadas mediante citometría de flujo ⁽²²⁾. Asimismo, se ha documentado que el BPA (0.1 mM, 24 horas) fomenta la polarización

de los linfocitos T hacia un perfil Th2 cuando las CDs produjeron una mayor cantidad de CCL1 e IL-10 ⁽²³⁾.

En el endotipo T2-alto del asma, los linfocitos Th2 sostienen la respuesta inflamatoria mediante la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13. Como se mencionó anteriormente, el E2 puede propiciar el reclutamiento de los linfocitos Th2 ⁽²⁰⁾. También, la exposición de esta hormona durante 16 horas (1 nM) en linfocitos T CD4+ incrementó la secreción de IL-4, una citocina que impulsa la producción de inmunoglobulina E (IgE) en las células plasmáticas; la IL-4 se cuantificó mediante la técnica de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) ⁽²⁴⁾. En un modelo murino de asma, el tratamiento con E2 (0.5 mg/kg) durante 14 días estimuló la movilización de eosinófilos hacia la luz bronquial, evidenciada por el recuento de estas células en el lavado broncoalveolar (LBA) ⁽²⁵⁾. Asimismo, en dicho estudio, la exposición a E2 se asoció con daño de la pared bronquial y con una reducción del flujo aéreo medido mediante un transductor de volumen respiratorio. Con respecto al BPA, la administración de dosis bajas (0.0625, 1.25 y 25 pM durante 6 semanas) aumentó la infiltración linfocitaria y la expresión pulmonar de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33 en un modelo murino de asma ⁽¹⁾. En conjunto, estos cambios promoverían una mayor síntesis de IgE mediada por la IL-4, una hipersecreción de moco inducida por la IL-13, así como eosinofilia dependiente de la IL-5. Además, la IL-33 puede potenciar la producción de estas citocinas por las células Th2 ⁽²⁶⁾. Adicionalmente, se ha corroborado que la exposición crónica (14 días) a este xenoestrógeno (500 μ g/kg/día) en ratones provoca eosinofilia evaluada mediante citometría de flujo e involucra la activación del GPER ⁽²⁷⁾. En un modelo murino asmático, la administración oral de BPA (1 mg, 4 dosis semanales durante 3 semanas) potenció el reclutamiento de eosinófilos en los alvéolos y la submucosa de la vía respiratoria, acompañado de hiperplasia de células caliciformes y un incremento de la IL-5, consistente con una respuesta Th2 exacerbada ⁽¹⁷⁾.

En el asma, la IgE producida por las células plasmáticas facilita la degranulación de mastocitos. En este sentido, se ha observado que niveles elevados de E2 se asocian con concentraciones plasmáticas significativamente mayores de IgE en ratones ⁽²⁸⁾. Además, el E2 favorece la degranulación de mastocitos inducida por IgE ⁽²⁹⁾. En relación con el BPA, en un estudio se administraron 10 µg/mL a ratones hembra desde una semana antes de la gestación y durante el período gestacional y de lactancia. Posteriormente, en las crías sensibilizadas con ovoalbúmina (OVA), la exposición materna al BPA se vinculó con aumentos de IgE medida por ELISA y eosinofilia en las vías respiratorias ⁽³⁰⁾. Otro grupo de investigadores demostró en este mismo modelo que la exposición crónica al BPA (6 semanas) en rango picomolar se relacionó con mayores concentraciones de IgE específica anti-OVA en ratones sensibilizados, en comparación con los expuestos solo a OVA ⁽¹⁾. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la exposición al BPA a lo largo del curso de la vida (prenatal y posnatal) se asocia con incrementos de IgE y mayor inflamación tipo 2 en la vía aérea. De manera interesante, se ha descrito que varios análogos del BPA, como el bisfenol S (BPS) y el bisfenol F (BPF), presentan menor citotoxicidad en células B (precursoras de las células plasmáticas) que el BPA, lo que justifica evaluar su uso como alternativas en la manufactura ⁽³¹⁾. La exposición al BPA durante 30 minutos, a concentraciones de 1, 10 y 100 nM, desencadenó la liberación de histamina de mastocitos, de manera similar a lo observado con E2, específicamente en las concentraciones de 10 y 100 nM ⁽³²⁾. Asimismo, la administración de 50 mg de BPA/kg de alimento incrementó la producción de leucotrienos y de prostaglandina D₂ en mastocitos derivados de médula ósea obtenidos de ratones adultos expuestos perinatalmente al xenoestrógeno ⁽³³⁾. Estos mediadores activan sus propios receptores en el MLTB, provocando broncoconstricción.

En el asma, los macrófagos actúan como orquestadores del endotipo T2-alto al activar y reclutar linfocitos Th2. En pacientes asmáticos, existe un incremento de macrófagos M2 en el LBA en comparación con individuos sanos ⁽³⁴⁾. Particularmente, el subtipo M2a secreta IL-13

y quimiocinas que activan a los linfocitos Th2 y estimulan la infiltración eosinofílica. Por otro lado, los macrófagos M2c se caracterizan por una mayor producción de IL-10, una citocina de propiedades antiinflamatorias, contribuyendo así a la resolución del proceso inflamatorio ⁽³⁵⁾. Con respecto a los estrógenos, el E2 a concentraciones nanomolares induce la expresión de los macrófagos M2 inducidos por IL-4 en ratón ⁽³⁶⁾. En un modelo murino asmático, el BPA (9 µg/kg/día, durante 6 semanas) elevó los macrófagos totales en el LBA, causando inflamación pulmonar e hiperreactividad de las vías aéreas ⁽³⁷⁾. En macrófagos humanos, la exposición al BPA (100 nM durante 24 horas) intensificó la producción del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y de la IL-6. Esta última induce la producción de TNF-α y favorece la inmunidad celular. Además, el BPA disminuyó los niveles de IL-10, promoviendo un efecto proinflamatorio a través de los REα y REβ ⁽³⁸⁾.

Implicaciones del Bisfenol A en el endotipo T2-bajo

El endotipo T2-bajo en el asma se caracteriza por una inflamación neutrofílica impulsada por interferón-γ (IFN-γ) e IL-17A ⁽³⁹⁾. Los linfocitos Th17 fomentan la neutrofilia al estimular la granulopoyesis y la quimiotaxis. En un estudio se observó un incremento en la producción de IL-17A por los linfocitos Th17 en mujeres asmáticas en comparación con hombres ⁽⁴⁰⁾. Además, los autores expusieron a linfocitos Th17 de ratón a E2 (10 nM), lo que resultó en mayores niveles de IL-17A y podría favorecer la neutrofilia. En relación con el BPA, la presencia de este xenoestrógeno (0.001–100 µM) durante 72 horas provocó la diferenciación de células Th17 en el ratón ⁽⁴¹⁾. Asimismo, la administración de BPA (150 mg/kg/día, 4 semanas) aumentó los neutrófilos en el LBA de ratas ⁽¹⁸⁾.

Los linfocitos T cooperadores tipo 1 (Th1), lejos de ser solo protectores, pueden contribuir a la patogenia del asma, ya que el IFN-γ se asocia con una mayor hiperreactividad bronquial e inflamación neutrofílica ⁽⁴²⁾. En este contexto, se ha reportado que incluso a una concentración baja de E2 (1 pM), esta hormona estimuló la

proliferación de linfocitos T de ratas y la producción de IFN- γ ⁽⁴³⁾. Por otro lado, la exposición prenatal al BPA (3000 $\mu\text{g/kg}$) en ratones aumentó la producción de IFN- γ y la respuesta Th1 ⁽⁴⁴⁾. En la Figura 3, se ilustra cómo los efectos del E2 en los endotipos T2-alto y T2-bajo en el asma son análogos a los observados con BPA.

	Estrógenos	Bisfenol A (BPA)
Endotipo T2-alto		
 Célula Dendrítica	↑ Diferenciación ↑ Producción CCL1 e IL-10 que inducen el reclutamiento y diferenciación de los linfocitos Th2	↑ Polarización Th2 ↑ Producción CCL1 e IL-10 que inducen el reclutamiento y diferenciación de los linfocitos Th2
 Linfocito Th2	↑ Reclutamiento ↑ Secreción de IL-4	↑ Reclutamiento ↑ síntesis de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33
 Eosinófilo	↑ Reclutamiento	↑ Reclutamiento
 Célula plasmática	↑ Producción de IgE	↑ Producción de IgE
 Mastocito	↑ Liberación de histamina	↑ Liberación de histamina ↑ Producción de leucotrienos y prostaglandina D ₂
 Macrófago	↑ Fenotipo M2	↑ Producción de TNF- α e IL-6 ↓ Niveles de IL-10 ↑ Reclutamiento
Endotipo T2-bajo		
 Linfocito Th17	↑ Producción de IL-17A	↑ Diferenciación
 Neutrófilo	↑ Reclutamiento	↑ Reclutamiento
 Linfocito Th1	↑ Producción de IFN- γ	↑ Producción de IFN- γ

Figura 3. Comparación de los efectos del 17 β -estradiol y del bisfenol A (BPA) en los endotipos T2-alto y T2-bajo en el asma. ↑: incrementa; ↓: disminuye; TNF- α : factor de necrosis tumoral- α ; IL: interleucina; IgE: inmunoglobulina E; IFN- γ : interferón- γ .

Discusión

La convergencia funcional observada entre el E2 y el BPA sugiere que la exposición ambiental al BPA podría constituir un factor de riesgo en el desarrollo o agravamiento del asma, con efectos a lo largo del ciclo vital, incluso durante el período perinatal. En el eje inmunitario, el BPA potencia el endotipo T2-alto con elevaciones de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-33. Este patrón se asocia con mayores niveles de IgE específica, eosinofilia e hipersecreción de moco ^(1, 17, 45). En mastocitos, el BPA estimula la liberación de mediadores broncoconstrictores que exacerban el endotipo T2-alto ^(32, 33). Asimismo, impacta a los macrófagos y contribuye a un entorno proinflamatorio ⁽³⁷⁾. Por otra parte, el BPA tiene la capacidad de modular positivamente el endotipo T2-bajo, fomentando la diferenciación de Th17 y la neutrofilia, además de potenciar las respuestas Th1 con IFN- γ .

El aumento en la inflamación inducida por el BPA podría favorecer la contracción del MLTB y provocar síntomas asmáticos, como tos, sibilancias y disnea. Sin embargo, hasta el momento de esta revisión, la evidencia directa sobre el BPA en el MLTB es nula. No obstante, datos en el músculo liso vascular muestran que el BPA induce una relajación rápida mediada por la inhibición de canales de Ca^{2+} tipo L e incrementa la expresión de la guanilato ciclasa y de los canales de K^+ activados por Ca^{2+} de alta conductancia (BK_{Ca}) ^(46, 47). Estos hallazgos sugieren posibles efectos sobre el tono bronquial y la hiperreactividad, que merecen validación en modelos animales y células humanas de MLTB.

El dimorfismo sexual del asma y la exposición a BPA deben considerarse al interpretar la evidencia. En varones, el BPA desplaza el balance andrógeno/estrógeno al disminuir la 5 α -reductasa tipo 2 y aumentar la aromatasa, lo que genera mayor producción de E2 ^(48, 49). Este reequilibrio podría atenuar el efecto broncoprotector de la testosterona. De forma consistente, en un estudio pediátrico, concentraciones urinarias elevadas de BPA se asociaron con más días sintomáticos de asma y mayor utilización de servicios de salud en niños varones, pero no en niñas ⁽⁵⁰⁾. Es plausible que, en contextos donde el E2 se encuentre disminuido

(etapa prepuberal en niñas, menopausia, fase folicular temprana y lútea del ciclo menstrual), la exposición adicional a BPA sume una señal estrogénica y potencie la respuesta inflamatoria en la vía aérea. Sin embargo, esta posibilidad aún no ha sido explorada y justificaría análisis estratificados por sexo, edad y estado hormonal. También es importante destacar que los modelos experimentales en células o en animales que evalúan los efectos del BPA en asma no tienen esquemas de administración homogéneos, sugiriendo que los efectos del BPA a concentraciones bajas o altas podrían ser diferenciales en distintos linajes celulares e incluso causantes de toxicidad. Sin embargo, mayores estudios con relación a este punto contribuirían a entender los efectos del BPA en el asma.

Desde la perspectiva de salud pública, la evidencia respalda reducir la exposición al BPA y avanzar hacia sustituciones informadas. El etiquetado “libre de BPA” no es sinónimo de inocuidad, ya que varios sustitutos comparten actividad endocrina y citotoxicidad, por lo que se requieren evaluaciones toxicológicas comparativas y biomonitoreo. Es prioritario definir los efectos del BPA y sus análogos en el MLTB de humano, así como esclarecer los mecanismos dependientes de receptores ($\text{RE}\alpha/\text{RE}\beta/\text{GPER}$) y de dosis para establecer umbrales de riesgo fundamentados en resultados respiratorios clínicamente relevantes.

En conjunto, los datos sostienen que la exposición a compuestos estrogénicos ambientales, como el BPA, puede agravar la inflamación en el asma mediante la modulación de receptores estrogénicos y vías inmunitarias clave, con efectos condicionados por el sexo, la etapa de la vida y el contexto de exposición. Esto justifica intervenciones preventivas y una agenda traslacional que integre endocrinología, inmunología y neumología.

Conclusión:

El BPA actúa como un agente estrogénico que puede agravar la inflamación en el asma, por lo que reducir su exposición es prioritario.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores de este artículo declaran que no existe ningún conflicto de interés en relación con su contenido, investigación, redacción o publicación. Las figuras fueron creadas en <https://BioRender.com>.

Agradecimientos:

Este estudio fue apoyado parcialmente por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), Universidad Nacional Autónoma de México UNAM-PAPIIT: (IA205725) para Abril Carbajal-García, (IA203924, IN216226) para J. Reyes-García, (IA20225) correspondiente a Mariana Segovia-Mendoza.

Contribución de los autores:

Jorge Reyes-García: Conceptualización, escritura del manuscrito original, recursos. Luis M. Montaña: supervisión, escritura y revisión del manuscrito original, recursos. Mariana Segovia Mendoza: Conceptualización, revisión del manuscrito original, recursos. Yessica E. Hernández-Murillo: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Carlos J. López: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Josué M. Castillo-Altamirano: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Samuel A. Sánchez-González: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Cassandra V. Gutiérrez-Escalera: búsqueda y análisis de información, escritura del manuscrito original, preparación y edición de las figuras de los mecanismos discutidos en el manuscrito. Abril Carbajal-García: Conceptualización, escritura y revisión del manuscrito original, recursos.

Referencias

1. Koike E, Yanagisawa R, Win-Shwe TT, Takano H. Exposure to low-dose bisphenol A during the juvenile period of development disrupts the immune system and aggravates allergic airway inflammation in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418774897.
2. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):736–42.
3. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(5):488–94.
4. Reyes-García J, Montaña LM, Carbajal-García A, Wang YX. Sex Hormones and Lung Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:259–321.
5. Wood JR, Strauss JF, 3rd. Multiple signal transduction pathways regulate ovarian steroidogenesis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2002;3(1):33–46.
6. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev*. 2012;33(1):1–47.
7. Kurosawa T, Hiroi H, Tsutsumi O, Ishikawa T, Osuga Y, Fujiwara T, et al. The activity of bisphenol A depends on both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endocr J*. 2002;49(4):465–71.
8. Vogel SA. The politics of plastics: the making and unmaking of bisphenol a “safety”. *Am J Public Health*. 2009;99 Suppl 3(Suppl 3):S559–66.
9. LaKind JS, Naiman DQ. Temporal trends in bisphenol A exposure in the United States from 2003-2012 and factors associated with BPA exposure: Spot samples and urine dilution complicate data interpretation. *Environ Res*. 2015;142:84–95.
10. Efsa Panel on Food Contact Materials E, Processing A, Lambre C, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, et al. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA J*. 2023;21(4):e06857.
11. Vom Saal FS, Vandenberg LN. Update on the Health Effects of Bisphenol A: Overwhelming Evidence of Harm. *Endocrinology*. 2021;162(3).
12. Stanojevic M, Sollner Dolenc M. Mechanisms of bisphenol A and its analogs as endocrine disruptors via nuclear receptors and related signaling pathways. *Arch Toxicol*. 2025;99(6):2397–417.
13. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014;90:13–29.
14. Filardo EJ, Quinn JA, Frackelton AR, Jr., Bland KI. Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signaling axis. *Mol Endocrinol*. 2002;16(1):70–84.
15. Lee H, Park J, Park K. Mixture Effects of Bisphenol A and Its Structural Analogs on Estrogen Receptor Transcriptional Activation. *Toxics*. 2023;11(12).
16. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219–33.
17. He M, Ichinose T, Yoshida S, Takano H, Nishikawa M, Shibamoto T, et al. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:16.
18. Abo-Zaid OAR, Moawad FSM, Hassan HA, Moustafa EM. Hydrogen sulfide attenuates lung injury instigated by Bisphenol-A via suppressing inflammation and oxidative stress. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022;23(1):98.
19. Upham JW, Xi Y. Dendritic Cells in Human Lung Disease: Recent Advances. *Chest*. 2017;151(3):668–73.
20. Uemura Y, Liu TY, Narita Y, Suzuki M, Matsushita S. 17 β -estradiol (E2) plus tumor necrosis factor- α induces a distorted maturation of human monocyte-derived dendritic cells and promotes their capacity to initiate T-helper 2 responses. *Hum Immunol*. 2008;69(3):149–57.

21. Seillet C, Rouquie N, Foulon E, Douin-Echinard V, Krust A, Chambon P, *et al.* Estradiol promotes functional responses in inflammatory and steady-state dendritic cells through differential requirement for activation function-1 of estrogen receptor alpha. *J Immunol.* 2013;190(11):5459–70.
22. Mourot-Bousquenaud M, Langonne I, Buchheit M, Muller S, Coiscaud A, Mathiot J, *et al.* Identification of the allergenic sensitizing potential of bisphenol A substitutes used in the industry. *Contact Dermatitis.* 2024;90(2):169–81.
23. Guo H, Liu T, Uemura Y, Jiao S, Wang D, Lin Z, *et al.* Bisphenol A in combination with TNF- α selectively induces Th2 cell-promoting dendritic cells *in vitro* with an estrogen-like activity. *Cell Mol Immunol.* 2010;7(3):227–34.
24. Lambert KC, Curran EM, Judy BM, Milligan GN, Lubahn DB, Estes DM. Estrogen receptor α (ER α) deficiency in macrophages results in increased stimulation of CD4⁺ T cells while 17 β -estradiol acts through ER α to increase IL-4 and GATA-3 expression in CD4⁺ T cells independent of antigen presentation. *J Immunol.* 2005;175(9):5716–23.
25. Shah SP, Gohil PV, Shah GB. Role of estrogen receptor- α in an experimental model of bronchial asthma. *Iran Biomed J.* 2010;14(1-2):41–8.
26. Gaurav R, Poole JA. Interleukin (IL)-33 immunobiology in asthma and airway inflammatory diseases. *J Asthma.* 2022;59(12):2530–8.
27. Wang Y, Cao Z, Zhao H, Gu Z. Bisphenol A attenuates the therapeutic effect of the selective G protein-coupled estrogen receptor agonist G-1 on allergic rhinitis inflammation in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;238:113607.
28. Aguilar-Pimentel JA, Cho YL, Gerlini R, Calzada-Wack J, Wimmer M, Mayer-Kuckuk P, *et al.* Increased estrogen to androgen ratio enhances immunoglobulin levels and impairs B cell function in male mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):18334.
29. Zaitzu M, Narita S, Lambert KC, Grady JJ, Estes DM, Curran EM, *et al.* Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor- α and calcium influx. *Mol Immunol.* 2007;44(8):1977–85.
30. Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS, Goldblum RM. Maternal bisphenol a exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environ Health Perspect.* 2010;118(2):273–7.
31. Jang JW, Lee JW, Yoon YD, Kang JS, Moon EY. Bisphenol A and its substitutes regulate human B cell survival via Nrf2 expression. *Environ Pollut.* 2020;259:113907.
32. O'Brien E, Dolinoy DC, Mancuso P. Bisphenol A at concentrations relevant to human exposure enhances histamine and cysteinyl leukotriene release from bone marrow-derived mast cells. *J Immunotoxicol.* 2014;11(1):84–9.
33. O'Brien E, Dolinoy DC, Mancuso P. Perinatal bisphenol A exposures increase production of pro-inflammatory mediators in bone marrow-derived mast cells of adult mice. *J Immunotoxicol.* 2014;11(3):205–12.
34. Melgert BN, ten Hacken NH, Rutgers B, Timens W, Postma DS, Hylkema MN. More alternative activation of macrophages in lungs of asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):831–3.
35. Lu J, Cao Q, Zheng D, Sun Y, Wang C, Yu X, *et al.* Discrete functions of M2a and M2c macrophage subsets determine their relative efficacy in treating chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;84(4):745–55.
36. Keselman A, Fang X, White PB, Heller NM. Estrogen Signaling Contributes to Sex Differences in Macrophage Polarization during Asthma. *J Immunol.* 2017;199(5):1573–83.
37. Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, Takano H. Oral exposure to low dose bisphenol A aggravates allergic airway inflammation in mice. *Toxicol Rep.* 2019;6:1253–62.
38. Liu Y, Mei C, Liu H, Wang H, Zeng G, Lin J, *et al.* Modulation of cytokine expression in human macrophages by endocrine-disrupting chemical Bisphenol-A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;451(4):592–8.
39. Luo W, Hu J, Xu W, Dong J. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. *Front Immunol.* 2022;13:974066.

40. Newcomb DC, Cephus JY, Boswell MG, Fahrenheit JM, Langley EW, Feldman AS, et al. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1025–34 e11.
41. Fischer F, Ermer MR, Howanski J, Yin Z, Bauer M, Wagner M, et al. Single and mixture effects of bisphenol A and benzophenone-3 on in vitro T helper cell differentiation. *Chem Biol Interact*. 2024;395:111011.
42. Wisniewski JA, Muehling LM, Eccles JD, Capaldo BJ, Agrawal R, Shirley DA, et al. T_H1 signatures are present in the lower airways of children with severe asthma, regardless of allergic status. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2048–60 e13.
43. Priyanka HP, Krishnan HC, Singh RV, Hima L, Thyagarajan S. Estrogen modulates in vitro T cell responses in a concentration- and receptor-dependent manner: effects on intracellular molecular targets and antioxidant enzymes. *Mol Immunol*. 2013;56(4):328–39.
44. Yoshino S, Yamaki K, Li X, Sai T, Yanagisawa R, Takano H, et al. Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. *Immunology*. 2004;112(3):489–95.
45. Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to Bisphenol A prenatally or in adulthood promotes T_H2 cytokine production associated with reduction of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Environ Health Perspect*. 2008;116(4):514–9.
46. Feiteiro J, Mariana M, Gloria S, Cairrao E. Inhibition of L-type calcium channels by Bisphenol A in rat aorta smooth muscle. *J Toxicol Sci*. 2018;43(10):579–86.
47. Costa HE, Lorigo M, Cairrao E. Bisphenol A Exposure Modifies the Vasoactive Response of the Middle Cerebral Artery. *Int J Mol Sci*. 2025;26(8).
48. Sanchez P, Castro B, Martinez-Rodriguez S, Rios-Pelegrina R, Del Moral RG, Torres JM, et al. Impact of chronic exposure of rats to bisphenol A from perinatal period to adulthood on intraprostatic levels of 5 α -reductase isozymes, aromatase, and genes implicated in prostate cancer development. *Environ Res*. 2022;212(Pt A):113142.
49. Liu H, Jin H, Kim G, Bae J. A low dose of bisphenol A stimulates estradiol production by regulating beta-catenin-FOXL2-CYP19A1 pathway in human ovarian granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;583:192–8.
50. Quiros-Alcala L, Hansel NN, McCormack M, Calafat AM, Ye X, Peng RD, et al. Exposure to bisphenols and asthma morbidity among low-income urban children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):577–86 e7.

Efecto de la clindamicina, meropenem y vancomicina sobre la proliferación celular de los fibroblastos primarios humanos

Francisco Martínez Flores^{1,2}; Catalina Machuca Rodríguez³; Elizabeth Arce de la Vega¹; Sergio Galicia Zapatero¹; Fernando Daniel de la O Lugo¹; Lucinda Aguirre-Cruz⁴; Dora Luz de la Cruz Aguilera⁴. Ruth Jaimez²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.6> Ciudad de México

Resumen

Introducción:

Los antibióticos β-lactámicos son componentes esenciales en cocteles de antibióticos para disminuir la carga bacteriana en tejidos con fines de trasplante.

Objetivo:

El presente estudio evaluó la citotoxicidad de cuatro antibióticos (Clindamicina, Ceftriaxona, Meropenem y Vancomicina) utilizados para la desinfección de tejidos sobre la proliferación de fibroblastos durante un período de 10 días.

Materiales y métodos:

Se evaluaron los fármacos a tres concentraciones distintas (dosis mínima, media y máxima) y se comparó el crecimiento celular con un grupo control sin exposición a antibióticos. Resultados: Los resultados al día 10 revelaron variaciones significativas en la citotoxicidad de Clindamicina y Ceftriaxona: Ambos antibióticos exhibieron la menor citotoxicidad y una excelente biocompatibilidad con los fibroblastos. Vancomicina: Demostró el mayor efecto citotóxico de todos los compuestos evaluados, con una inhibición de la proliferación dependiente de la dosis. Meropenem: La dosis mínima y media (10 y 15 µg/ml) mostraron un efecto citotóxico moderado.

Conclusión:

Los antibióticos sistémicos probados en este estudio, no mostraron efectos significativos para inhibir la proliferación de FPH's a los 3 y 5 días en las dosis estudiadas, por lo que se pueden usar de manera eficiente en la desinfección de tejidos con fines de trasplante hasta por 72 horas.

Palabras Clave:

Ceftriaxona, Clindamicina, Meropenem, Vancomicina, Fibroblastos, banco de tejidos. endotipos T2-alto y T2-bajo.

Abstract

Introduction:

Beta-lactamic antibiotics are essential components in antibiotic cocktails to reduce bacterial load in tissues for transplantation.

Objective:

This study evaluated the cytotoxicity of four antibiotics (vancomycin, ceftriaxone, meropenem, and clindamycin) used for tissue disinfection on fibroblast proliferation over a 10-day period.

Materials and methods:

The drugs were evaluated at three different concentrations (minimum, medium, and maximum doses), and cell growth was compared with a control group. Results: The results on day 10 revealed significant variations in cytotoxicity of Clindamycin and Ceftriaxone: Both antibiotics exhibited the lowest cytotoxicity and excellent biocompatibility with fibroblasts. Vancomycin: Demonstrated the greatest cytotoxic effect of all the compounds evaluated, with dose-dependent inhibition of proliferation. Meropenem: The minimum and medium doses (10 and 15 µg/ml) showed a moderate cytotoxic effect.

Conclusion:

The systemic antibiotics tested in this study did not show significant effects in inhibiting FPH proliferation at 3 and 5 days at the doses studied; therefore, they can be used efficiently for tissue disinfection for transplantation purposes for up to 72 hours.

Keywords:

Ceftriaxone, Clindamycin, Meropenem, Vancomycin, Fibroblasts, tissue banking.

Autor de correspondencia: Francisco Martínez-F. MD, PhD. Banco de Piel y Tejidos. Correo electrónico: fmartinef@gmail.com ORCID: 0000-0002-4581-701X. Elizabeth Arce de la Vega ORCID: 0009-0003-9990-8915. Sergio Galicia Zapatero ORCID: 0009-0001-6527-7292. Ruth Jaimez ORCID: 0000-0242-8005-70. Lucinda Aguirre Cruz ORCID: 0000-0242-8005-70. ¹Programa de Bioterapéutica Molecular. Banco de Piel y Tejidos del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Secretaría de Salud, México. ²Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. ³Laboratorio de Terapia Molecular; Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México. ⁴Laboratorio de Neuroinmunoendocrinología; Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco. Secretaría de Salud, México.

1. Introducción

La recuperación biológica de tejidos es uno de los procedimientos más eficientes para la preservación de tejidos con fines de trasplante, cuyo objetivo principal es mantener la viabilidad celular de los tejidos, preservar sus propiedades biológicas y reducir la carga microbiológica ⁽¹⁾. El uso de antibióticos es esencial para la reducción de la carga bacteriana, pero variable en protocolos de descontaminación de tejidos; por lo que diversos cocteles de antibióticos han sido formulados y utilizados para la reducción o eliminación bacteriana de tejidos laminares tales como membrana amniótica, aloinjertos de piel de espesor parcial ^(2, 3), tejido cardiovascular ^(4, 5, 6, 7, 8), tráquea ⁽⁹⁾ y tejido osteotendinoso ⁽¹⁰⁾. Los antibióticos betalactámicos son fármacos esenciales y se incluyen en todos los procesos de descontaminación bacteriana. Químicamente, los cuatro grupos comparten la presencia de un anillo betalactámico (Figura 1).

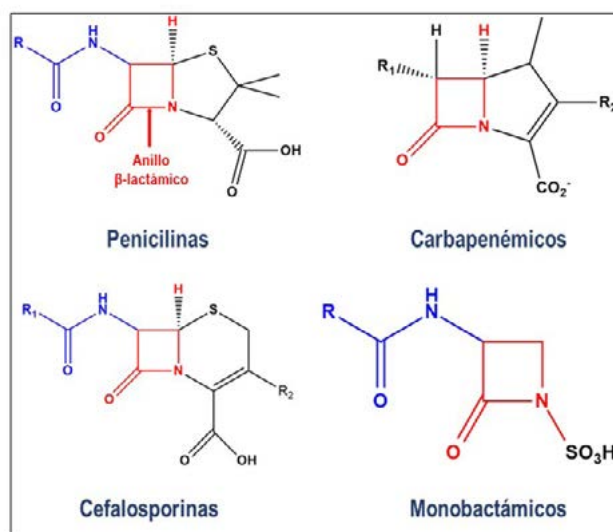


Figura 1. Estructura química de los antibióticos betalactámicos

Sin embargo, el uso de antibióticos betalactámicos, los inhibidores de la subunidades 30s y 50s; pueden tener algunos efectos sobre la replicación celular, metabolismo, la expresión génica y citotoxicidad celular en periodoncitos, osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos y células mesenquimales de estroma tal como se ha demostrado con algunas fluoroquinolonas, aminoglucósidos y betalactámicos^(11, 12, 13, 14, 15). En este artículo, reportamos el efecto de algunos antibióticos betalactámicos más utilizados en la descontaminación bacteriana de aloinjertos humanos con fines de trasplante sobre la proliferación celular de fibroblastos primarios humanos derivados de la piel de donantes multitejidos, con objeto de identificar posibles efectos en los tejidos sometidos a tratamiento de descontaminación con antibióticos.

2. Materiales y Métodos

II.A. Obtención de Fibroblastos Primarios Humanos.

Los fibroblastos primarios humanos (FPH) se obtuvieron mediante aislamiento a partir de aloinjertos de dermis procedentes de donantes multiorgánicos. Con el objetivo de garantizar la seguridad sanitaria de los tejidos y células, se realizó un tamizaje exhaustivo de un donante multitejido con pruebas serológicas negativas o no reactivas, de acuerdo a los criterios universales y nacionales de la Donación de órganos tejidos y células. Posterior a la obtención del tejido, se realizaron pruebas moleculares para la detección de ácidos nucleicos (NAT's) para la identificación de posibles patógenos. Tales como: el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein Barr (EBV), los virus del

Herpes tipo 1 y 2 y 6 (HSV-1,2 y 6), Hepatitis B y C (HBV; HCV), Treponema pallidum (TP) y Mycobacterium tuberculosis (MT). La detección de estos agentes infecciosos se llevó a cabo mediante la plataforma de PCR en tiempo real (Sacase Biotehcnologies, Italy).

Una vez completado el perfil sanitario negativo del donante, el tejido obtenido fue sometido a un proceso de disgregación enzimática con colagenasa 1 y tripsina durante una hora a 37°C de acuerdo a protocolo estandarizado en el laboratorio.⁽⁸⁾ Una vez disgregadas, las células se cultivaron en un medio D-MEM (Invitrogen, USA) suplementado con un 10% de suero fetal bovino inactivado por calor (Biowest Corp; USA) y 5 mM de ácido ascórbico. El cultivo se mantuvo en un ambiente controlado con 5% de CO₂, 20% de O₂ y 100% de humedad, a una temperatura de 37°C, hasta alcanzar una confluencia celular del 80% en cajas de cultivo T-75 (Greiner BioOne Corp; Alemania). Finalizado el primer pase, las células se disgregaron y fueron sembradas sucesivamente hasta el pase número cinco. Una vez alcanzado este punto, las células fueron colectadas y almacenadas en nitrógeno líquido hasta el momento de la realización de los ensayos de exposición con fármacos.

II.B. Ensayo de exposición con fármacos.

Para determinar el efecto de los antibióticos beta-lactámicos, se sembraron 10x10³ FPH's en cajas de cultivo de 6 pozos con medio DMEM/F12 con 1% de Glutamina (Glutamax, Invitrogen, USA) y 10% de SFB inactivado por calor (Biowest Corp; USA). Las células se incubaron en condiciones de cultivo celular estandarizadas en el laboratorio para su adherencia. 24 horas después, el medio fue remplazado por medio fresco con antibiótico a diferentes concentraciones. Los antibióticos fueron probados a una dosis máxima terapéutica (dMax), una dosis mínima (dMin) y una dosis media (dMed) para los siguientes antibióticos: (1) ceftriaxona (Cefalosporina); (2) Clindamicina (Penicilina resistente a penicilinasa); (3) Vancomicina; y (4) Meropenem (Carbapénicos) (Tabla 1).

ANTIBIÓTICO	Dosis mínima dMin (ug/ml)	Dosis Media dMed (ug/ml)	Dosis Máxima dMax (ug/ml)
Ceftriaxona	20	30	50
Clindamicina	10	15	20
Meropenem	10	15	20
Vancomicina	10	15	20

Tabla 1. Tabla de fármacos evaluados. Se evaluaron dosis mínima (dMin), dosis media (dMed)y dosis máxima (dMax).

II.C. Ensayos de proliferación celular de FPHs.

Los FPH's fueron mantenidas en cultivo con cambio de medio fresco cada 24 hs y se fijaron con metanol a los días 1, 3, 5, 7, y 10 de tratamiento y secadas a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas con células fijadas fueron teñidas con cristal violeta al 1% durante 10 minutos, lavadas con agua estéril y secadas por 3 hs. Posteriormente fueron eluidas con ácido acético al 10% y los sobrenadantes fueron cuantificados a 520 nm de absorbancia en un multilector DTX800 de Beckman Coulter.

II.D. Análisis de datos y gráficas.

El análisis de datos se realizó con el programa Multimode Analysis Software (Beckman Coulter, USA) y el análisis estadístico se realizó con herramientas de análisis métricos y paramétricos.

3. Resultados

III.A. Efecto de la Ceftriaxona sobre la proliferación celular de FPH.

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación, utilizada ampliamente en algunos protocolos de desinfección y reducción de carga microbiana de tejidos, en particular en aloinjertos de piel con fines de trasplante.

La dMin (20 ug/ml) mostro un valor final al día 10 de 0.4420./506 nm de absorbancia El valor final es ligeramente inferior al control sin antibiótico. La dMed (30 ug/ml) 0.4730./506 nm el valor final es inferior al control, pero superior al de dMin. La dMax (50 ug/ml) 0.4770/506. El valor final es inferior al control (0.506 nm), pero el más alto de las dosis probadas al día 10. Sin embargo, el día 7 y 10 muestran una inhibición de la proliferación celular comparada con el control ($p<0.05$). Nótese que en los días 3 y 5; ninguna dosis muestra cambios significativos comparados con el grupo control (Figura 2).

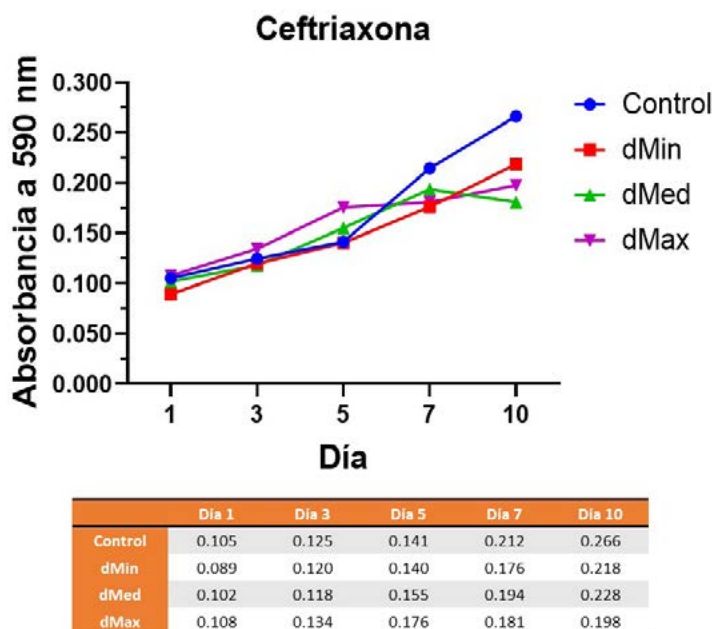


Figura 2. Gráfica de proliferación celular de FPH's expuestos a Ceftriaxona.

III.B. Efecto de la Clindamicina sobre la proliferación celular de FPH.

La clindamicina es una lincosamina utilizada ampliamente en algunos protocolos de desinfección y reducción de carga microbiana de tejidos, en particular en aloinjertos de piel con fines de trasplante. Los resultados obtenidos con la dMin (10 ug/ml) tuvo una absorbancia de 0.2110.230 nm, el valor final inferior al control.

La dMed (15 ug/ml) 0.2270/230 nm también mostro un valor final muy similar al control (0.230 nm). La dMax (20 ug/ml) fue de 0.2320/0.230. Este valor final es ligeramente superior al control (0.230 nm). Sin embargo, sugiere un efecto limitado o nulo de la dosis más alta sobre la proliferación celular.

Las concentraciones utilizadas en el ensayo, tampoco mostraron efectos significativos de reducción de crecimiento al día 3 y 5 en comparación con el control (Figura 3).

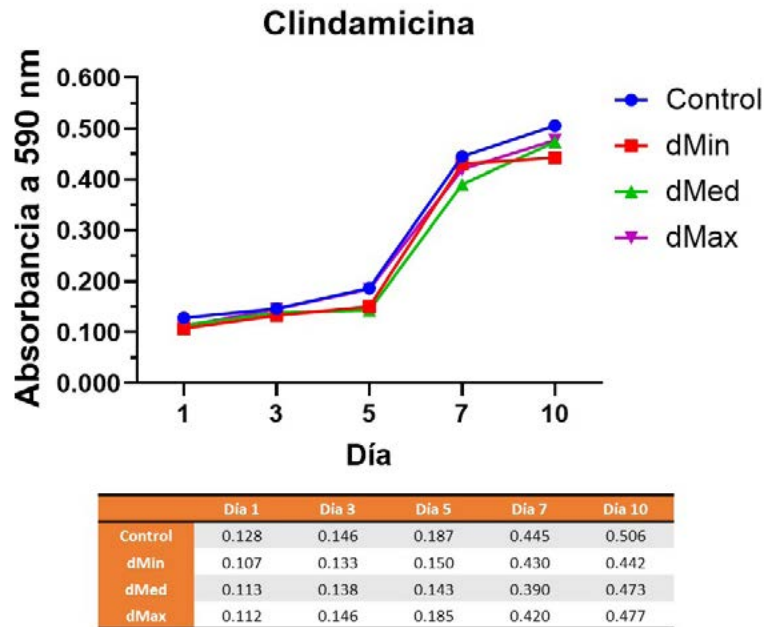


Figura 3. Gráfica de proliferación celular de FPH's expuestos a Clindamicina.

III.C. Efecto del Meropenem sobre la proliferación celular de FPH's.

En el caso del meropenem (carbapeno), la dMin (10 ug/ml) tuvo una lectura de 0.2180/256 nm, mostrando un valor final inferior al control (0.256 nm) (Figura 4).

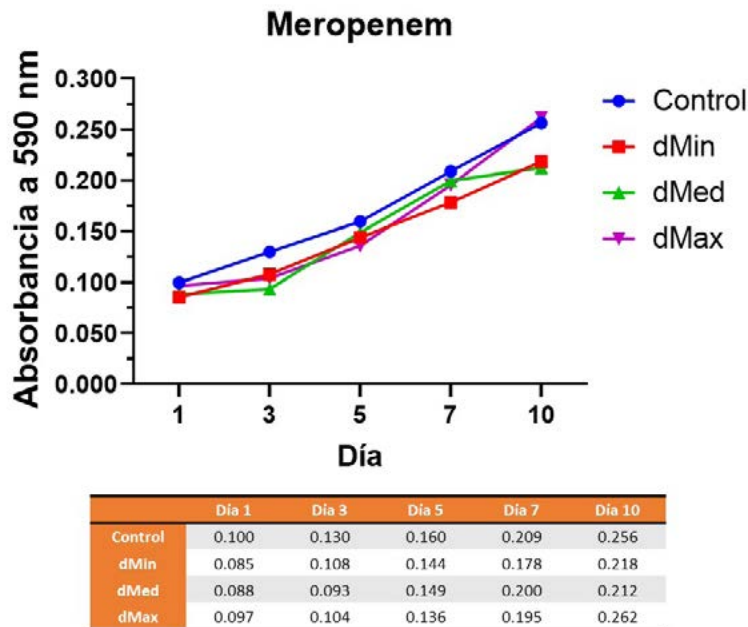


Figura 4. Gráfica de proliferación celular de FPH's expuestos a Meropenem.

La dMed (15 ug/ml) (0.2120/256) también tuvo un valor final los 10 días, inferior al control. La dMax (20 ug/ml) 0.2620.256, Este es el único caso donde la dosis máxima tiene un valor final superior al control (0.262 vs 0.256), lo cual es una observación crítica (podría sugerir una menor eficacia o un efecto atípico con la dosis más alta).

III.D. Efecto de la Vancomicina sobre la proliferación celular de FPH.

La vancomicina es un bloqueador de la síntesis de la pared celular bacteriana mediante su unión a los extremos D-alanil-D alanina de los peptidoglicanos. La vancomicina -al igual que la teicoplanina- inhibe el proceso de la transglicosilación de estos precursores, impidiendo su unión a las capas de peptidoglucano, resultando en una inestabilidad de la pared bacteriana. También inhibe la transpeptidación por un efecto estérico. La absorbancia de dMin (10 ug/ml) fue de 0.218/.266 nm muestra un valor final inferior al Control (0-266 nm), sugiriendo un efecto inhibitor o menor crecimiento celular en el día 10 (Figura 5).

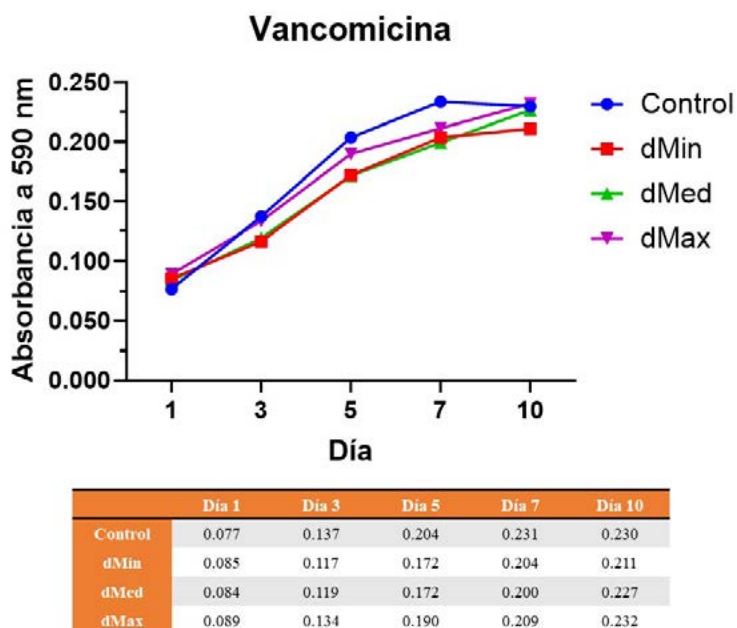


Figura 5. Gráfica de proliferación celular de FPH's expuestos a Vancomicina.

La dMed (15 ug/ml) 0.2280/266 mostro una lectura similar a la dosis mínima, el valor final es inferior al Control, manteniendo el efecto. La dMax (20 ug/ml) 0.1980/.266. La dosis máxima muestra el menor valor en el Día 10 (0.198), lo que indica el mayor efecto sobre la proliferación celular en comparación con las otras dosis y el control.

4. Discusión

Los antibióticos betalactámicos están constituidos por cuatro grupos genéricos importantes: Las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenems y los derivados del monobactam(16). Los cuatro grupos comparten la presencia de un anillo betalactámico.

Este anillo es esencial para su mecanismo de acción, ya que inhibe a la transpeptidasa y por consiguiente la transpeptidación de los peptidoglicanos, causando la lisis y muerte de la bacteria. Sin embargo, otros blancos de acción de los inhibidores de la síntesis de pared son las carboxipeptidasas como la vancomicina, que inhibe la transglicosilación de los peptidoglucanos.

En el caso de la ceftriaxona, no se encontraron datos de interacción con la replicación celular durante los días de exposición en las diferentes dosis, las cuales se mantuvieron similares al grupo control.

La biotransformación de la ceftriaxona es baja y en medio acuoso, tales como medios de cultivo, es bastante estable y no se degrada⁽¹⁷⁾. Su mecanismo de eliminación es principalmente por bilis y por orina en un 60%. Sin embargo, se han descrito efectos citotóxicos y la inducción de apoptosis en algunas células mesoteliales del peritoneo y en células de la glía ^(18,19,20).

Recientemente, se han descrito algunos efectos de betalactámicos como la amoxicilina sobre otras proteínas de la membrana celular tales como los transportadores polipeptídicos acoplados a protones (PEPT1 y PEPT2) en líneas celulares tumorales que son expuestas a cisplatino, mediante la amplificación de la generación de radicales libres en la mitocondria, disminución del potencial de membrana mitocondrial y los niveles de Fe2 ⁽²¹⁾. Sin embargo, estos efectos no se han encontrado en fibroblastos de pulmón.

Los resultados obtenidos sugieren que los FPH's expuestos a la ceftriaxona y la clindamicina mostraron una proliferación constante y alta, con valores de la dMed/dMax muy cercanos al control (0-473-0.477 nm).

Reportes previos han demostrado que la clindamicina incrementa la viabilidad de los osteoblastos humanos sin embargo no observamos ningún efecto en los FPH's durante los días de tratamiento ^(22 y 23). La vancomicina mostro una toxicidad dosis dependiente (dMax = 0.198), lo cual es congruente con lo reportado con otros grupos.

En el caso del meropenem los datos mostraron una toxicidad moderada (0.212-0.218 nm). La dosis máxima mostro un mayor crecimiento celular, lo cual puede ser resultado de un artefacto de manipulación, ya que las dosis mínima y media, son muy similares .

Se ha reportado que el meropenem, disminuye la producción de la interleucina 6 en células Huvec. Los efectos de la IL-6 son pleiotrópicos y pueden incrementar o inhibir la proliferación celular, en el caso de los fibroblastos, esto podría explicar la disminución de la proliferación de FPH's ^(24 y 25). Por otro lado; la vancomicina es sin duda el antimicrobiano más frecuentemente usado en pacientes quemados para otorgar cobertura antibacteriana contra los agentes mencionados, especialmente en unidades con pacientes críticos. Frecuentemente este antimicrobiano se asocia a otros, de acción anti bacilos gramnegativos, en una terapia empírica inicial para ampliar la cobertura antimicrobiana en los pacientes quemados.

El uso de la vancomicina, está dado por su eficacia en bacterias resistentes a meticilina. Actualmente es uno de los antibióticos más usados en los cócteles de antibióticos para la desinfección y preservación de aloinjertos de piel humana con fines de trasplante o implante temporal ⁽²⁶⁻²⁷⁾. Sin embargo, su asociación con aminoglucósidos puede inhibir la síntesis de proteínas a través del bloqueo de la subunidad 50'S (Dato no mostrado) creando un efecto sinérgico.

Con un peso molecular de 1,449 KD; la vancomicina pocas veces puede atravesar algunos espacios celulares con alto número de uniones estrechas, por lo que para que esto suceda, se requiere de un proceso inflamatorio o edema intersticial: Esta condición puede ser recreado durante el proceso de desinfección, ya que el medio líquido puede generar edema intersticial y mayor penetrancia del antibiótico en la dermis y el estrato corneo de la epidermis.

Finalmente, a pesar de que los antibióticos utilizados mostraron algún efecto significativo sobre inhibición de la proliferación se debe considerar que los procesos de recuperación biológica, se realizan en condiciones controladas de hipoxia durante 36 horas; lo que puede incrementar la generación de estrés oxidativo en presencia de antibióticos con ligera toxicidad, por lo que el uso de agentes estabilizantes de pH tales como el HEPES, y la L-glutamina, son útiles para mantener la estabilidad de la viabilidad celular en el proceso de desinfección. Se requieren otros ensayos de cócteles de antibióticos y cambios específicos en el ciclo celular.

Conclusión:

Las concentraciones mostradas en estos ensayos para determinar el efecto de los antibióticos betalactámicos (Ceftriaxona, clindamicina, meropenem y vancomicina) sobre la capacidad proliferativa de los fibroblastos expuestas a concentraciones mínima, máxima y media terapéutica, no tuvieron efecto significativo sobre la proliferación de fibroblastos primarios humanos, durante las primeras 72 hs a 37 °C. Ceftriaxona (dMed/dMax) y Clindamicina (dMax/dMed) son mostraron ser menos citotóxicos, ya que sus absorbancias son muy cercanas o superiores al Control, indicando mínima o nula toxicidad sobre la proliferación celular.

Por lo anterior, tales concentraciones, pueden utilizarse de manera segura en la generación de cocteles de antibióticos empleados en los procesos de desinfección isotónica de aloinjertos humanos con fines de trasplante en un período de hasta 5 días.

Considerando que la desinfección de tejidos comprende periodos de 36-48 hs, es decir antes del día 3; podemos concluir que no hay efecto sobre la proliferación celular en un modelo in vitro y que los tejidos sometidos a descontaminación bacteriana no presentan ningún efecto sobre la proliferación celular. Sin embargo, con objeto de no generar procesos de resistencia bacteriana, es recomendable personalizar el esquema de antibióticos de acuerdo a las condiciones clínicas del donante o del receptor. Se requieren otros ensayos de cócteles de antibióticos para determinar los posibles efectos en el ciclo celular como se han reportado en células mesenquimales, endoteliales con el uso de cefalosporinas, meropenem y de fluoroquinolonas en fibroblastos. ⁽²⁸⁾

Referencias

1. Martínez-Flores, F., Sandoval-Zamora, H., Machuca-Rodriguez, C., Barrera-López, A., García-Cavazos, R., & Madinaveitia-Villanueva, J. A. (2016). Banco de piel y tejidos: un modelo operativo para la recuperación y preservación de aloinjertos de piel y tejidos [Skin and tissue bank: Operational model for the recovery and preservation of tissues and skin allografts]. *Cir y cir*, 84(1), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.06.021>
2. Martínez-Flores, F., Chacón-Gómez, M., Madinaveitia-Villanueva, J. A., Barrera-Lopez, A., Aguirre-Cruz, L., & Querevalu-Murillo, W. (2015). El uso clínico de aloinjertos de piel humana criopreservados con fines de trasplante [The clinical use of cryopreserved human skin allografts for transplantation]. *Cir y cir*, 83(6), 485–491. <https://doi.org/10.1016/>
3. Lim, K., Yoon, C. and Lee, J. (2017) Antimicrobial Effect of Skin for Allograft and management in Burn Wound. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*, 7, 1-11. <https://doi.org/10.4236/ojots.2017.7100>.
4. Paolin A, Spagnol L, Battistella G, Trojan D. Evaluation of allograft decontamination with two different antibiotic cocktails at the Treviso Tissue Bank Foundation. *PLoS One*. 2018 Aug 2;13(8):e0201792. doi: 10.1371/journal.pone.0201792.
5. Serafini A, Riello E, Trojan D, Cogliati E, Palù G, Manganelli R, Paolin A. Evaluation of new antibiotic cocktails against contaminating bacteria found in allograft tissues. *Cell Tissue Bank*. 2016 Dec;17(4):619-628. doi: 10.1007/s10561-016-9581-6.
6. Germain M, Thibault L, Jacques A, Tremblay J, Bourgeois R. Heart valve allograft decontamination with antibiotics: impact of the temperature of incubation on efficacy. *Cell Tissue Bank*. 2010 May;11(2):197-204. doi: 10.1007/s10561-009-9155
7. Suss PH, Ribeiro VST, Cieslinski J, Kraft L, Tuon FF. Experimental procedures for decontamination and microbiological testing in cardiovascular tissue banks. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018 Dec;243(17-18):1286-1301. doi: 10.1177/1535370218820515.
8. Montagner G, Barbazza A, Lugas AT, Terzini M, Serino G, Bignardi C, Cacciatore M, Vida VL, Padalino MA, Trojan D. Decellularized cryopreserved human pericardium: a validation study towards tissue bank practice. *Cell Tissue Bank*. 2024 Jun;25(2):401-410. doi: 10.1007/s10561-023-10072-6
9. Stocco E, Barbon S, Mammana M, Trojan D, Bianchin A, Favaretto F, Contran M, Zambello G, Vogliardi A, Confalonieri M, Todros S, Pavan PG, Romanato F, Conconi MT, Macchi V, De Caro R, Rea F, Porzionato A. Cells. Development and In Vitro/In Vivo Comparative Characterization of Cryopreserved and Decellularized Tracheal Grafts. 2023 Mar 13;12(6):888. doi: 10.3390/cells12060888
10. Aratikatla A, Maffulli N, Rodriguez HC, Gupta M, Potty AG, Gupta A. Allogenic Perinatal Tissue for Musculoskeletal Regenerative Medicine Applications: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022 Dec 7;10(12):3173. doi:10.3390/biomedicines10123173.PMID: 36551929Free PMC article.Review.
11. Wiesli, M. G., Kaiser, J. P., Gautier, E., Wick, P., Maniura-Weber, K., Rottmar, M., & Wahl, P. (2021). Influence of ceftriaxone on human bone cell viability and in vitro mineralization potential is concentration- and time-dependent. *Bone & joint research*, 10(3), 218–225. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.103.BJR-2020-0412>
12. Antoci, V., Jr, Adams, C. S., Hickok, N. J., Shapiro, I. M., & Parvizi, J. (2007). Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity in vitro. *Clinical orthopaedics and related research*, 462, 200–206. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e31811ff866>
13. Edin, M. L., Miclau, T., Lester, G. E., Lindsey, R. W., & Dahners, L. E. (1996). Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clinical orthopaedics and related research*, (333), 245–251.

14. Olvera-Huertas, A. J., Costela-Ruiz, V. J., García-Recio, E., Melguizo-Rodríguez, L., Illescas-Montes, R., Reyes-Botella, C., & Manzano-Moreno, F. J. (2022). The Effect of Chlorhexidine, Amoxicillin, and Clindamycin on the Growth and Differentiation of Primary Human Osteoblasts. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 37(2), 283–288. <https://doi.org/10.11607/jomi.9253>
15. Kubo, H., Czerwinski, S., Schrupf, H., Buhren, B., Proding, P., Krauspe, R., & Pilge, H. (2021). Rifampicin has - Compared to clindamycin - A dose and time dependent effect on hMSCs during osteogenic differentiation in vitro. *Journal of orthopaedics*, 26, 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2021.07.005>
16. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem*. 2020;208:112829. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112829
17. Lee, S. G., Su, Z. Z., Emdad, L., Gupta, P., Sarkar, D., Borjabad, A., Volsky, D. J., & Fisher, P. B. (2008). Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *The Journal of biological chemistry*, 283(19), 13116–13123. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707697200>
18. Sung, P. H., Yin, T. C., Chiang, J. Y., Chen, C. H., Huang, C. R., Lee, M. S., & Yip, H. K. (2024). Synergic effect of combined xenogeneic mesenchymal stem cells and ceftriaxone on acute septic arthritis. *Stem cells translational medicine*, 13(8), 724–737. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szae034>
19. Dubey, N., Xu, J., Zhang, Z., Nör, J. E., & Bottino, M. C. (2019). Comparative Evaluation of the Cytotoxic and Angiogenic Effects of Minocycline and Clindamycin: An In Vitro Study. *Journal of endodontics*, 45(7), 882–889. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.04.007>
20. Bumedien-Abdelgani, H., Manzano-Moreno, F. J., González-Acedo, A., García-Recio, E., Ruiz, C., & de Luna-Bertos, E. (2025). Effect of clindamycin on human osteoblasts treated with zoledronate: An in vitro study. *Archives of oral biology*, 174, 106247. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2025.106247>
21. Takami, Y., Tomita, K., Igarashi, K., Kuwahara, Y., Kitanaka, J., Kitanaka, N., Roudkenar, M. H., Roushandeh, A. M., Saijo, H., Kurimasa, A., & Sato, T. (2025). Amoxicillin, a β -lactam antibiotic, enhances cisplatin sensitivity in cancer cells affecting mitochondria. *Biochemical and biophysical research communications*, 766, 151888. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151888>
22. Armengol Álvarez, L., Van de Sijpe, G., Desmet, S., Metsemakers, W.-J., Spriet, I., Allegaert, K., & Rozenski, J. (2022). Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. *Antibiotics*, 11(5), 701. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050701>
23. Armbruster C, Vorbach H, Robibaro B, et al. Effects of imipenem and meropenem on purine content of endothelial cells. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(2):86-89.
24. Arditi M, Zhou J. Differential antibiotic-induced endotoxin release and interleukin-6 production by human umbilical vein endothelial cells (HUVECs): amplification of the response by coincubation of HUVECs and blood cells. *J Infect Dis*. 1997;175(5):1255-1258. doi:10.1086/593689
25. Tsuji, K., Kimura, S., Tateda, K., & Takahashi, H. (2023). Protective effect of teriparatide against vancomycin-induced cytotoxicity in osteoblasts. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 28(6), 1384–1391. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.09.018>

26. Stevens D. L. (2006). The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42 Suppl 1, S51–S57. <https://doi.org/10.1086/491714>
27. Braun, J., Eckes, S., Rommens, P. M., Schmitz, K., Nickel, D., & Ritz, U. (2020). Toxic Effect of Vancomycin on Viability and Functionality of Different Cells Involved in Tissue Regeneration. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(5), 238. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050238>
28. Francisco Martínez-Flores; Reyna Barrera López; Elizabeth Arce de la Vega; Héctor E Montes-Izunsá; Lucinda Aguirre-Cruz; Juan A Madinaveitia Villanueva; Omar F Carrasco. La inhibición del promotor Egr-1 inducida por ciprofloxacino es revertida por EGF-1 en fibroblastos humanos. *Farmacología*. 2024;(3)1: 26-37. <https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.4>

Comité editorial

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

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez
Secretaría 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.

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

Dra. Mariblanca Ramos Rocha
Jefa del Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina 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. Angeles 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.

M. en C. Adrián García Cruz
Profesor del Departamento de Embriología y Genética Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Abril Carbajal García
Farmacología del Asma Profesora del Departamento de Medicina, 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 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
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
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. Montañó 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
Estudio de Mecanismos de Farmacoresistencia en Cáncer. Profesora del Departamento de Farmacología Facultad de Medicina, UNAM.

Dra. Norma Alejandra Figueroa Ríos
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.

Dr. Luis Córdova Bahena
Diseño de Fármacos Asistidos por Computadora IXM SECITHI Facultad de Medicina, UNAM.

MPSS. Leno Madguel Trejo Pérez
Departamento de Farmacología, UNAM.

MPSS. Manuel García Durán.
Departamento de Farmacología. UNAM.

MPSS. Erik Donovan Becerril Tapia.
Departamento de Farmacología, UNAM.

MPSS. Esthela Sarai Rodríguez Hernández
Departamento de Farmacología. UNAM.

MPSS. Lorena Martínez Romano.
Departamento de Farmacología. UNAM.

Ruth Jaimez Melgoza
Editora en Jefe

Co-editores

Dr. 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

