



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**

**PROGRAMA INSTITUCIONAL DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS**

ÁREA TEMÁTICA: BIOTECNOLOGÍA ALIMENTARIA

TESIS

**EFFECTO DE VITAMINA C SOBRE MARCADORES RENALES DE
ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN INDUCIDOS POR
CICLOSPORINA EN UN MODELO MURINO DE PSORIASIS.**

PRESENTA:

QFB. MARIA DEL ROSARIO SANTAMARIA MOJICA

DIRECTORA:

DRA. MARTHA ESTRELLA GARCÍA PÉREZ

CODIRECTORA:

DRA. ELODIA NATALY DÍAZ DE LA CRUZ

Morelia, Michoacán, MARZO del 2026.

Declaración de originalidad

El presente documento es producto del trabajo original de investigación de Maria del Rosario Santamaria Mojica, estudiante del Programa Institucional de Maestría en Ciencias Biológicas y respetando siempre los más altos estándares éticos solicitados por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Todos los datos de la investigación reportada en el presente documento de tesis (excepto los indicados explícitamente en el texto), fueron obtenidos por QFB. Maria del Rosario Santamaria Mojica durante el periodo que fue estudiante de la Maestría en Ciencias Biológicas, bajo la Dirección de la Dra. Martha Estrella García Pérez y la Co-Dirección de la Dra. Elodia Nataly Díaz de la Cruz.

QFB. Maria del Rosario Santamaria Mojica – estudiante

Dra. Martha Estrella García Pérez – directora

Programa Institucional de Maestría en Ciencias Biológicas, UMSNH

Morelia, Mich., a marzo del 2026

Agradecimientos

Índice

LISTA DE FIGURAS	1
LISTA DE TABLAS.....	4
ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. MARCO TEÓRICO	10
2.1. Psoriasis	10
2.1.1. Incidencia a nivel mundial y México	11
2.1.2. Fisiopatología de la psoriasis	12
2.1.3. Daños histológicos cutáneos en la psoriasis	13
2.1.6. Medicamentos utilizados para psoriasis.....	14
2.2. Ciclosporina	15
2.2.1. Farmacocinética de la ciclosporina.....	15
2.2.2. Mecanismo de acción de la ciclosporina	16
2.2.3. Posología de la ciclosporina	17
2.2.4. Reacciones secundarias del uso de la ciclosporina	17
2.3. Nefrotoxicidad causada por CsA.....	18
2.3.1. Daños histológicos en el riñón causados por CsA.....	19
2.4. Estrés oxidativo y CsA	20
2.4.1. Estrés oxidativo	20
2.4.2. Mecanismos de defensa antioxidante	21
2.4.3. Mecanismos enzimáticos	22
2.4.4. Mecanismos no enzimáticos	22

2.5. Ácido ascórbico.....	22
2.5.1. Farmacocinética y Farmacodinamia.....	23
2.5.2. Posología del ácido ascórbico.....	25
2.5.3. Reacciones adversas del ácido ascórbico.....	25
2.5.4. Fuentes alimenticias del ácido ascórbico	25
2.5.4. Beneficios fisiológicos por el consumo de ácido ascórbico	26
2.5.6. El ácido ascórbico y la modulación de la nefrotoxicidad mediada por fármacos	26
3. JUSTIFICACIÓN	27
4. HIPÓTESIS	28
5. OBJETIVOS	28
5.5. Objetivo general	28
5.2. Objetivos específicos	28
6. MATERIALES Y MÉTODOS	28
6.1 Especie animal.....	28
6.2 Inducción de psoriasis y nefrotoxicidad.....	29
6.3 Período de observación	29
6.4 Análisis macroscópico.....	30
6.5 Análisis histopatológico.....	30
6.6 Homogenados de tejido renal	30
6.7 Análisis de concentración de proteínas.....	31
6.8 Determinación de marcadores de estrés oxidativo, marcadores bioquímicos e inflamatorios renales	31
6.8.1 Malondialdehído	31
6.8.2 Estado Total Oxidativo	31
6.8.3 Superóxido dismutasa.....	32

6.8.4 Catalasa	32
6.8.5 Capacidad Antioxidante Total	33
6.9 Marcadores de inflamación	33
6.9.1 Factor de Necrosis Tumoral	33
6.9.2 Interleucina 6.....	33
6.9.3 Molécula de daño renal (KIM-1)	34
6.10 Análisis estadístico.....	34
7. RESULTADOS	35
7.1. Consumo de alimento y peso corporal.....	35
7.2. Evaluación del PASI.....	35
7.3. Análisis macroscópico y peso relativo de los órganos	37
7.4. Análisis histopatológico	37
7.4.1. Evaluación del índice de Baker	38
7.4.2. Evaluación del índice renal.....	40
7.5. Marcadores bioquímicos	43
7.6 Marcadores del estado oxidativo.....	44
7.7 Análisis de marcadores inflamatorios renales	45
8. DISCUSIÓN	46
9. CONCLUSIONES	50
10. LITERATURA CITADA	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. La psoriasis se puede presentar de formas diferentes, A) Pústula, B) Folicular, C) Guttata, D) Placas y E) Eritrodérmica	11
Figura 2. Fisiopatología de psoriasis (21).....	13
Figura 3. Hallazgos histopatológicos.....	14
Figura 4. Mecanismo de acción de la ciclosporina.	17
Figura 5. Alteraciones glomerulares. A) Glomérulo con fibrosis pericapsular y ligero aumento de la matriz mesangial (en detalle se resalta la fibrosis pericapsular y la esclerosis perihiliar con la tinción de Masson) (H&E, ×400). B) Glomérulo con esclerosis difusa, disminución de tamaño del ovillo glomerular e «hiperplasia embrional» (H&E, ×400). C) Glomérulo con esclerosis total, rodeado de infiltrado linfocitario (H&E, ×200) (37).	19
Figura 6. Alteraciones tubulointersticiales en el caso clínico. A) Marcado infiltrado infocitario en el intersticio, acompañado de atrofia tubular (H&E, ×200). B) Infiltrado intersticial a predominio linfocitario con algunos neutrófilos que provocan tubulitis, y marcados cambios regenerativos tubulares (H&E, ×400). C) Zonas de fibrosis intersticial con marcada atrofia tubular (H&E, ×100) (37).....	20
Figura 7. Estructura química del ácido ascórbico	23
Figura 8. Evolución del peso corporal de los grupos experimentales y del grupo control, durante la inducción de psoriasis inducida por IMQ y tratada por CsA. Los valores son expresados como media ± SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p<0.05$)....	35
Figura 9. Evaluación de las lesiones dérmicas del Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI). A: VASELINA, B: VitC, C: CsA, D: IMQ, E: IMQ+VitC, F: IMQ+CsA, G: IMQ+CsA+VitC	36
Figura 10. Puntuación del PASI correspondiente a descamación, eritema y endurecimiento de los grupos experimentales con IMQ, CsA y VitC en comparación con el grupo vaselina. Los valores son expresados como media ± SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p<0.05$).	36

Figura 11. Peso relativo de los órganos de los grupos experimentales tratados con IMQ, CsA y VitC. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p<0.05$).	37
Figura 12. Fotomicrografías representativas de secciones histopatológicas de tejido renal. H&E, 10x. los grupos; A) Control (Vaselina), B) VitC y C) CsA; no presentaron hallazgos propios de la psoriasis. D) IMQ a: paraqueratosis, b: abscesos de Munro, c: hiperqueratosis, d: infiltrado linfocitario, e: acantosis, f: congestión papilar. E) IMQ+VitC a: paraqueratosis, b: abscesos de Munro, d: infiltrado linfocitario, e: acantosis, f: congestión papilar, g: alargamiento de las crestas. F) IMQ+CsA a: paraqueratosis, b: abscesos de Munro, c: hiperqueratosis, d: infiltrado linfocitario, e: acantosis, f: congestión papilar. G) IMQ+CsA+VitC c: hiperqueratosis, d: infiltrado linfocitario, f: congestión papilar.	39
Figura 13. Índice de Baker de los grupos de tratamientos como vaselina, VitC, CsA, IMQ, IMQ+VitC, IMQ+CsA y IMQ+CsA+VitC. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p<0.05$).	40
Figura 14. Hallazgos histopatológicos propios de la psoriasis. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Kruskal-Wallis, seguida de Prueba Tukey post hoc y Dunn, $p<0.05$).	40
Figura 15. histopatológicas de tejido renal. H&E, 40x. Los grupos; A) Control (Vaselina) y B) VitC, no presentaron daños nefrotóxicos. f- Fibrosis; e- engrosamiento de la cápsula de Bowman; d- vasodilatación capilar; h- hiperplasia de las células mesangiales; k- cariólisis; estrella- degeneración de las células epiteliales tubulares; t- trombosis capilar glomerular; v- glomérulo con pérdida del penacho capilar; a- atrofia de túbulo proximales y distales de la zona cortical; c- cilindros de túbulo; i- infiltración de células inflamatorias intersticiales.	42

Figura 16. Índice renal. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p < 0.05$).....	43
Figura 17. Hallazgos histopatológicos de la nefrotoxicidad. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Kruskal-Wallis, seguida de Prueba Tukey post hoc y Dunn, $p < 0.05$).	43
Figura 18. Parámetros bioquímicos, creatinina, ácido úrico y urea. En los grupos tratados con IMQ, CsA y VitC en comparación con el grupo de vaselina. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p < 0.05$).....	44
Figura 19. Marcadores de estrés oxidativo. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p < 0.05$)	45
Figura 20. Marcadores inflamatorios renal. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *Diferencias significativas estadísticamente comparadas con ANOVA y Prueba Tukey post hoc, $p < 0.05$)	45

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Frutas y verduras ricos en vitamina c.....	25
--	----

ABREVIATURAS

CsA: Ciclosporina A

GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno

IL: Interleucina

IMQ: Imiquimod

MDA: Malondialdehído

NFATc: Factor Nuclear de las Células T activadas

NO: Óxido Nítrico

NOO⁻: Radical peroxinitrito

NOS: Óxido Nítrico sintetasa

•OH: Radical hidroxilo

¹O₂: Oxígeno singlete

³O₂: Oxígeno triplete

O₂•-: Radical superóxido

PASI: Índice de severidad del área de psoriasis (Del inglés *Psoriasis Area and Severity Index*)

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno (Del inglés *Reactive Oxygen Species*)

SOD: Superóxido dismutasa

TAC: Capacidad Antioxidante Total (Del inglés *Total Antioxidant Capacity*)

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa

TOS: Estado Total Oxidativo (Del inglés *Total Antioxidant Capacity*)

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

VitC: Vitamina C

VitE: Vitamina E

XHD: Xantina deshidrogenasa

XO: Xantina oxidasa

RESUMEN

La Psoriasis es una enfermedad dermatológica de carácter autoinmune. Se ha reportado que el eje inmunológico que involucra citocinas como TNF- α , IL-17 e IL-23 puede estar relacionado con su patogénesis. Entre los medicamentos más utilizados para la psoriasis moderada a severa se encuentran los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina. A pesar del amplio uso de la ciclosporina, se ha documentado que su empleo a largo plazo puede causar nefrotoxicidad. Existen estudios que consideran al estrés oxidativo como un factor de riesgo para la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina; por lo que el empleo concomitante de antioxidantes como la vitamina C (VitC) podría ser una estrategia para contrarrestar la nefrotoxicidad inducida por este medicamento. El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de VitC sobre marcadores renales de estrés oxidativo e inflamación en un modelo murino de psoriasis inducida por imiquimod (IMQ) tratado con ciclosporina. Se realizó un estudio experimental, formando 7 grupos: IMQ, VitC, CsA, IMQ+VitC, IMQ+CsA y IMQ+CsA+VitC. Se evaluó el peso corporal, índice de severidad de psoriasis (*PASI*), índice de Baker, peso relativo de los órganos, parámetros bioquímicos, índice renal, y biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación. Los resultados mostraron que el grupo de IMQ+CsA+VitC presentó un *PASI* menor respecto al grupo tratado con IMQ. La creatinina aumentó significativamente reflejando la nefrotoxicidad; el ácido úrico se redujo en el control positivo tanto en monoterapia como en combinación con CsA y VitC. La urea disminuyó en el grupo IMQ en comparación con los animales tratados con VitC. En el índice renal se observaron lesiones como fibrosis, vasodilatación capilar, atrofia e infiltración de células inflamatorias intersticiales, tanto en glomérulo como en túbulos. Respecto a los marcadores de estrés oxidativo e inflamatorios, estos no mostraron diferencias significativas, excepto en catalasa y la capacidad antioxidante total. En conclusión, la vitamina C es capaz de disminuir el índice de severidad de las lesiones psoriásicas. Sin embargo, dicho antioxidante no fue capaz impactar significativamente sobre la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina A en el cuadro psoriásico.

Palabras clave: ciclosporina, nefrotoxicidad, psoriasis, vitamina C

ABSTRACT

Psoriasis is an autoimmune dermatological disease. It has been reported that the immunological axis involving cytokines such as TNF- α , IL-17, and IL-23 may be related to its pathogenesis. Among the most commonly used drugs for moderate to severe psoriasis are calcineurin inhibitors such as cyclosporine. Despite the widespread use of cyclosporine, its long-term use may cause nephrotoxicity. Some studies consider oxidative stress a risk factor for cyclosporine-induced nephrotoxicity; therefore, the concomitant use of antioxidants, such as vitamin C (VitC), could be a strategy to counteract cyclosporine-induced nephrotoxicity. The aim of this study was to evaluate the effect of VitC on renal markers of oxidative stress and inflammation in an imiquimod (IMQ)-induced murine model of psoriasis treated with cyclosporine. An experimental study was conducted, forming seven groups: IMQ, VitC, CsA, IMQ+VitC, IMQ+CsA, and IMQ+CsA+VitC. Body weight, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Baker index, relative organ weight, biochemical parameters, renal index, and biomarkers of oxidative stress and inflammation were evaluated. The results showed that the IMQ+CsA+VitC group had a lower PASI score than the IMQ-treated group. Creatinine levels increased significantly, reflecting nephrotoxicity; uric acid levels were reduced in positive control, both in monotherapy and in combination with CsA and VitC. Urea levels decreased in the IMQ group compared with animals treated with VitC. Renal index analysis revealed lesions such as fibrosis, capillary vasodilation, atrophy, and infiltration of interstitial inflammatory cells in both glomeruli and tubules. Regarding oxidative stress and inflammatory markers, no significant differences were observed, except for catalase and total antioxidant capacity. Overall, vitamin C can reduce the severity index of psoriatic lesions. However, this antioxidant did not significantly reduce cyclosporine A-induced nephrotoxicity in the psoriatic condition.

Keywords: cyclosporine, nephrotoxicity, psoriasis, vitamin C

1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad dermatológica, incurable, que se caracteriza por la presencia de placas blancas/grisáceas gruesas que afectan del 2 al 3 % de la población mundial (1). Aunque se manifiesta en la piel, posee un impacto significativo en todo el organismo relacionándose con múltiples comorbilidades como diabetes, depresión e hipertensión arterial. Además, la salud mental de los pacientes se ve afectada debido al estigma social, lo que se traduce como discriminación tanto laboral como personal (2).

Actualmente, existen diversas terapias paliativas cuya elección depende de la severidad del cuadro clínico como son: tratamientos tópicos, fototerapia, tratamientos biotecnológicos y sistémicos. Dentro de esta última categoría se encuentran los inhibidores de calcineurina, incluyendo a la ciclosporina A (CsA) (3). Aunque la CsA es un fármaco de primera elección en la psoriasis moderada a severa, su uso a largo plazo puede causar toxicidad renal, hipertensión arterial e inmunosupresión. Derivado de esto, la tasa de abandono de tratamiento es relativamente alta, lo que provoca un mal manejo de la enfermedad así como búsqueda de alternativas terapéuticas, que causan un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes (4).

El efecto terapéutico de la CsA se manifiesta después de 4 semanas, alcanzando la máxima eficacia entre las 8 a 12 semanas de tratamiento continuo. La dosis inicial de 2,5 mg/Kg/día ha demostrado que mejora el 75% de los signos y síntomas de la enfermedad en alrededor del 30-60% de los pacientes. En caso de ser necesario, la dosis puede aumentarse a 5 mg/Kg/día, incrementando el éxito de tratamiento. Si los pacientes presentan efectos adversos, la interrupción de la terapia producirá que la psoriasis reaparezca en un periodo de 3 a 4 meses, independientemente que la suspensión sea escalada o directa. La gestión de CsA se basa en la monoterapia, ya que no existe evidencia que respalde alguna sinergia con otro medicamento sistémico (5).

La nefrotoxicidad de CsA es dependiente de la dosis y duración del tratamiento. Alrededor del 30% de los pacientes psoriásicos que siguen un tratamiento con este

medicamento presentan elevación de creatinina sérica, ácido úrico y potasio (6,7). La CsA afecta a las células tubulares ocasionando atrofia tubular, incremento de citocinas proinflamatorias, fibrosis intersticial, incremento del estrés oxidativo y apoptosis. Varios radicales libres están implicados en la nefrotoxicidad inducida por CsA, siendo el radical superóxido el más importante (8).

En los últimos años, la suplementación con antioxidantes exógenos que provienen de los alimentos han sido motivo de estudio como una alternativa terapéutica para disminuir la nefrotoxicidad causada por CsA en modelos animales (8). Sin embargo, el impacto de antioxidantes como la vitamina C en la nefrotoxicidad inducida por CsA en el contexto de la psoriasis no ha sido suficientemente estudiado (9).

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica incurable de la piel que se caracteriza por pápulas y placas de diferentes tamaños y configuración, cubiertas por escamas estratificadas, imbricadas y abundantes, de color grisáceo o blanco nacarado y de localización casi siempre simétrica (10). Tiene una expresión clínica característica con lesiones eritemato-escamosas de extensión y severidad variables (11,12). Esto da lugar a que la psoriasis tenga diferentes clasificaciones como son: pustulosa, folicular, guttata, en placas y eritrodérmica (**Figura 1**). Adicional a los cambios fenotípicos en el tegumento, se presentan prurito, dolor y agrietamiento (13).

La psoriasis se considera una patología idiopática ya que puede aparecer a una edad temprana o tardía, con alta incidencia entre los 20 y 55 años independiente del sexo presentando síntomas graves con influencia de los antecedentes familiares. Este trastorno está relacionada a una susceptibilidad genética poligénica aumentando el porcentaje a 41% del número de hijos afectados, cuando ambos padres padecen la enfermedad (14,15). Además, la psoriasis está vinculada como un factor de riesgo para muchas enfermedades como: enfermedades cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, tumores malignos, y trastornos del estado de ánimo (13).

Se ha evidenciado la efectividad del tratamiento de la psoriasis con inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), inhibidores de interleucina 17 (IL-17) e inhibidores de interleucina 23 (IL-23) como agentes biológicos que suprimen la función de citocinas específicas. Sin embargo, también se ha reportado que la psoriasis es inestable al tratamiento con estos agentes, lo que sugiere que un eje inmunológico distinto del TNF- α , IL-17 e IL-23 podría estar involucrado su patogénesis y evolución clínica (16).



Figura 1. Formas clínicas de la psoriasis, A) Pustulosa, B) Follicular, C) Guttata, D) Placas y E) Eritrodérmica

2.1.1. Incidencia a nivel mundial y México

A nivel mundial, la psoriasis afecta alrededor del 0.1 al 6% de la población; estimando que 2% de la población europea la padece, así como del 1 al 2% en el continente americano (10). En México, la psoriasis afecta a 2.5 millones de la población en general. La Organización Mundial de la Salud, clasificó a la psoriasis como una de las enfermedades de tipo no infeccioso, más graves (13). Además de las lesiones cutáneas pueden manifestarse alteraciones ungueales hasta 55% de los pacientes (12). Existen diversos factores que influyen en su desarrollo como traumatismos, estrés y predisposición genética (17).

Aunque no hay investigaciones exhaustivas sobre la psoriasis en México, en un estudio descriptivo, participaron un total de 209 mexicanos que fueron divididos en dos grupos: el primero estuvo conformado por 103 pacientes con psoriasis y el segundo, por 106 personas voluntarias libres de la enfermedad. Se trató de individuos que acudieron a la consulta externa del Hospital General Dr. Manuel Gea González durante febrero de 2010 a febrero de 2011. La edad media del grupo con psoriasis fue de 48.37 ($\pm$ 15) años. Dentro del grupo estudiado, 56 (54.4 %) fueron mujeres y 47 (45.6 %), hombres. En lo referente al grupo con psoriasis, la mayoría de los pacientes presentaron psoriasis leve a moderada, con una media de 15.72 ($\pm$ 14.60) puntos con base en el sistema PASI; 75 (72.8 %) pacientes presentaron psoriasis leve; en 25 (24.3 %) de ellos se observó psoriasis moderada y 3 (2.9 %) pacientes tuvieron psoriasis grave. La psoriasis en placas fue la forma de presentación clínica más común, representando el 94.2% de los pacientes (18).

2.1.2. Fisiopatología de la psoriasis

La psoriasis puede ser ocasionada por diversos factores desencadenantes en pacientes genéticamente susceptibles, entre los que se encuentran traumatismos, estrés, infección, y uso de fármacos como betabloqueadores, interferón alfa o litio. Estos agentes inducen estrés en los queratinocitos, estimulándolos para producir péptidos antimicrobianos como LL-37, χ -defensinas, psoriasina y nucleótidos. Las células dendríticas plasmocitoides son activadas por péptidos antimicrobianos y nucleótidos secretados por los queratinocitos afectados, que se encargan de secretar citocinas como la IL-23 a nivel de los ganglios linfáticos; desencadenando la proliferación, migración y diferenciación de linfocitos Th1 y Th17. Posteriormente, estos grupos de linfocitos migran hacia la epidermis y como respuesta a citocinas producidas por macrófagos, queratinocitos y células dendríticas, producen citocinas efectoras como IL-17 e IL-22; las cuales se relacionan con inflamación crónica, proliferación de los queratinocitos y reclutamiento de neutrófilos (**Figura 2**). Como resultado de estos fenómenos inmunológicos, las lesiones psoriásicas se caracterizan por un engrosamiento del estrato espinoso, activación sostenida de los queratinocitos, proliferación y daño tisular (19).

Las células Th17 se caracterizan por producir citocinas como IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26; siendo la IL-17 la más relevante. En general, la IL-17 es producida, no solo por células de la inmunidad adaptativa, sino también por células de la inmunidad innata. Pese a que la producción de IL-17 por los linfocitos T es importante, la mayor concentración de esta citocina proviene de células de la inmunidad innata, como los neutrófilos y los mastocitos, lo que se evidencia en las lesiones psoriásicas. La IL-23 y la IL-1 β activan la degranulación de los mastocitos. Otras células secretoras de IL-17 e IL-22 son los linfocitos T γ y δ y las células linfoides, las cuales no necesitan un reconocimiento de antígeno para activarse ya que reconocen patógenos mediante los receptores de inmunidad innata (20).

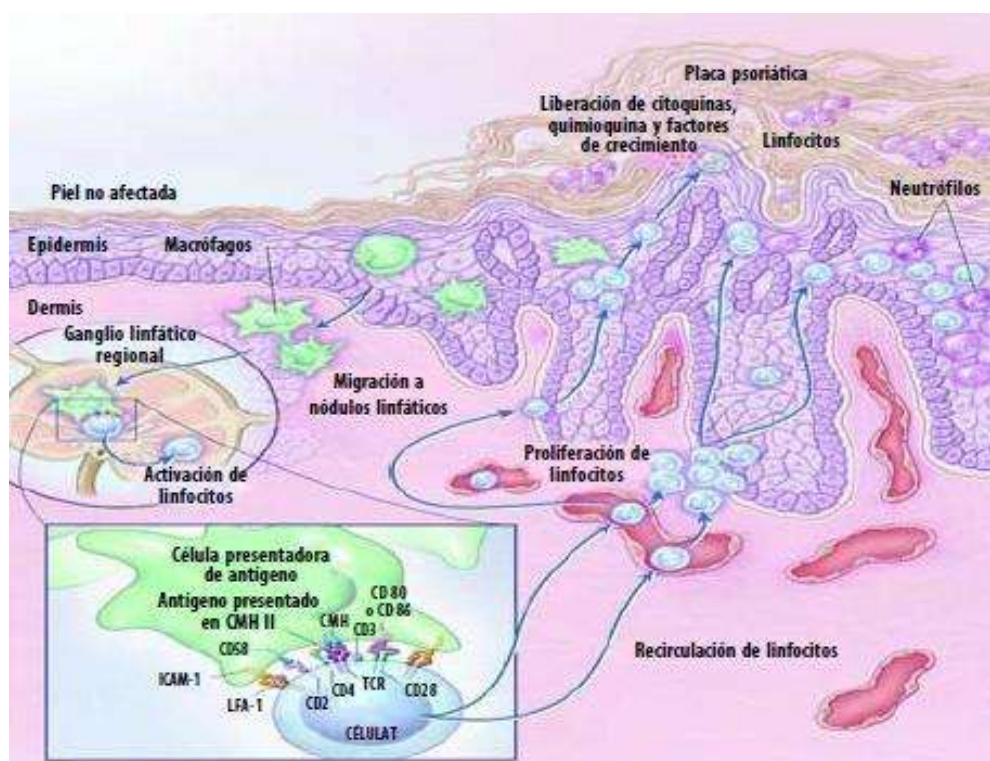


Figura 2. Fisiopatología de psoriasis (21).

2.1.3. Daños histológicos cutáneos en la psoriasis

La histopatología de la psoriasis se caracteriza por una serie de lesiones con inflamación leucocitaria, que conduce a una proliferación descontrolada de queratinocitos y dilatación vascular. La dilatación de los vasos sanguíneos es el fenómeno más estudiado en la psoriasis ya que es uno de los primeros signos

detectables, causado probablemente por el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (22,23).

El inicio de la psoriasis se distingue por un infiltrado linfocitario en los vasos sanguíneos más dilatados; posteriormente, hay presencia de hiperplasia epidérmica, conocida como acantosis y pápulas escamosas identificadas como paraqueratosis. Después, aparece la infiltración neutrofílica, que, en conjunto con la paraqueratosis forma en la capa córnea una lesión conocida como absceso de Munro (**Figura 3**) (23,24).

La histopatología de la psoriasis es reversible, comenzando con fibrosis y una disminución en el número de neutrófilos. La evaluación de esta enfermedad requiere una correlación clínico-patológica para comprender completamente el desenlace de la patología (23).

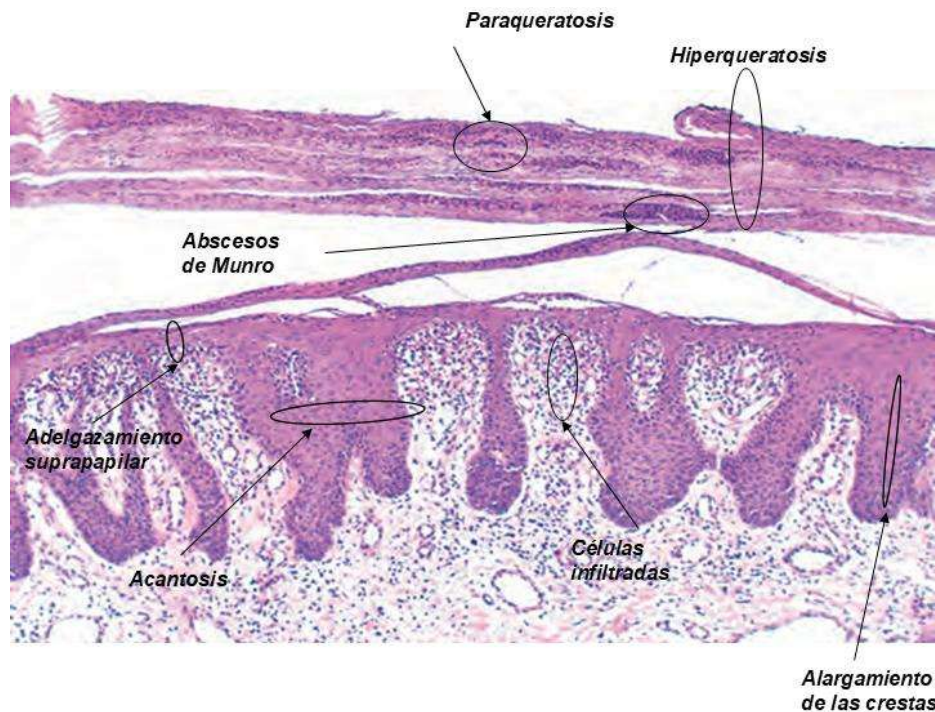


Figura 3. Hallazgos histopatológicos característicos de la psoriasis.

2.1.6. Medicamentos utilizados para psoriasis

El tratamiento para la psoriasis depende de su tipo clínico y gravedad. De forma general, hay dos tipos principales de tratamientos para la psoriasis: los tratamientos

tópicos, recomendados para pacientes con psoriasis leve a moderada (corticosteroides, derivados de la vitamina D, tazaroteno, antralina, tacrolimus, pimecrolimus y formulaciones más nuevas de alquitrán); y los tratamientos no tópicos, utilizados para pacientes con psoriasis grave, los que incluyen fototerapia, medicamentos sistémicos y biotecnológicos. Dentro de los medicamentos sistémicos, se encuentran los inhibidores de calcineurina como la CsA (19).

2.2. Ciclosporina

La CsA es un polipéptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, aislado del cultivo de la cepa del hongo *Tolypocladium inflatum* (25). Es un potente inmunosupresor que se emplea con éxito en pacientes para evitar el rechazo de trasplante de injerto y para enfermedades autoinmunes como la psoriasis. Sin embargo, su uso a largo plazo ocasiona efectos adversos graves sobre todo en el hígado y el riñón; en particular cuando la formulación es una microemulsión (Neoral), cuya biodisponibilidad se incrementa de forma considerable (26).

2.2.1. Farmacocinética de la ciclosporina

Absorción

Tras la administración oral de CsA, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 - 2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es del 20 al 50% (27).

Distribución

La CsA se distribuye en gran parte fuera del compartimento sanguíneo, con un volumen de distribución de 3,5 L/Kg. En la sangre, el 33 al 47% se encuentra en el plasma, el 4 al 9% en los linfocitos, el 5 al 12% en los granulocitos y el 41 al 58% en los eritrocitos. En plasma, el 90% se fija a las proteínas, principalmente a las lipoproteínas (27).

Biotransformación

La CsA se metaboliza ampliamente dando lugar a la formación de 15 metabolitos. El metabolismo tiene lugar principalmente en el hígado en la enzima CYP3A4 del citocromo P450 y las principales vías del metabolismo consisten en mono y dihidroxilación y N-desmetilación en varias posiciones de la molécula (26,27).

Eliminación

La eliminación se realiza principalmente por vía biliar. Solo un 6% de la dosis oral se elimina por la orina y solo el 0,1% en forma de fármaco inalterado. La vida media oscila entre 8,4 a 27 horas, el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas de CsA en sangre varía de 1,5 a 2 horas después de la administración oral (27,28).

Aunque la CsA es uno de los tratamientos más eficaces y de acción más rápida disponibles en la actualidad para la psoriasis, la tasa de mejoría depende de la dosis, que oscila entre 2 y 5,0 mg/kg/día (6).

2.2.2. Mecanismo de acción de la ciclosporina

El mecanismo de acción de CsA se da particularmente sobre la inmunidad mediada por los linfocitos T (**Figura 4**). El fármaco se difunde al citoplasma de los linfocitos T y se une a la ciclofilina formando un complejo que inhibe a la calcineurina fosfatasa. Esto hace que la calcineurina no pueda desfosforilar al Factor Nuclear de las Células T Activadas (NFATc), impidiendo su llegada al núcleo, bloqueando así la expresión de los genes de varias citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-4 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). En consecuencia, la ciclosporina ejerce su efecto terapéutico en la psoriasis al inhibir la activación de linfocitos T CD4⁺, disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias implicadas en la respuesta Th1/Th17 (29,30).

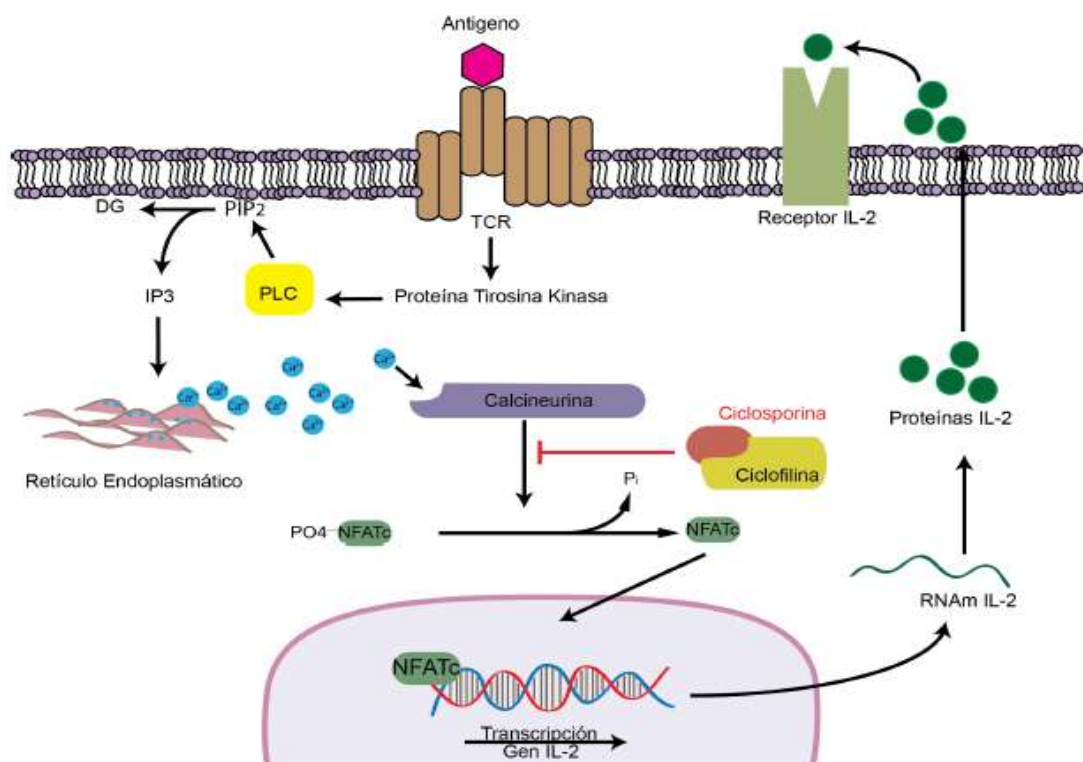


Figura 4. Mecanismo de acción de la ciclosporina.

2.2.3. Posología de la ciclosporina

La CsA está indicada en pacientes con psoriasis moderada a severa, en quienes la terapia convencional, resulta ineficaz e inadecuada. Para controlar la enfermedad la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/Kg/día, administrada en dos dosis. Si no se aprecia mejoría en 1 mes, la dosis puede aumentar gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/Kg/día. Los pacientes que no logran una respuesta favorable durante 6 meses con 5 mg/Kg/día deben suspender el medicamento (31).

2.2.4. Reacciones secundarias del uso de la ciclosporina

Los beneficios terapéuticos de los inhibidores de la calcineurina en trasplante de órganos y enfermedades autoinmunes han sido limitados por sus efectos adversos, incluyendo nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperpotasemia y un aumento en episodios cardiovasculares. El riesgo más grave del uso de inhibidores de calcineurina es la nefrotoxicidad que puede aparecer después del trasplante (32). Los factores de riesgo para toxicidad renal son: edad elevada (>50 años), dosis altas

(>5 mg/Kg/día), tratamientos a largo plazo (> 2 años) e incremento del estrés oxidativo (27).

2.3. Nefrotoxicidad causada por CsA

La nefrotoxicidad definida como lesiones renales, ya sean de tipo agudo o crónico, desencadenada por diversos xenobióticos. En el contexto del tratamiento con CsA, la toxicidad renal es dependiente del esquema terapéutico. El daño renal causado por CsA es una anomalía funcional, relacionada con un desequilibrio renal de mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores, así como la alteración de diversas vías de señalización. Esto se refleja como un aumento de la resistencia vascular intrarrenal y una disminución del flujo sanguíneo renal recíproco, seguido de la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Esta vasoconstricción se produce tanto en las arteriolas aferentes como en las adyacentes (27,33).

El daño en los vasos glomerulares y arteriulares provoca una disminución de la excreción de toxinas urémicas, alteración en el equilibrio hidroeléctrico de iones como sodio, litio, potasio y fosfatos, y una disminución de la reabsorción de bicarbonato, hipercloremia, lo que da lugar a la acidosis metabólica (34).

Distintos estudios han reportado que la disfunción vascular inducida por CsA resulta de un incremento de factores vasoconstrictores en la arteriola renal como la endotelina, el tromboxano y la angiotensina II y al mismo tiempo una disminución de factores vasodilatadores como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO), lo que conlleva a un desequilibrio entre la vasoconstricción renal y las sustancias vasoactivas, resultando en la disminución de la TFG y del flujo plasmático (5,34). Asimismo, el incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el aparato yuxtaglomerular da lugar a la activación del sistema renina-angiotensina, promoviendo la desregulación del sistema simpático, lo que deteriora la hemodinámica renal (35,36).

Además de lo ya mencionado, CsA causa daño renal debido a su interacción con las células tubulares, estimulando la transición epitelial-mesenquimal (EMT). Si bien la EMT es destacable en la tumorigénesis y en la embriogénesis, también tiene un

papel relevante en la remodelación de órganos parenquimatosos, en los cuales promueve la fibrosis (37).

Otra de las maneras por la CsA afecta al riñón, es mediante la apoptosis por activación de la vía FAS. Esta proteína pertenece a la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral y su vía de señalización es un mecanismo extrínseco que se encarga de la muerte celular programada, supresión de tumores y regulación del sistema inmune (38). De acuerdo con diversos estudios, CsA promueve la apoptosis mediante esta vía al incrementar la expresión de FAS y disminuir la actividad de factores anti-apoptóticos como Bcl-2 y Bcl-xL con la liberación de citocromo c al citosol y la translocación de Bax a la mitocondria, lo que provocó un desequilibrio entre Bcl y Bax (39).

2.3.1. Daños histológicos en el riñón causados por CsA

La toxicidad por CsA produce una alteración progresiva de la función renal e histológicamente, se observan lesiones arteriolares, hiper celularidad de mesangiales, trombosis capilar glomerular, glomérulo con pérdida del penacho capilar, infiltración de células inflamatorias intersticiales, fibrosis intersticial, atrofia glomerular y atrofia tubular (**Figuras 5 y 6**) (34,40). Se cree que la isquemia crónica causada por CsA está asociada con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y peroxidación lipídica (34).

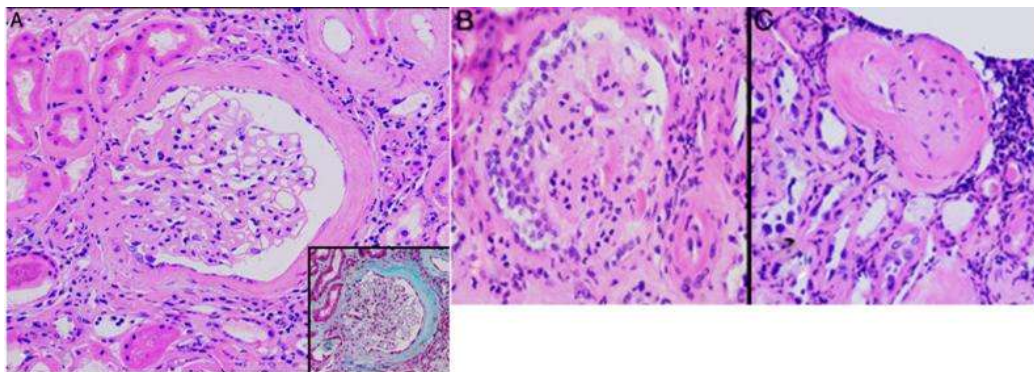


Figura 5. Alteraciones glomerulares. A) Glomérulo con fibrosis pericapsular y ligero aumento de la matriz mesangial (en detalle se resalta la fibrosis pericapsular y la esclerosis perihilar con la tinción de Masson) (H&E, ×400). B) Glomérulo con esclerosis difusa, disminución de tamaño del ovillo glomerular e «hiperplasia embrional» (H&E, ×400). C) Glomérulo con esclerosis total, rodeado de infiltrado linfocitario (H&E, ×200) (41).

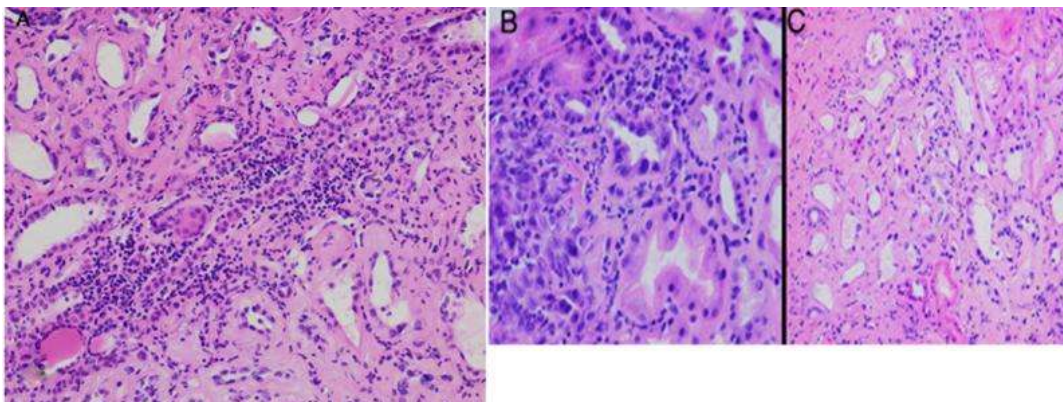


Figura 6. Alteraciones tubulointersticiales en el caso clínico. A) Marcado infiltrado linfocitario en el intersticio, acompañado de atrofia tubular (H&E, ×200). B) Infiltrado intersticial a predominio linfocitario con algunos neutrófilos que provocan tubulitis, y marcados cambios regenerativos tubulares (H&E, ×400). C) Zonas de fibrosis intersticial con marcada atrofia tubular (H&E, ×100) (41).

2.4. Estrés oxidativo y CsA

Se ha reportado que la CsA provoca un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La desregulación en la homeostasis del calcio conduce a una mayor contracción de las células del músculo liso, que da lugar a la toxicidad renal. Sin embargo, estos efectos están relacionados con la producción de ROS (34,40).

El exceso de ROS puede producirse por factores externos como la hipoxia. Se ha demostrado que la CsA es capaz de generar ROS y peroxidación lipídica, lo que parece estar directamente relacionado con el resultado patológico. El tratamiento con CsA induce un desequilibrio vasoconstricción-vasodilatación para causar hipoxia-reoxigenación tubular; por lo tanto, CsA podría causar la producción de ROS inducida por hipoxia en el riñón (34).

2.4.1. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad del cuerpo para neutralizar estos compuestos mediante sistemas antioxidantes (42). Las ROS se clasifican como radicales libres y no radicales; los radicales libres incluyen anión superóxido ($O_2^{\bullet -}$), peroxilo ($ROO^{\bullet}$), alcoxilo ($RO^{\bullet}$), óxido nítrico ($NO^{\bullet}$) e hidroxilo ($OH^{\bullet}$). Las especies no radicales incluyen peroxinitrito ($ONOO^-$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y ácido hipocloroso ($HOCl$) (42,43).

La mayoría de las ROS son generadas a nivel mitocondrial. El anión radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) se forma principalmente en los complejos I y III de la cadena de transporte de electrones, mediante la transferencia de electrones al oxígeno molecular (44). El $O_2^{\bullet-}$ da origen al radical hidroxilo ($\bullet OH$), al peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el oxígeno singlete (1O_2), siendo este último un derivado excitado del oxígeno molecular en estado fundamental (3O_2) al que nos referimos como oxígeno triplete (45).

Las ROS se forman dentro y fuera de las células, con funciones específicas dentro del metabolismo celular, como la interpretación de señales celulares, la expresión de genes, la protección inmunológica y la respiración celular. Esta característica coloca a las ROS como moléculas fundamentales en el desarrollo normal de las células (45). El $O_2^{\bullet-}$ es generado por reacciones de autooxidación y enzimáticas en diferentes organelos celulares en las mitocondrias por la oxidación de la semiquinona de la ubiquinona ($UqH\bullet$) y por la oxidación de la semiquinona de la flavina de la NADH deshidrogenasa ($FpH\bullet$), en el retículo endoplásmico a través del citocromo P450 y de la flavoproteína NADPH – citocromo P450 reductasa y en el Citosol por acción de la enzima xantina oxidasa (46).

Dentro de las sustancias que se oxidan y permiten la generación de esta forma reactiva se encuentran; la hemoglobina, mioglobina y catecolaminas. De igual forma, enzimas como Xantina Oxidasa (XO) y NADPH oxidasa generan radicales superóxidos. También, dentro de la fagocitosis es producido superóxido gracias a la activación de la enzima NADPH oxidasa que se encuentra en la membrana celular (46). A continuación, se describen los mecanismos involucrados en el estrés oxidativo:

2.4.2. Mecanismos de defensa antioxidante

Existen varios mecanismos de defensa para contrarrestar los efectos nocivos de las ROS incluyen compuestos de bajo peso molecular como ferritina, glutatión, Vitamina C (VitC) y vitamina E (VitE); así como varias enzimas endógenas como superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. Sin embargo, cuando no hay suficientes antioxidantes o se generan demasiadas ROS,

el equilibrio se altera y la posterior acumulación de radicales libres se vuelve generar daño a las células (30).

2.4.3. Mecanismos enzimáticos

La XO es una enzima citosólica que cataliza la oxidación de la hipoxantina a xantina y ácido úrico. La enzima existe en dos formas: xantina deshidrogenasa (XHD) y XO. La XO es la principal forma productora de superóxido. La actividad de la XO está aumentada en los desórdenes inflamatorios de las vías aéreas, en daño isquémico por reperusión, aterosclerosis, diabetes y en desórdenes autoinmunes.

Otra de las enzimas involucrada es la Óxido nítrico sintetasa (NOS), que es una familia de enzimas llamadas óxido nítrico sintetasa que generan óxido nítrico a partir de L-arginina, NADPH y O_2 (44). La familia está integrada por varios miembros: NOS neuronal (nNOS), NOS endotelial (eNOS) y la NOS inducible (iNOS), todas ellas se localizan en el citosol. La forma eNOS es la fuente primordial de óxido nítrico (NO) en las células endoteliales vasculares. En contraste con estas tres enzimas, la NOS mitocondrial (mtNOS) es una isoforma localizada en la mitocondria. Su localización en dicho organelo asegura la formación de ONOO⁻, a partir de la presencia de NO y de O_2 a nivel mitocondrial. Esta enzima puede producir superóxido cuando se desacopla y este radical libre a su vez se combina con NO originando peroxinitrito (ONOO⁻) (44,47).

2.4.4. Mecanismos no enzimáticos

Los antioxidantes exógenos involucran sustancias de bajo peso molecular como la VitC, la VitE, los carotenoides, los flavonoides que están presentes en frutas, verduras, frutos secos y cereales de consumo habitual. Los antioxidantes dietéticos pueden retrasar el envejecimiento y mitigar las complicaciones de enfermedades metabólicas (48).

2.5. Ácido ascórbico

La VitC o ácido ascórbico es un compuesto hidrosoluble, compuesto por seis carbonos con una fracción de 2, 3-nodiol. La actividad antioxidante de la VitC proviene del 2, 3-enodiol, actuando como donante de un electrón, estabilizando los radicales libres y protegiendo a las células del daño oxidativo (**Figura 7**). La VitC es

una lactona de ácido glucónico derivada del ácido glucurónico y cetolactona soluble en agua con dos grupos hidroxilo ionizables con propiedades antioxidantes. (49,50).

La VitC es un nutriente esencial en los seres humanos, obteniéndola a través de la dieta, actúa como un cofactor esencial en reacciones enzimáticas como la biosíntesis de colágeno, la carnitina, los neuropéptidos y la regulación de la expresión de genes (50).

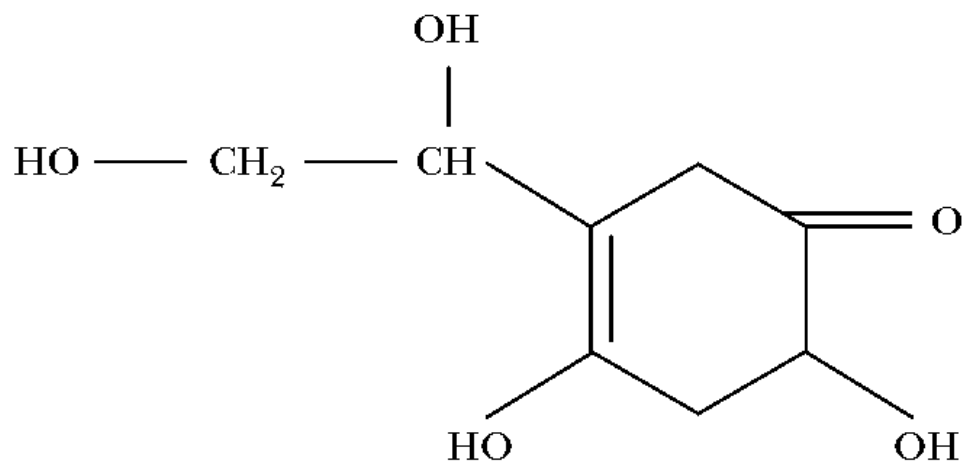


Figura 7. Estructura química del ácido ascórbico

2.5.1. Farmacocinética y Farmacodinamia

Absorción

La VitC se absorbe en el intestino por transporte activo y difusión facilitada, el mecanismo de transporte activo depende del transportador de VitC dependiente de sodio (SVCT) y difusión facilitada por transportadores de hexosa (GLUT). Se conocen dos isoformas de transportadores, aunque son similares en la secuencia y estructura de aminoácidos, tienen diferentes distribuciones tisulares. El transportador de VitC dependiente de sodio tipo 1 (SVCT1) producto del gen SLC23A1 en humanos es responsable de la absorción y reabsorción de la VitC en las células tubulares intestinales y renales, respectivamente SVCT1 existe principalmente en las membranas del borde en cepillo apical, los enterocitos y las células tubulares. El producto SVCT2 del gen SLC23A2 en humanos encuentra en el cerebro y la glándula suprarrenal. La biodisponibilidad de la VitC disminuye con una dosis creciente siendo del 100% en una dosis baja de 200 mg y cayendo a un

promedio de 73% en una dosis de 500 mg y a aproximadamente 50% en la dosis de 1.25 g. Dosis más altas tienen una biodisponibilidad incluso menor (51,52).

Distribución

Los niveles plasmáticos de VitC en una población adulta sana oscilan entre 40 y 65 μM . Son más altos en la categoría de 6 a 11 años y disminuyendo gradualmente. Sin embargo, hay un aumento en la población mayor de 60 años tanto en hombres como en mujeres. Las mujeres presentan en general niveles plasmáticos más altos que los hombres. Los niveles plasmáticos más altos de VitC en estado estacionario a largo plazo por administración oral son 70–85 μM (53).

Se ha reportado que los niveles plasmáticos de VitC a través de SVCT2 en líquido cefalorraquídeo son de aproximadamente 200 μM , cuatro veces más alto que los niveles plasmáticos promedio. También hay informes de que la VitC puede pasar a través de la barrera hematoencefálica en forma de ácido deshidroascórbico a través del transportador de glucosa GLUT1(53,54).

Biotransformación

El metabolismo de la VitC está ligado a su función antioxidante. Como se ha demostrado, sirve como un donante de electrones en reacciones biológicas, por lo tanto, se transforma en ácido deshidroascórbico (DHA) y se reduce a ácido ascórbico a través del radical ascorbilo. Aunque este es un radical libre, tiene la facilidad de convertirse fácilmente en ácido deshidroascórbico o en ácido ascórbico, lo que lo hace relativamente inerte (49,53).

Eliminación

La eliminación de la VitC es renal y aumenta con el incremento de la dosis. La vida media de excreción del ácido ascórbico depende de la vía de administración, la cantidad administrada y la velocidad de absorción. Tras una dosis oral de 1 g, la vida media es de aproximadamente 13 horas. Cuando se ingieren 1 - 3 g del ácido ascórbico al día, la principal vía de excreción es la renal. Con dosis superiores a 3 gramos, se excretan cantidades cada vez mayores de forma inalterada en las heces. El exceso de VitC absorbido y los metabolitos inactivos se excretan por la orina de

forma inalterada, lo que permite analizar analíticamente si existe o no, un estado de saturación de ácido ascórbico (55).

2.5.2. Posología del ácido ascórbico

La vitamina C (**vitC**) es un compuesto hidrosoluble de amplio uso en todo el mundo. Sin embargo, se estima que alrededor de 5% al 65% de la población no tiene una ingesta adecuada. La ingesta recomendada de vitC para adultos >19 años es dependiente del sexo y la edad, la dosis sugerida es de 75 mg para las mujeres y 90 mg para los hombres (56). En mujeres embarazadas se recomienda dosis de 85 mg y lactancia materna 120 mg (57).

2.5.3. Reacciones adversas del ácido ascórbico

Se ha reportado que la administración de dosis altas entre 1 y 200 g en particular por vía intravenosa, provoca nefropatía por acumulación de oxalato de calcio, que al ser insoluble en agua se cristaliza dentro de los túbulos renales y el epitelio, estos cristales inducen daño al epitelio tubular causando lesión tubular aguda y una presentación clínica de lesión renal aguda (49,53).

2.5.4. Fuentes alimenticias del ácido ascórbico

En los humanos la principal fuente de vitamina C es obtenida a través de los alimentos, particularmente de los frutos y verduras. A nivel mundial la, guayaba, la grosella negra, el kiwi, la fresa, el brócoli, la col rizada, espinaca, papa, jitomate y los pimientos son una fuente rica de vitamina C, tabla 1, (53,58)

Tabla 1. Frutas y verduras ricos en vitamina c

Alimentos	Contenido de vitamina C por cada 100 g
Guayaba	273
Pimientos	131
Papaya	80
Kiwi	71
Coliflor, col y repollo	65-67
Frambuesa	60
Limón y naranja	50

Mango	37
Mandarina	35

2.5.4. Beneficios fisiológicos por el consumo de ácido ascórbico

La VitC, en su forma de ascorbato actúa como antioxidante capaz de reducir el daño oxidativo en las células endoteliales y el subsiguiente aumento de la permeabilidad dependiente del endotelio, al proteger la generación de NO endotelial por medio de la NOS endotelial, ya que el ascorbato protege contra la fuga vascular al suprimir la activación de la proteína fosfatasa A2 (49).

La VitC está presente en varios procesos como la síntesis de colágeno, la síntesis de hormonas (noradrenalina/adrenalina y hormonas peptídicas), la síntesis de carnitina, la transcripción génica y la regulación de la traducción a través de diferentes mecanismos (hidroxilación de factores de transcripción, ARNt y proteínas ribosómicas, desmetilación de ADN e histonas), la eliminación de tirosina, la protección contra las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la reducción del hierro en el tracto gastrointestinal (53).

La VitC favorece la migración de neutrófilos al foco infeccioso, mejora la fagocitosis, la generación de oxidantes y la destrucción microbiana. De manera concomitante, protege el tejido del huésped del daño excesivo al potenciar la apoptosis de neutrófilos y su eliminación de los macrófagos, y al disminuir la necrosis de neutrófilos. Estudios reportan que la VitC es necesaria para que el sistema inmunitario genere y mantenga una respuesta adecuada contra los patógenos, evitando al mismo tiempo un daño excesivo al huésped. La VitC parece ser capaz de prevenir y tratar infecciones respiratorias y sistémicas al mejorar diversas funciones de las células inmunitarias (59).

2.5.6. El ácido ascórbico y la modulación de la nefrotoxicidad mediada por fármacos

De acuerdo con la literatura, la suplementación de sustancias antioxidantes con CsA tiene efectos positivos sobre marcadores de estrés oxidativo e inflamación. Parra Cid y col. reportaron que el uso de vitC y VitE puede contrarrestar la nefrotoxicidad

provocada por CsA en modelos animales incrementando la actividad intracelular de enzimas antioxidantes (60). Por otro lado, De Vries y col. determinaron que el uso de VitC y VitE puede disminuir los niveles de CsA en el organismo, lo que se traduce en una mejora de los niveles de creatinina sérica (61).

La suplementación con antioxidantes como la Vitamina C se ha sugerido como una alternativa atractiva para disminuir la nefrotoxicidad (62) inducida por otros fármacos como el metotrexato, cisplatino y gentamicina. (63,64) Sin embargo, su efecto nefroprotector durante el tratamiento con ciclosporina en el contexto de la psoriasis es desconocido.

3. JUSTIFICACIÓN

Estudios previos han demostrado que la vitamina C (vitC), un antioxidante de amplia disponibilidad comercial, posee efectos protectores frente al daño inducido por fármacos nefrotóxicos. No obstante, su acción renoprotectora durante el tratamiento de la psoriasis con ciclosporina A (CsA) aún no ha sido completamente dilucidada.

Dado que la psoriasis es una de las enfermedades dermatológicas autoinmunes de mayor prevalencia en México, y considerando que el estrés oxidativo y la nefrotoxicidad constituyen factores de riesgo que incrementan la morbimortalidad en estos pacientes, resulta relevante evaluar el efecto de la vitC sobre la nefrotoxicidad inducida por la CsA. Esta estrategia podría representar una alternativa terapéutica novedosa para prolongar la duración del tratamiento, atenuar la toxicidad renal e incrementar la calidad de vida de los pacientes, contribuyendo además a mitigar la falta de adherencia terapéutica asociada al uso de este fármaco en el tratamiento de la psoriasis.

4. HIPÓTESIS

La vitC modifica a marcadores de estrés oxidativo, inflamación y nefrotoxicidad inducida por CsA en un modelo murino de psoriasis inducida por Imiquimod.

5. OBJETIVOS

5.5. Objetivo general

Evaluar el efecto de vitC sobre marcadores de estrés oxidativo y nefrotoxicidad inducida por CsA en un modelo murino de psoriasis inducida por Imiquimod.

5.2. Objetivos específicos

- a) Analizar la influencia de vitC, sola y en combinación con CsA sobre severidad de la psoriasis, evolución del peso corporal e índice esplénico en el modelo murino de psoriasis.
- b) Examinar el impacto de vitC sola y combinada con CsA sobre el peso relativo de los riñones e histología de tejidos (riñón, piel y bazo) en el modelo murino de psoriasis.
- c) Cuantificar marcadores oxidantes y antioxidantes en homogenados de tejido renal en el modelo murino de psoriasis.
- d) Estimar valores de marcadores bioquímicos renales e inflamatorios en el modelo murino de psoriasis

6. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente proyecto estuvo representado por diversas etapas. Los detalles de cada una de estas se describen a continuación

6.1 Especie animal

Se utilizaron ratones machos de la cepa C57BL/6 con un peso de 25-30 g (9-11 semanas) provistas por el bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM, campus Juriquilla, Querétaro. A su llegada al laboratorio de Farmacognosia y Farmacología experimental, en la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, se dejaron 3 semanas de

aclimatación en el bioterio bajo las siguientes condiciones: 22 ± 3 °C, humedad 70%, luz artificial con periodos de 12 h de luz y 12 h de oscuridad, alimento y agua *ad libitum*. Antes de iniciar los experimentos, los grupos de estudio se formaron de la siguiente manera: (n=5): grupo 1 (control negativo - vaselina); grupo 2 (control positivo-psoriasis inducida IMQ 5%); grupo 3 (IMQ 5% + vitC 175 mg/Kg/día sc); grupo 4 (IMQ 5% + CsA 250 mg/Kg/día vo); grupo 5 (CsA 250 mg/Kg/ día vo); grupo 6 (vitC 175 mg/Kg/día sc); grupo 7 (IMQ 5%+ vitC 175 mg/Kg/día sc + CsA 250 mg/g/día vo).

6.2 Inducción de psoriasis y nefrotoxicidad

Después de las semanas de aclimatación se aplicó Imiquimod al 5% (Quimara®) (IMQ) a la piel dorsal de los animales durante 7 días para inducir la lesión psoriásica, previa depilación. A los grupos a los que se les indujo nefrotoxicidad con CsA, se les administró la dosis correspondiente a 250 mg/Kg de CsA al 10% (Ciclomun®, Kiron) [No. Q-0790-140] mediante cánula, después de 4 h de la administración de IMQ en el cuarto día de intervención. Los grupos con VitC (Dechra) [No. Q-0036-342], fueron administrados 6 h después del IMQ, por vía subcutánea durante 7 días.

El día 7 después de los procedimientos, los grupos experimentales se mantuvieron en ayuno durante 12 h y se procedió al sacrificio del modelo biológico, con una sobredosis de pentobarbital sódico al 6.5% (Sedalpharma®, Petpharma) [Q-7972-004], por vía intraperitoneal. Cuando los animales alcanzaron un estado de anestesia profunda, se procedió a la decapitación y obtención de la muestra sanguínea; a partir de la cual se recuperó el suero, para las determinaciones bioquímicas como urea, creatinina y ácido úrico. Además, se extrajeron los órganos riñón y piel quienes fueron utilizados para análisis macroscópico e histopatológico.

6.3 Período de observación

Para el monitoreo de los animales, se registró la evolución del peso corporal. Los ratones fueron pesados los días 0,4 y 7. Durante los 7 días de administración, los grupos se mantuvieron en constante observación, por lo que se analizó la severidad de lesiones dérmicas, a través de la determinación del Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI) evaluando los parámetros; induración, descamación y eritema,

teniendo una puntuación de 0 a 4. También se monitorearon el consumo de alimento y del agua.

6.4 Análisis macroscópico

Para el análisis macroscópico se extrajeron y se pesaron los siguientes órganos: corazón, riñones, pulmones, piel y bazo. Para calcular el índice esplénico se utilizó la siguiente ecuación.

$$\text{Índice esplénico} = \left(\frac{\text{Peso del bazo}}{\text{Peso corporal}} \right) (100\%)$$

Los órganos fueron depositados para su conservación en una solución buffer de fosfatos (PBS, 0.1 M) con formaldehído (PFA, 10%) taponada a un pH de 7.4.

6.5 Análisis histopatológico

Para el análisis histopatológico, los órganos previamente mencionados se sometieron a un proceso de deshidratación en concentraciones ascendentes de alcohol; posteriormente, se aclararon empleando un líquido diafanizador (xilol) HYCEL, dándole un aspecto translúcido al tejido, brindándole la solubilidad para su posterior inclusión de parafina (Paraplast Leica®). Los cortes histopatológicos se realizaron en el Laboratorio de Patología de la Facultad de Químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo con un micrótopo de rotación de RM2125 Leica Microsystems Nussloch GmbH. Se realizaron cortes a 3 µm y se montaron a una laminilla para su posterior tinción con hematoxilina-eosina.

Después se evaluaron daños histopatológicos (índice de Baker e índice renal), donde todas las secciones fueron calificadas a ciegas por investigadores independientes y se registró la puntuación medida.

6.6 Homogenados de tejido renal

Se depositaron 50 mg de tejido renal previamente lavado con solución fisiológica. Al tubo se le añadieron 500 µl de solución de buffer de fosfatos conteniendo inhibidores de proteasas. Se homogenizaron durante 10 segundos en baño de hielo.

Los homogenados obtenidos se mantuvieron en ultracongelación a una temperatura de -70°C para su conservación.

6.7 Análisis de concentración de proteínas

La cuantificación de proteínas se realizó mediante el método colorimétrico del Ácido Bicinconínico (BCA) con el kit BCA Protein Assay No. P011 APB Biosciences **(Rockville, MD, Estados Unidos)**, que involucra la reducción de Cu^{+2} a Cu^{+1} por las proteínas que se encuentran en una solución alcalina. En una microplaca se añadió 20 μL de muestra y 200 μL de solución BCA por triplicado, y se agitó por 30 segundos. Se incubó por 30 minutos a 37°C y se registró la densidad óptica a 562 nm. Se obtuvo la concentración proteica al interpolar las absorbancias obtenidas con una curva patrón de concentraciones conocidas que fue tratada de la misma manera.

6.8 Determinación de marcadores de estrés oxidativo, marcadores bioquímicos e inflamatorios renales

6.8.1 Malondialdehído

Consiste en la determinación colorimétrica de MDA cuando reacciona con ácido tiobarbitúrico, formando un aducto a altas temperaturas, utilizando el kit comercial TBARS Assay Item No. 10009055 Cayman Chemical Company (Ann Harbour, MI, Estados Unidos). El ensayo consiste en añadir 100 μL de muestra y 100 μL de solución SDS en un tubo para centrifuga y después se colocan 800 μL de agente cromogénico. Los tubos se colocaron en baño seco a 95°C por una hora y se detuvo la reacción con un baño de hielo. Estos se centrifugaron por 10 minutos a 1600 g a temperatura ambiente, y se recuperó el sobrenadante. En una microplaca se colocaron 200 μL de analito por triplicado y se determinó la absorbancia a 540 nm. Se realizó una curva estándar de forma paralela.

6.8.2 Estado Total Oxidativo

Se basa en la capacidad de transformar el Fe^{+2} a Fe^{+3} . Se utilizó el kit Total Oxidant Status Colorimetric Assay E-BC-K802-M Elabscience® (Houston, TX, Estados

Unidos) que gracias al potencial oxidante de ciertas moléculas en un medio ácido el Fe^{+2} se une al naranja de xilenol formando un complejo coloreado. Se depositaron en una placa de 96 micropocillos, 20 μL de muestra y 200 μL de agente cromogénico. Se mezcló con un agitador de placas y se tomó una absorbancia a 590 nm (blanco), posteriormente se adicionó 50 μL de sustrato se incubó por 5 minutos a 37°C ; se realizó una segunda lectura a la misma longitud de onda. Se sustrajo la absorbancia del blanco y se estimó la concentración con una curva de calibración realizada bajo las mismas condiciones.

6.8.3 Superóxido dismutasa

La cuantificación de la actividad de SOD se realizó con la ayuda del kit comercial Total Superoxide Dismutase Activity Assay (Hydroxylamine Method) E-BC-K019-M Elabscience® (Houston, TX, Estados Unidos). Se produce $\text{O}_2^{\bullet-}$ mediante la XO, lo que oxida a la hidroxilamina formando nitritos, estos serán inhibidos mediante la acción de SOD. Se colocaron 5 μL de muestra previamente diluida, 90 μL de buffer de trabajo y 30 μL de solución enzimática en una placa para microensayos. Se homogenizó con ayuda de un agitador de placas y se incubó por 50 minutos a 37°C . A continuación, se agregaron 180 μL de agente cromogénico y se registraron lecturas a una longitud de onda de 550 nm. De forma simultánea se realizó una curva patrón.

6.8.4 Catalasa

Para determinar la actividad catalítica de la catalasa se empleó el kit Catalase Activity Assay E-BC-K031-M Elabscience® (Houston, TX, Estados Unidos) que se fundamenta en la descomposición de H_2O_2 y su reacción con el molibdato de amonio para formar un complejo. Se adicionaron 20 μL de muestra y 200 μL de solución buffer en tubos eppendorf. Se incubaron por 5 minutos a 37°C y se añadieron 20 μL de sustrato. Se dejaron reposar por 10 minutos a temperatura ambiente y se realizó una lectura de absorbancia a 405 nm. La curva estándar se realizó de la misma manera para poder obtener la concentración de las muestras.

6.8.5 Capacidad Antioxidante Total

El análisis se llevó a cabo mediante el kit Total Antioxidant Capacity Assay Oxiselect™ STA-360 Cell Biolabs, Inc (San Diego, CA, Estados Unidos), que se basa en el potencial de reducción del cobre. Se añadieron 20 µL de muestra y 180 µL de buffer de reacción. Se obtuvo la primera absorbancia a 490 nm y se agregaron 50 µL de solución de cobre. Se incubó por 5 minutos a temperatura ambiente y se adicionaron 50 µL de solución de paro. Se realizó una segunda lectura a la misma densidad óptica para obtener concentraciones a partir de una curva patrón.

6.9 Marcadores de inflamación

6.9.1 Factor de Necrosis Tumoral

El método utilizado proviene del kit comercial Mouse TNF- α Legend Max 430907 Biolegend (San Diego, CA, Estados Unidos), el cual consiste en un ensayo inmunoenzimático tipo sandwich. Se colocaron 50 µL de muestra en una placa recubierta con un anticuerpo específico para TNF- α y se incubó por 2 h a temperatura ambiente. Se realizaron lavados con buffer y se añadieron 100 µL del anticuerpo secundario, procediendo a una segunda incubación por 1 h a temperatura ambiente. Después se realizaron nuevamente tres lavados con buffer, seguido de la adición de 100 µL de un conjugado de avidina-HRP a cada pozo, incubando por 30 minutos a temperatura ambiente. Se adicionaron 100 µL de solución sustrato, siguiendo una incubación de 15 minutos a temperatura ambiente. Por último, se detuvo la reacción con 100 µL de solución de paro y se obtuvieron absorbancias a 450 nm para cálculo de concentraciones. A la par se realizó una curva de estándares.

6.9.2 Interleucina 6

Se siguieron las instrucciones del kit comercial Mouse IL-6 Legend Max 431307 Biolegend (San Diego, CA, Estados Unidos), el cual corresponde a un ELISA tipo sandwich. Se depositaron 50 µL de muestra en una placa previamente recubierta con un anticuerpo específico para IL-6 y se incubó por 2 h a temperatura ambiente. Se realizaron lavados con buffer y se adicionaron 100 µL del anticuerpo secundario,

procediendo a una segunda incubación por 1 h a temperatura ambiente. Después se realizaron nuevamente tres lavados con buffer, y se agregaron 100 μ L de un conjugado de avidina-HRP, incubando por 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 100 μ L de solución sustrato, siguiendo una incubación de 15 minutos a temperatura ambiente. Por último, se detuvo la reacción con 100 μ L de solución de paro y se obtuvieron absorbancias a 450 nm para cálculo de concentraciones. Las concentraciones se obtuvieron por interpolación de resultados con una curva de calibración para IL-6 realizada con el procedimiento previamente descrito.

6.9.3 Molécula de daño renal (KIM-1)

La cuantificación del marcador de daño renal KIM-1 se llevó a cabo con el kit comercial número MBS164775 del fabricante Mybiosource, Inc. (San Diego, CA, Estados Unidos), el cual consiste en un ELISA tipo sándwich. En una microplaca recubierta con anticuerpo específico para KIM-1, se adicionaron 40 μ L de muestra, 10 μ L de anticuerpo secundario y 50 μ L del conjugado estreptavidina-HRP, incubando por 1 h a 37°C. Se realizaron lavados y se añadieron 50 μ L de solución sustrato A y 50 μ L de solución sustrato B, y se incubó por 10 minutos a 37°C. Se frenó la reacción agregando 50 μ L de solución de paro y se procedió a realizar una lectura de absorbancia a 450 nm. Se preparó la curva estándar de KIM-1 de manera simultánea para determinar las concentraciones de cada muestra.

6.10 Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron tratados con los programas de análisis JMP 6, IBM SPSS Statistics y GraphPad Prism 8. Para determinar la normalidad de las variables, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados se muestran en media $\pm$ SEM. Las comparaciones intragrupo se realizaron mediante el análisis de varianza (ANOVA); en caso necesario, se realizaron análisis post-hoc de Tukey y Dunn. Todos los resultados con un valor de $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

7. RESULTADOS

7.1. Consumo de alimento y peso corporal

El peso corporal de los grupos experimentales y del grupo control se muestran en la **Figura 8**. El grupo control y el grupo de vitamina C demostraron un incremento del peso corporal el día 4 y 7. En cambio, se observó una disminución del peso corporal de los grupos de CsA y IMQ+CsA.

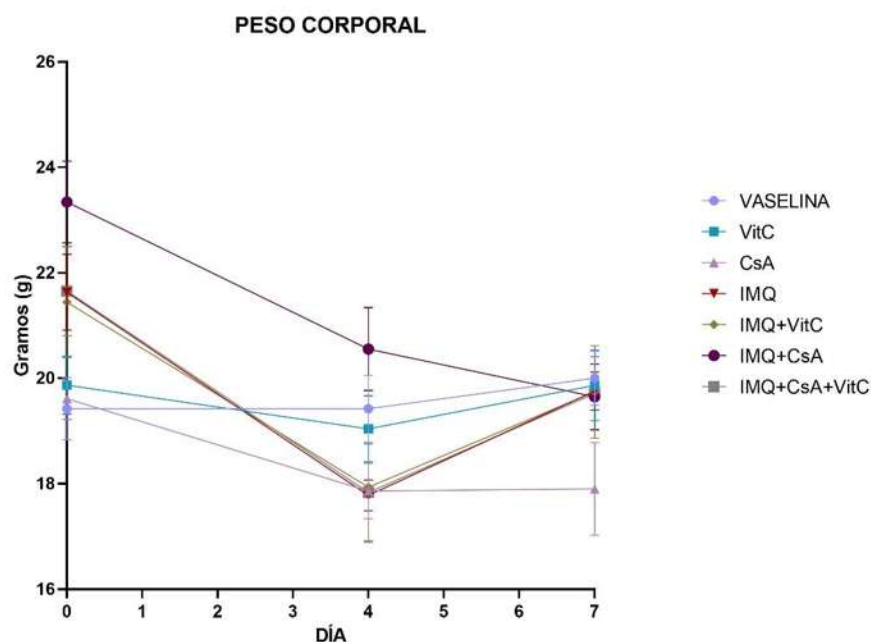


Figura 8. Evolución del peso corporal de los grupos experimentales y del grupo control, durante la inducción de psoriasis inducida por IMQ y tratada por CsA. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *ANOVA $p < 0.05$

7.2. Evaluación del PASI

En la **Figura 9** se muestra la evaluación del PASI en los grupos experimentales. El grupo control, VitC y CsA no presentaron signos de psoriasis puesto que no tuvieron intervención. En los grupos tratados con IMQ, se observó que el grupo control positivo IMQ, el grupo de IMQ+VitC, y el grupo de IMQ+CsA presentaron descamación, eritema y endurecimiento, lo que evidenció el establecimiento de la psoriasis. En el grupo de IMQ+CsA+VitC, pudo observarse que el eritema disminuyó, pero el endurecimiento y descamación se mantuvieron en niveles similares a otros grupos experimentales.



Figura 9. Evaluación de las lesiones dérmicas del Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI). **A:** VASELINA, **B:** VitC, **C:** CsA, **D:** IMQ, **E:** IMQ+VitC, **F:** IMQ+CsA, **G:** IMQ+CsA+VitC

En la **Figura 10**, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el valor del PASI total. Sin embargo, pudieron apreciarse tendencias hacia la disminución del PASI en los grupos tratados con CsA y VitC. El grupo de IMQ obtuvo una puntuación del PASI de 10 correspondiente a psoriasis severa; el grupo de IMQ+VitC y el grupo de IMQ+CsA tuvieron un PASI entre 7 y 8 correspondiente a psoriasis moderada. El grupo de IMQ+CsA+VitC mostró un PASI de 6 que corresponde a psoriasis moderada.

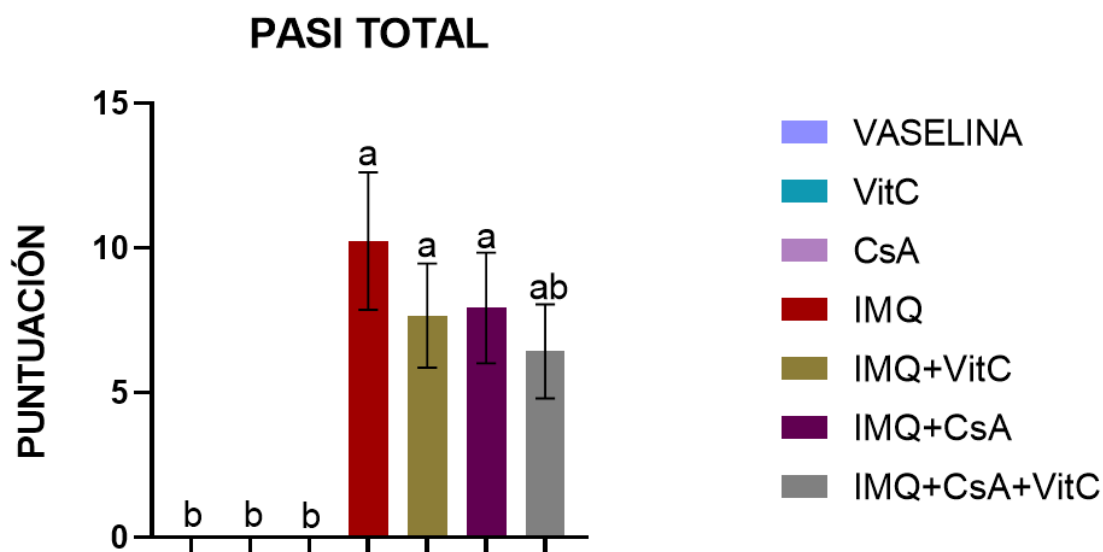


Figura 10. Puntuación del PASI correspondiente a descamación, eritema y endurecimiento de los grupos experimentales con IMQ, CsA y VitC en comparación con el grupo vaselina. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. Las letras distintas sobre las columnas indican diferencias estadísticamente significativas. *ANOVA $p < 0.5$; a, b: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey $p < 0.5$

7.3. Análisis macroscópico y peso relativo de los órganos

En el análisis macroscópico de los órganos no se observaron cambios morfológicos visibles en cuanto al color y alteraciones de la posición del riñón, pulmones, corazón y bazo. En la **Figura 11** se muestran los pesos de los órganos de los grupos de estudio, donde se observaron diferencias significativas en el bazo.

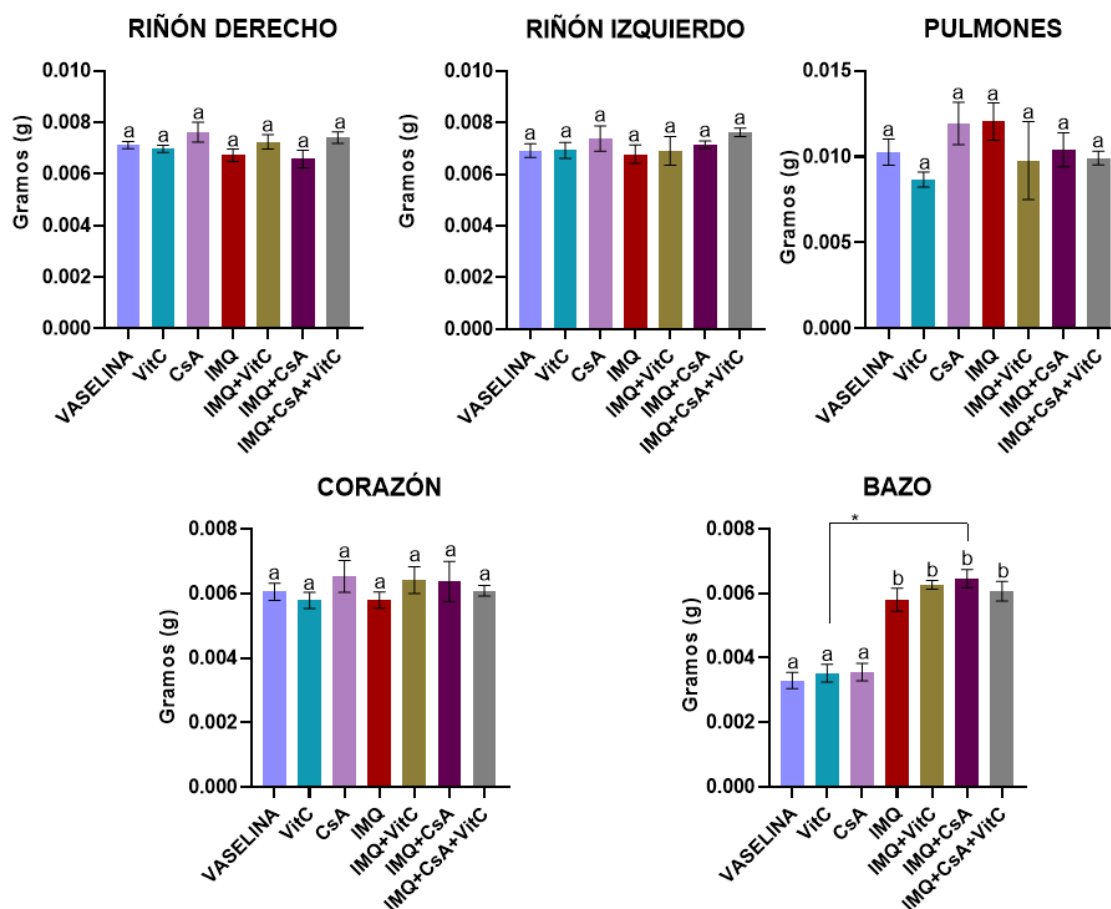


Figura 11. Peso relativo de los órganos de los grupos experimentales tratados con IMQ, CsA y VitC. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. Las letras distintas sobre las columnas indican diferencias estadísticamente significativas. *ANOVA $p < 0.5$; a, b: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey $p < 0.5$

7.4. Análisis histopatológico

En el análisis histopatológico se evaluó el índice de Baker, que describe semicuantitativamente los cambios histológicos de la piel psoriásica (65). De igual modo, se evaluó el índice renal donde se observaron hallazgos propios de la

nefrotoxicidad, en los grupos tratados con IMQ y CsA tanto en monoterapia como en combinación con VitC.

7.4.1.Evaluación del índice de Baker

La **Figura 12** muestra la histopatología de la piel, correspondiente a los hallazgos propios de la psoriasis. Los grupos; vaselina, VitC y CsA presentaron una arquitectura estructural bien conservada, tanto en la queratina, epidermis y dermis. Los hallazgos histopatológicos se presentaron en los siguientes grupos:

El grupo de IMQ mostró en la epidermis presencia de acantosis, focos de paraqueratosis e hiperqueratosis, un absceso de Munro con abundantes leucocitos polimorfonucleares. En la dermis se observó abundante infiltrado inflamatorio linfocitario, capilares dilatados, abundantes folículos pilosos asociados a glándulas sudoríparas apocrinas y la hipodermis presenta tejido adiposo y tejido conectivo.

La combinación del grupo de IMQ+VitC demostró acantosis, una región con paraqueratosis e hiperqueratosis, un absceso de Munro con abundantes leucocitos polimorfonucleares, algunas de las papilas presentan alargamiento de las crestas. En contraste, la dermis exhibió abundante infiltrado inflamatorio linfocitario, capilares dilatados, abundantes folículos pilosos asociados a glándulas sudoríparas apocrinas y la hipodermis presentó tejido adiposo algunos vasos sanguíneos y tejido conectivo.

En el grupo de IMQ+CsA se apreció en la epidermis acantosis, con paraqueratosis e hiperqueratosis, un absceso de Munro con abundantes leucocitos polimorfonucleares. En la dermis se observó infiltrado inflamatorio linfocitario, abundantes capilares dilatados y folículos pilosos asociados a glándulas sudoríparas apocrinas.

En la combinación de los tres tratamientos IMQ+CsA+VitC se observó en la epidermis un epitelio plano estratificado queratinizado con varias capas de células e hiperqueratosis. En la dermis se distinguió abundante infiltrado inflamatorio linfocitario, escasos capilares dilatados, abundantes folículos pilosos asociados a

glándulas sudoríparas apocrinas y la hipodermis presentó tejido adiposo, con algunos vasos sanguíneos y tejido conectivo.

En el análisis estadístico global del índice de Baker (**Figura 13**) se determinó que la combinación de los tres tratamientos IMQ+CsA+VitC, disminuyó significativamente la presencia de rasgos histopatológicos respecto al grupo de IMQ, en particular microabscesos de Munro (**Figura 14**), paraqueratosis, acantosis e infiltrado linfocitario.

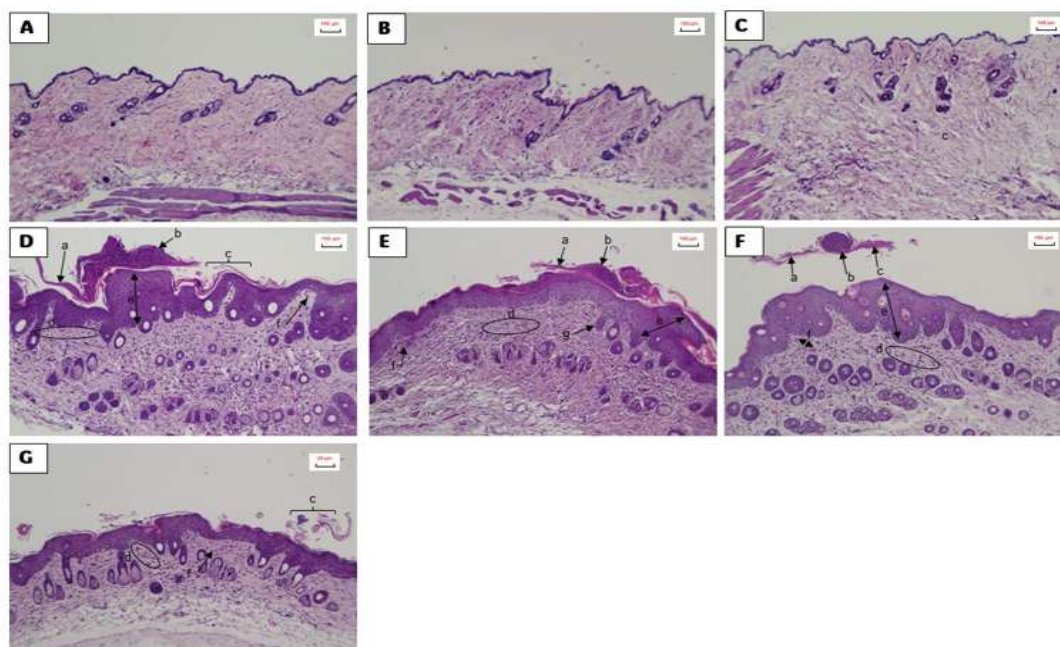


Figura 12. Fotomicrografías representativas de secciones histopatológicas de tejido renal. H&E, 10x. los grupos; **A)** Control (Vaselina), **B)** VitC y **C)** CsA; no presentaron hallazgos propios de la psoriasis. **D)** IMQ a: paraqueratosis, b: abscesos de Munro, c: hiperqueratosis, d: infiltrado linfocitario, e: acantosis, f: congestión papilar. **E)** IMQ+VitC a: paraqueratosis, b: abscesos de Munro, d: infiltrado linfocitario, e: acantosis, f: congestión papilar, g: alargamiento de las cretas. **F)** IMQ+CsA a: paraqueratosis, b: abscesos de Munro, c: hiperqueratosis, d: infiltrado linfocitario, e: acantosis, f: congestión papilar. **G)** IMQ+CsA+VitC c: hiperqueratosis, d: infiltrado linfocitario, f: congestión papilar.

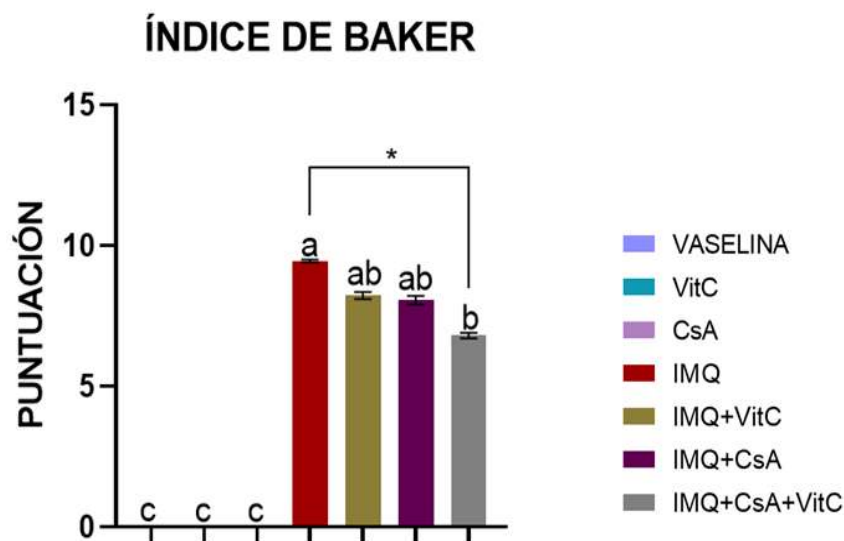


Figura 13. Índice de Baker de los grupos de tratamientos como vaselina, VitC, CsA, IMQ, IMQ+VitC, IMQ+CsA y IMQ+CsA+VitC. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *ANOVA $p < 0.5$; a, b, c: Las letras distintas sobre las columnas indican diferencias estadísticamente significativas. Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey $p < 0.5$

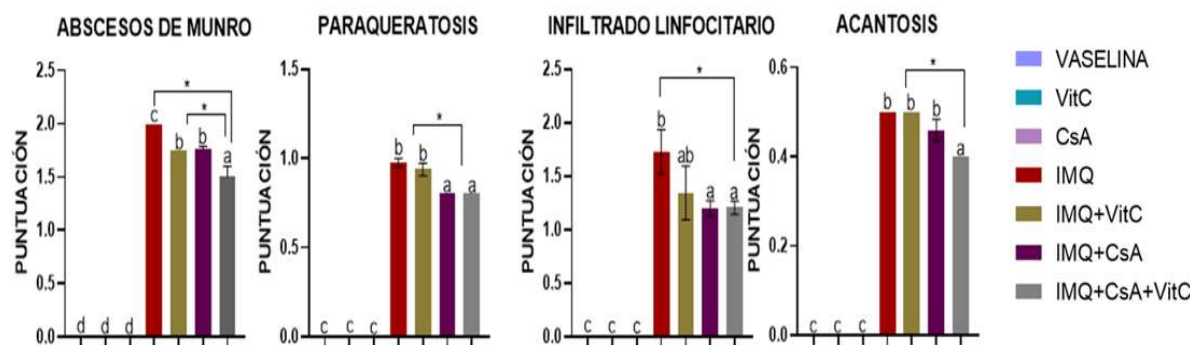


Figura 14. Hallazgos histopatológicos propios de la psoriasis. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *ANOVA $p < 0.5$; a, b, c, d: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey y Prueba de Dunn $p < 0.5$

7.4.2. Evaluación del índice renal

La histopatología del índice renal (**Figura 15**), mostró que los grupos; vaselina y VitC presentaron una arquitectura estructural del glomérulo y de los túbulos bien conservada sin presencia de nefrotoxicidad. Los hallazgos histopatológicos propios de la toxicidad renal se presentaron en los grupos:

El grupo de CsA demostró glomérulos con engrosamiento de la cápsula de Bowman e hiperplasia de las células mesangiales. En la zona peritubular se observó fibrosis y capilares dilatados. En algunos túbulos contorneados se observaron signos de necrosis, como es la cariólisis de las células epiteliales tubulares.

En IMQ se apreció uno de los glomérulos con pérdida del ovillo vascular y los otros glomérulos presentan hiperplasia de las células mesangiales con algunas sinequias. También se observan capilares dilatados con trombosis capilar glomerular. En algunos túbulos contorneados se observaron signos de necrosis, como es la cariólisis de las células epiteliales tubulares y escasa fibrosis peritubular.

En la combinación de IMQ+VitC en el corte histológico de la zona cortical del riñón hubo presencia de glomérulos con hiperplasia de las células mesangiales e infiltrado inflamatorio linfocitario periglomerular. En los túbulos contorneados proximales y distales se observó atrofia tubular, caracterizada por ensanchamiento de la luz tubular con pérdida de las células epiteliales. También se observó escaso infiltrado inflamatorio peritubular.

El grupo de IMQ+CsA en el cual se mostraron glomérulos con hiperplasia de las células mesangiales, glomérulo con engrosamiento de la cápsula de Bowman, expansión de la matriz mesangial, pérdida del espacio glomerular, con algunas sinequias y escaso infiltrado inflamatorio periglomerular. También se manifestaron túbulos contorneados proximales y distales, uno de ellos con atrofia y necrosis tubular con cilindros celulares en su interior; otros de los túbulos presentaron atrofia con detritus en su interior y abundante infiltrado inflamatorio peritubular.

La combinación del grupo de IMQ+CsA+VitC se observan tres glomérulos; uno de ellos presentó engrosamiento de la cápsula de Bowman y dos de ellos mostraron hiperplasia de las células mesangiales con expansión de la matriz mesangial. También se observaron túbulos contorneados con atrofia tubular y algunos de ellos presentan detritus celulares en su interior y una pequeña zona de sangrado peritubular. Por otro lado, se observa una zona en donde se presenta desprendimiento de túbulos contorneados. En la zona longitudinal y transversal de túbulos contorneados proximales y distales; algunos de ellos presentan signos de necrosis, como es la cariólisis y detritus celulares en su interior. Destaca uno de los túbulos contorneados con atrofia marcada; observándose un gran ensanchamiento de la luz tubular y pérdida de las células epiteliales.

En la **Figura 16** se muestra el análisis estadístico del índice renal, donde se aprecia que el grupo de IMQ+VitC disminuyó significativamente en comparación del grupo de IMQ+CsA+VitC, evidenciando que la VitC no tuvo efecto sobre la nefrotoxicidad a causa de la CsA. En la **Figura 17**, se aprecian los hallazgos histopatológicos como: hipertrofia, disminución del número de podocitos glomerulares, degeneración y necrosis tubular.

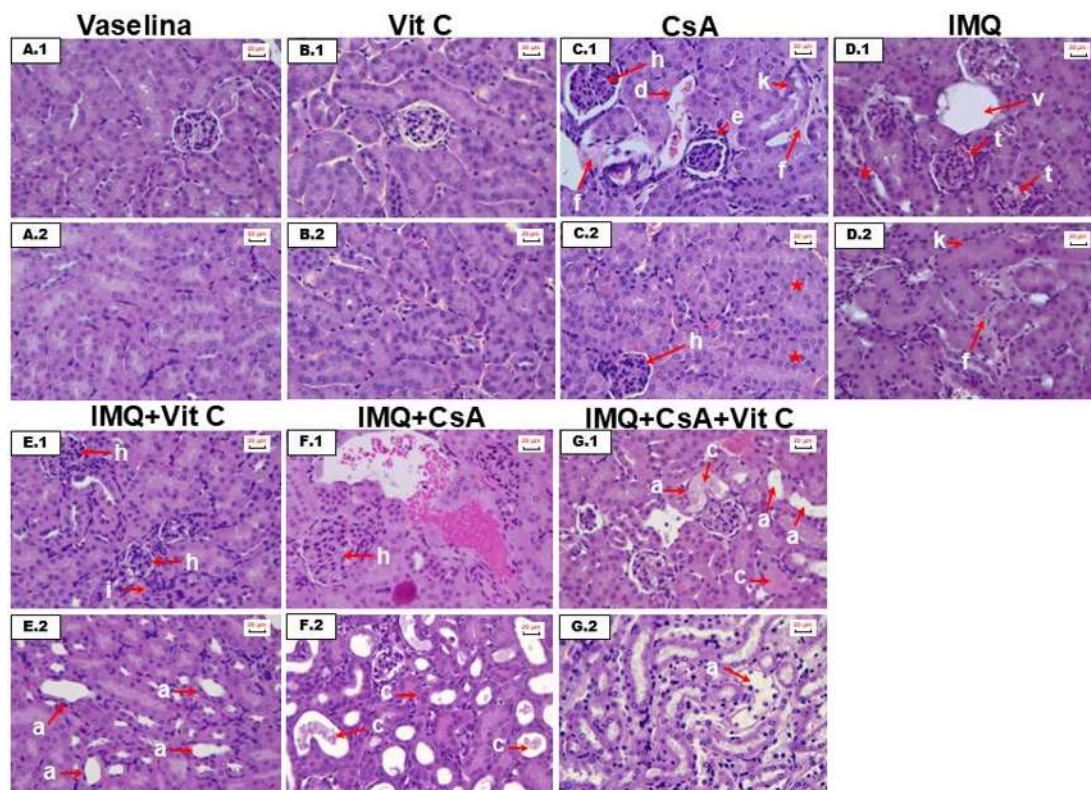


Figura 15. histopatológicas de tejido renal. H&E, 40x. Los grupos; A) Control (Vaselina) y B) VitC, no presentaron daños nefrotóxicos. **f-** Fibrosis; **e-** engrosamiento de la cápsula de Bowman; **d-** vasodilatación capilar; **h-** hiperplasia de las células mesangiales; **k-** cariólisis; **estrella-** degeneración de las células epiteliales tubulares; **t-** trombosis capilar glomerular; **v-** glomérulo con pérdida del penacho capilar; **a-** atrofia de túbulo proximales y distales de la zona cortical; **c-** cilindros de túbulo; **i-** infiltración de células inflamatorias intersticiales.

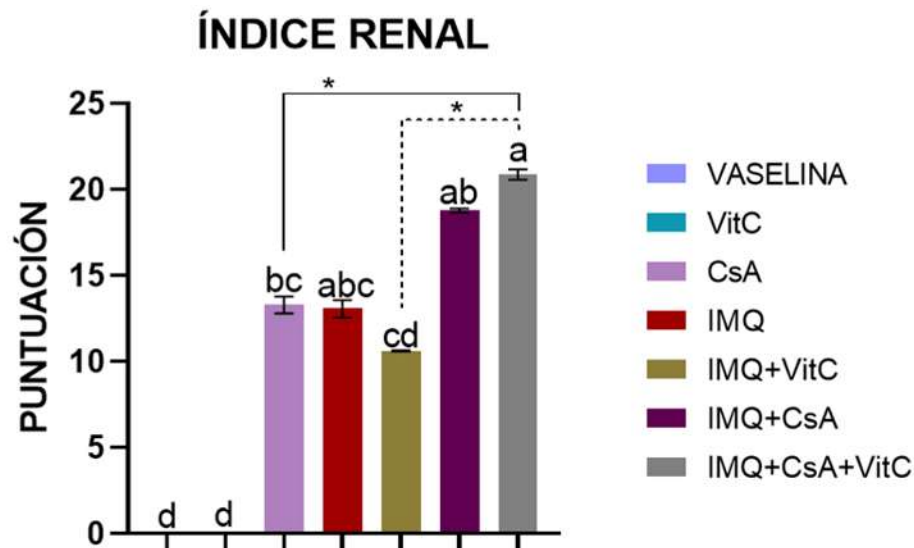
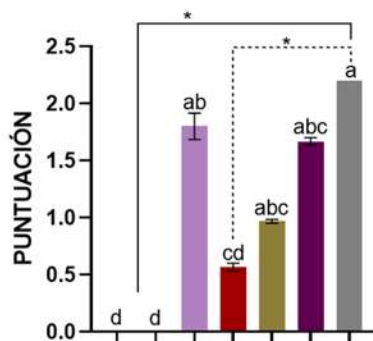


Figura 16. Índice renal. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. Las letras distintas sobre las columnas indican diferencias estadísticamente significativas. *ANOVA $p < 0.5$; a, b, c, d: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey $p < 0.5$

HIPERTROFIA Y DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE PODOCITOS GLOMERULARI



DENEGERACIÓN Y NECROSIS TUBULAR

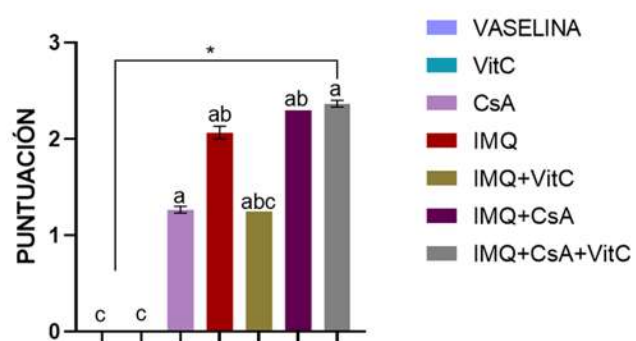


Figura 17. Hallazgos histopatológicos de la nefrotoxicidad. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. Las letras distintas sobre las columnas indican diferencias estadísticamente significativas. *ANOVA $p < 0.5$; a, b, c, d: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey y Prueba de Dunn $p < 0.5$

7.5. Marcadores bioquímicos

En la **Figura 18** se muestran los resultados de los biomarcadores renales como creatinina, urea y ácido úrico. Puede apreciarse que la creatinina aumentó en los grupos tratados con IMQ indicando una posible afectación de la función glomerular en respuesta a la inflamación sistémica inducida por IMQ. La combinación con CsA y VitC, no logró disminuir los niveles de creatinina, lo que refleja la nefrotoxicidad. El ácido úrico disminuyó significativamente en los grupos tratados con IMQ, esta reducción puede relacionarse con el incremento de ácido úrico como antioxidante

endógeno durante el estado inflamatorio inducido por IMQ. La urea presentó niveles significativamente inferiores en el grupo de IMQ en comparación con el grupo de VitC, esta disminución puede deberse a un incremento en la eliminación del compuesto en respuesta al proceso inflamatorio.

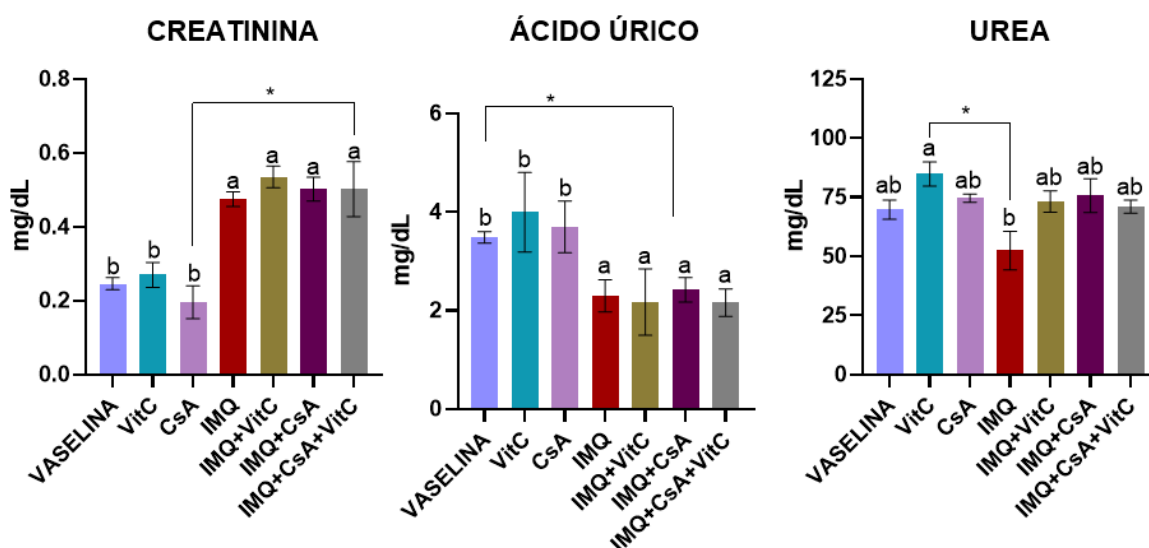


Figura 18. Parámetros bioquímicos, creatinina, ácido úrico y urea. En los grupos tratados con IMQ, CsA y VitC en comparación con el grupo de vaselina. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *ANOVA $p<0.5$; a, b: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey $p<0.5$

7.6 Marcadores del estado oxidativo

En los marcadores de estrés oxidativo (**Figura 19**), tanto como oxidantes; estado total oxidativo, malondialdehído y antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y capacidad antioxidante total), no hubo diferencias estadísticamente significativas, excepto, en la catalasa que disminuyó significativamente en el grupo de IMQ en comparación con el grupo de IMQ+VitC. Por su parte, la capacidad antioxidante total se redujo en los grupos de IMQ y CsA tanto en monoterapia como en combinación con VitC significativamente en comparación con el grupo de vaselina.

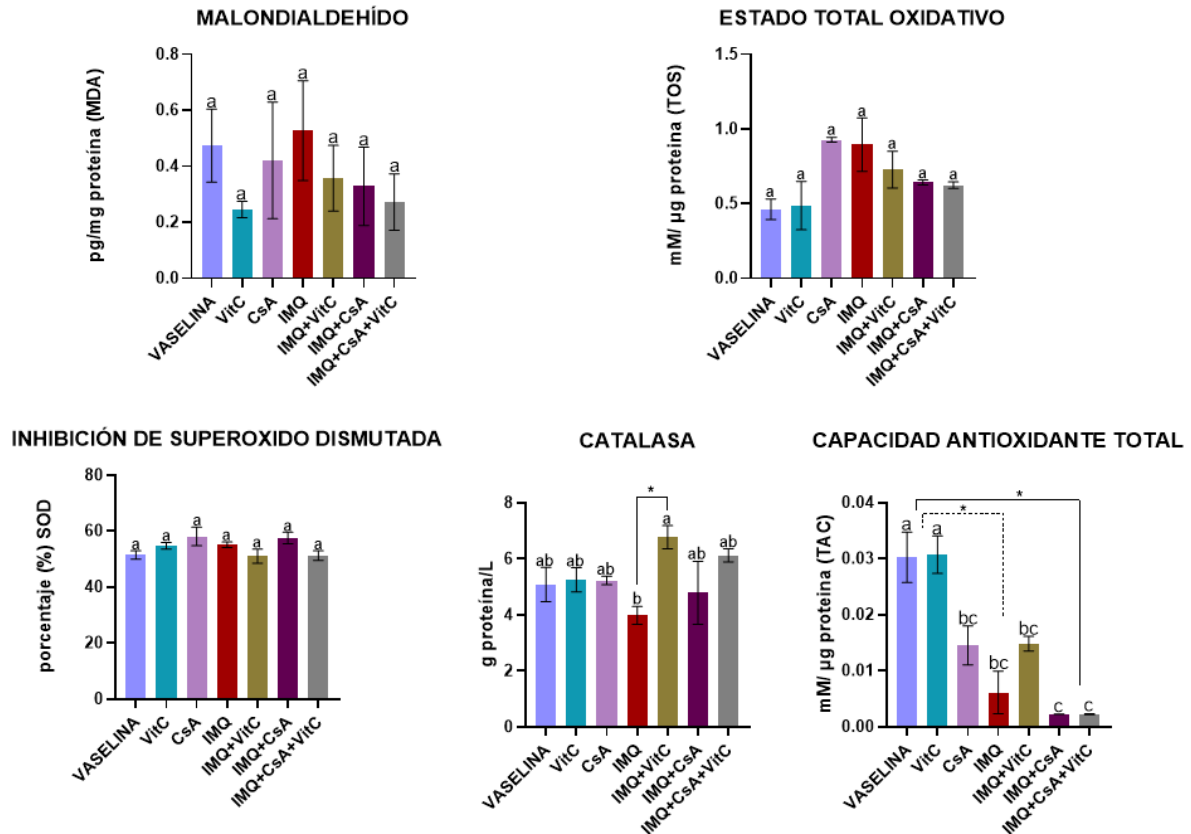


Figura 19. Marcadores de estrés oxidativo. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *ANOVA $p < 0.5$; a, b, c: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey $p < 0.5$

7.7 Análisis de marcadores inflamatorios renales

En los marcadores inflamatorios, no hubo diferencias significativas en IL-6 y TNF- α ; en KIM-1 se observó que el grupo de IMQ presentó un aumento de los niveles respecto al grupo control (**Figura 20**).

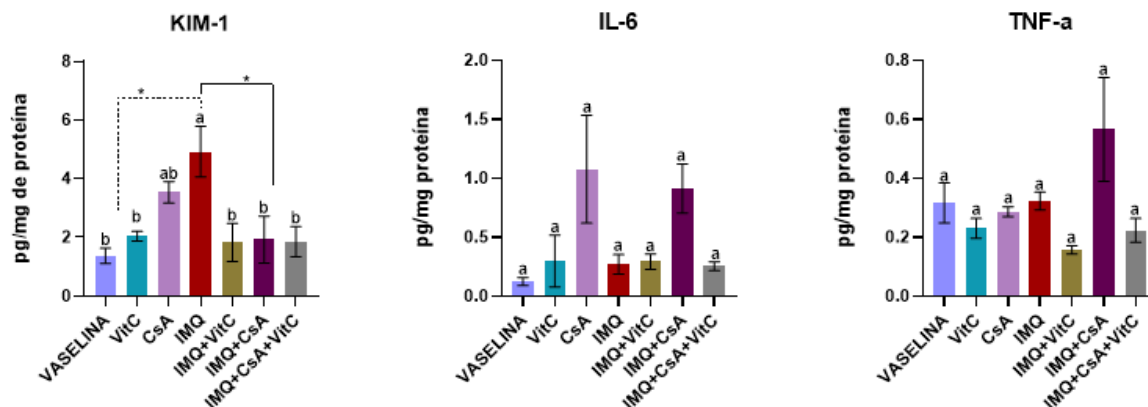


Figura 20. Marcadores inflamatorios renal. Los valores son expresados como media $\pm$ SEM. *ANOVA $p < 0.5$; a, b: Diferencias intragrupo determinada con Prueba de Tukey $p < 0.5$

8. DISCUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria, de etiología autoinmune e incurable. Afecta alrededor de 2.5 millones de mexicanos, entre los que se contabiliza que del 25 al 30% presentan un cuadro clínico de moderado a severo (66). Esta patología se asocia a una afectación significativa de la calidad de vida de los pacientes, tanto a nivel económico como emocional (67).

En los últimos años se han desarrollado terapias de tipo paliativo que se enfocan en mejorar tanto las lesiones psoriásicas, así como la calidad de vida de los pacientes. Entre los medicamentos más utilizados para la psoriasis moderada a severa, se encuentra la CsA un inhibidor de la calcineurina, sin embargo, su uso prolongado causa nefrotoxicidad, ocasionando disfunción vascular y tubular (68).

El estrés oxidativo y el incremento de las ROS se ha asociado a la toxicidad renal. Entre los principales mecanismos endógenos que contribuyen a la producción de ROS se encuentran la cadena respiratoria mitocondrial y las oxidasas de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), ocasionando una disminución en la tasa de filtración glomerular (69).

Se ha reportado que los antioxidantes son la clave para la inmunomodulación y para estabilizar los radicales libres (70,71). El empleo concomitante de antioxidantes comercialmente disponible como la VitC, pueden ayudar a modular el estado oxidativo en el contexto de la psoriasis. La VitC tiene dos grupos hidroxilos que le facilitan la donación de un electrón, estabilizando a los radicales libres y protegiendo a las células del daño oxidativo (72).

En este estudio, se exploró el efecto de VitC sobre marcadores renales de estrés oxidativo e inflamación inducidos por CsA en un modelo murino de psoriasis. Para evaluar la severidad de las lesiones psoriásicas existen varias métricas, siendo la más aceptada el PASI, que evalúa parámetros como descamación, induración y enrojecimiento (73).

Los resultados obtenidos del índice PASI mostraron que el grupo tratado con IMQ presentó una psoriasis severa, mientras que los grupos IMQ+VitC, IMQ+CsA y

IMQ+CsA+VitC, presentaron una psoriasis moderada, lo cual concuerda con los antecedentes del modelo murino tratado con imiquimod, en donde el tratamiento después de 7 días produce lesiones psoriásicas de gravedad moderada a severa (74).

El índice de Baker es una herramienta desarrollada por Baker y col. para determinar la severidad de la psoriasis en la piel de modelos biológicos, en la cual se toma en cuenta la inflamación, presencia de abscesos de Munro, acantosis y queratinización en la piel a nivel del estrato córneo, epidermis y dermis (75). Las determinaciones del índice de Baker mostraron una disminución significativa en la combinación de IMQ+CsA+VitC, ya que algunos hallazgos característicos de la patología disminuyeron significativamente como; abscesos de Munro, paraqueratosis, acantosis e infiltrado linfocitario. Dichos resultados concuerdan con lo descrito por varios autores, en donde se ha demostrado que el uso de tratamientos para la psoriasis se traduce en una disminución del daño histopatológico en la piel (76,77). Debido a que el grupo tratado con VitC exhibió una disminución en el índice de Baker, se puede asumir que dicho antioxidante puede tener un efecto benéfico a nivel cutáneo sobre la psoriasis inducida con Imiquimod.

La histología renal es un parámetro que permite detectar cambios morfológicos en el tejido (78). En los resultados obtenidos de la histopatología del índice renal, en los grupos de CsA tanto en monoterapia como en combinación con IMQ y VitC, se observó engrosamiento de la cápsula de Bowman e hiperplasia de las células mesangiales. En la zona peritubular se presentó fibrosis, capilares dilatados y en los túbulos contorneados presencia de necrosis y cariólisis. Estos cambios concuerdan con lo reportado por estudios anteriores en donde diversos medicamentos como los utilizados en la psoriasis, inducen cambios microestructurales en riñón (74,79).

La creatinina es el marcador de función renal por excelencia, ya que además de poder estimar la TFG, también es un indicador temprano de lesión renal aguda (80). Los grupos de intervención mostraron niveles elevados de creatinina (68). El ácido úrico es el producto de degradación de las xantinas, este proceso es catalizado por

la XO, la cual transforma la xantina a hipoxantina, y finalmente a ácido úrico (81). Pudo constatarse que el ácido úrico se redujo notoriamente en los grupos tratados con Imiquimod.

Dicho decremento puede obedecer a que el ácido úrico actuando como antioxidante endógeno durante el estado inflamatorio inducido por IMQ, como fue reportado previamente por Maiuolo y col. (82). La urea es un metabolito de desecho proveniente de las proteínas, cuya alteración indica cambios a nivel homeostático a nivel renal (83). En los animales tratados con IMQ, este biomarcador disminuyó significativamente en comparación con los animales tratados con VitC. Estos resultados van en concordancia con lo reportado por Leelahavanichkul y col. en donde la urea puede disminuir durante procesos inflamatorios intensos (84). Las concentraciones séricas de estos marcadores tienen una alta relación con los hallazgos histopatológicos renales; vasodilatación capilar, infiltración de las células inflamatorias intersticiales y trombosis capilar.

El malondialdehído es el producto de la peroxidación de los lípidos insaturados como son los ácidos grasos poliinsaturados (85). Los resultados obtenidos a partir del modelo biológico intervenido no exhibieron diferencias significativas entre los grupos, lo cual concuerda con lo reportado por Díaz-de la Cruz y col. (74).

El estado total oxidativo es un parámetro que mide la concentración de moléculas pro-oxidantes, las cuales tienen un impacto sobre diversas patologías (86). La medición de dicho parámetro en los grupos de estudio no demostró diferencias significativas, esto contradice lo reportado en la literatura, en la cual los pacientes con psoriasis tienden a tener mayores niveles respecto a sujetos sanos (87). Dicha diferencia puede radicar en que tanto los pro-oxidantes como el MDA no se modificaron.

La superóxido dismutasa es una enzima endógena que se encarga de dismutar el radical superóxido para disminuir su potencial oxidante (88). La actividad enzimática de SOD no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Esto contradice a diversos estudios previos, en los cuales se exhibe que tanto en modelos animales como en pacientes, los niveles de SOD tienden a

disminuir (89,90). Esta contradicción puede deberse a que, en las investigaciones previamente mencionadas, se utilizaron otras matrices biológicas para los ensayos.

La catalasa es otra de las defensas antioxidantes propias del organismo, que se encarga de transformar el H_2O_2 en agua (91). En el presente estudio, los niveles de catalasa disminuyeron significativamente en el grupo tratado con IMQ, lo cual corresponde a lo reportado por Xion y col., donde los ratones con dicho tratamiento presentan niveles reducidos de catalasa (92).

La capacidad antioxidante total se define como la suma de antioxidantes endógenos y exógenos (89). En los grupos tratados con CsA e IMQ se observó una disminución de estos antioxidantes, lo que coincide con lo informado por Ghaznavi y col. al tratar ratas con CsA (94).

La inflamación se define como una respuesta natural del organismo frente a lesiones, microorganismos o agentes irritantes. Este proceso está presente en la mayoría de las patologías, siendo el análisis de diversos biomarcadores de inflamación como TNF- α e IL-6, una parte importante para entender la fisiopatología de la psoriasis (95). En el presente estudio, los niveles de TNF- α y de IL-6 no demostraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, lo que contraviene a los antecedentes, ya que se ha demostrado que tanto la VitC así como sus derivados pueden influir en la cascada de señalización de la inflamación (74,96). Esta discrepancia puede deberse a diversas variables como son diferencias intrínsecas entre la cepa animal, así como diferencias entre la vía de administración y el mecanismo de los fármacos (97–99).

La KIM-1 es una proteína transmembranal de tipo fosfatidilserina que se expresa en células epiteliales tubulares renales aún no diferenciadas durante procesos de daño renal (100). La determinación de dicho marcador en nuestros grupos de estudio evidenció diferencias significativas tanto en el grupo control positivo como el grupo de CsA. El grupo de IMQ exhibió altos niveles de KIM-1 debido a que dicho medicamento tiene el potencial de activar la vía NF- $\kappa\beta$, provocando la expresión de la molécula (101). En modelos de nefrotoxicidad con CsA se ha demostrado que KIM-1 tiende a aumentar al evidenciarse el daño renal, lo cual es similar a los

resultados obtenidos (102). Existe controversia respecto a que la expresión de KIM-1 es nula en animales sin intervención, en el presente proyecto el control negativo tuvo concentraciones de KIM-1 que es afín a lo reportado por diversos investigadores tanto en animales como en humanos (103,104).

9. CONCLUSIONES

El estrés oxidativo se reconoce como un factor determinante en la evolución de diversas patologías, debido a esto, en los últimos años el uso de sustancias antioxidantes como VitC como agente concomitante en diversos tratamientos, es una estrategia atractiva para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En la presente investigación pudo evaluarse el potencial farmacológico del uso concomitante de vitamina C y CsA en un cuadro clínico psoriásico. Se identificó que la VitC atenúa la severidad de la psoriasis, mejorando hallazgos histopatológicos como abscesos de Munro, acantosis y paraqueratosis. Sin embargo, en un escenario patológico donde se presenta un cuadro de nefrotoxicidad inducida por CsA en el contexto de la psoriasis, la VitC, no revirtió el daño renal y oxidativo inducido por la CsA e IMQ.

Globalmente estos resultados sugieren un efecto positivo de la VitC sobre las lesiones de la psoriasis inducida con IMQ. En contraste, en un escenario clínico de mayor complejidad donde el daño renal se exacerba por la acción pro-inflamatoria del IMQ y la nefrotoxicidad de CsA, la VitC no posee beneficios terapéuticos apreciables.

10. LITERATURA CITADA

1. Esquivel García R, Estévez Delgado G, Rodríguez Orozco AR, Ochoa Zarzosa A, García Pérez ME. La psoriasis: de la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos. Pubmed [Internet]. el 27 de septiembre de 2017; Disponible en: <https://www.gacetamedicademexico.com/files/p4324ax174-gaceta-4-2018--p-502-508.pdf>
2. Stewart CR, Algu L, Kamran R, Leveille CF, Abid K, Rae C, et al. The Impact of Nail Psoriasis and Treatment on Quality of Life: A Systematic Review. Skin Appendage Disord. 2021;7(2):83–9.

3. Garcia-Perez ME, Jean J, Pouliot R. Antipsoriatic Drug Development: Challenges and New Emerging Therapies. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* el 1 de enero de 2012;6(1):3–21.
4. Feltres F, Macías del Toro E, Ramírez Bellver JL, Bernardez Guerra C. FR- Terapia de mantenimiento con ciclosporina en pauta de fin de semana para psoriasis moderada. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* septiembre de 2015;106(7):583–4.
5. Paul C. Ciclosporine. *Ann Dermatol Vénéréologie.* junio de 2019;146(6–7):466–9.
6. Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat.* el 1 de enero de 2005;16(5–6):258–77.
7. Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: A practical compendium. *Dermatol Ther.* noviembre de 2020;33(6):e13934.
8. Jia Y, Meng X, Li Y, Xu C, Zeng W, Jiao Y, et al. Optimal sampling time-point for cyclosporin A concentration monitoring in heart transplant recipients. *Exp Ther Med [Internet].* el 10 de septiembre de 2018 [citado el 4 de enero de 2024]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6711>
9. Cannavò SP, Riso G, Casciaro M, Di Salvo E, Gangemi S. Oxidative stress involvement in psoriasis: a systematic review. *Free Radic Res.* el 3 de agosto de 2019;53(8):829–40.
10. Batista Romagosa M, Pérez Bruzón M. Elementos má Importantes en la Patogenia de la Psoriasis. *Medisan.* 2009;13(3).
11. Eva Maria Fagundo Becerra, Reina Lora V. Psoriasis en gotas. *clínica de medicina de familia.* febrero de 2007;Vol. 1(6):295–6.
12. Méndez Tovar LJ, Arévalo López A, Domínguez Aguilar S, Manzano Gayosso P, Hernández Hernández F, López Martínez R, et al. Frecuencia de Onicomycosis en Pacientes con Psoriasis en un Hospital de Especialidades. *IMSS.* junio de 2015;53(3):374–9.
13. Medovic MV, Jakovljevic VLj, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022(1):2249834.
14. López Valcárcel M, Faura Berruga C. Psoriasis anular. *abril de 2014;7(1):52–5.*
15. Martínez C, Domínguez J. *Endocrinología de la piel.* 2018. el 15 de junio de 2018;16(3):149–66.

16. Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Regulatory Mechanism of the IL-33–IL-37 Axis via Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci.* enero de 2023;24(19):14633.
17. Cordero Alejandro A. *Biología de la Piel*. 1a ed. Buenos Aires: Panamericana; 1997.
18. Espinoza Hernández CJ, Lacy Niebla RM, Soto López ME, Kresch Tronik NS, Vega Memije ME. Prevalencia del Síndrome metabólico (SM) en Pacientes con Psoriasis. *Dialnet.* 2014;311–6.
19. Luna Cerón E, Flores Camargo AA, Bonilla Hernández R, Vichi Lima LJ, Gómez Gutiérrez AK. Abordaje diagnóstico y manejo de psoriasis en atención primaria. *Aten Fam.* el 10 de diciembre de 2020;28(1):54.
20. Ramírez LC, Velásquez MM. Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogenesis de la Psoriasis: un nuevo blanco terapéutico. enero de 2015; Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/aspectos_de_la_il-17_en_la_inmunopatogenesis_de_la_psoriasis_un_nuevo_blanco_terapeutico.pdf
21. Giraldo Sierra C, Velásquez Lopera MM. Psoriasis: revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. *latreia.* septiembre de 2009;22(3):272–83.
22. Y AG, Patil SB. A retrospective clinicohistopathological study of psoriasis. *IP Indian J Clin Exp Dermatol.* el 22 de julio de 2025;6(3):222–6.
23. Mihiu C, Neag MA, Bocşan IC, Melincovici CS, Vesa ŞC, Ionescu C, et al. Novel concepts in psoriasis: histopathology and markers related to modern treatment approaches. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(4):897–906.
24. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* enero de 2019;20(6):1475.
25. Elshama SS, EL-Kenawy AEM, Osman HEH. Histopathological Study of Cyclosporine Pulmonary Toxicity in Rats. *J Toxicol.* 2016;2016:2973274.
26. Saldaña Bernabeu A, García Triana BE, Enamorado Casanova A, García Piñeiro JC. La ciclosporina A y el daño oxidativo en el trasplante. *Rev Cuba Investig Bioméd.* septiembre de 2002;21(3):197–200.
27. Paul C, Garat H. Cyclosporine. *Ann Dermatol Vénéréologie.* diciembre de 2011;138(12):836–8.
28. Saldaña Bernabeu A, García Triana BE, Enamorado Casanova A, García Piñeiro JC. La ciclosporina A y el daño oxidativo en el trasplante. *Rev Cuba Investig Bioméd.* septiembre de 2002;21(3):197–200.

29. Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *An Sist Sanit Navar.* agosto de 2006;29:207–18.
30. SIROLIMUS [Internet]. [citado el 30 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.ibcrosario.com.ar/articulos/SIROLIMUS.html>
31. :: CIMA ::. FICHA TECNICA CICLOSPORINA CANTABRIA 100 mg CAPSULAS BLANDAS [Internet]. [citado el 20 de enero de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68499/FT_68499.html
32. Bobadilla NA, Gamba G. *Revista de Nefrología, Diálisis y trasplante.* Argentina; 2008 [citado el 22 de enero de 2026]. Una nueva percepción del papel de la aldosterona en la fisiopatología de la nefrotoxicidad crónica inducida por la ciclosporina. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/447/842>
33. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* el 1 de septiembre de 2003;23(5):465–76.
34. Lee J. Use of Antioxidants to Prevent Cyclosporine A Toxicity. *Toxicol Res.* septiembre de 2010;26(3):163–70.
35. Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc.* el 1 de marzo de 2004;36(2, Supplement):S229–33.
36. Patocka J, Nepovimova E, Kuca K, Wu W. Cyclosporine A: Chemistry and Toxicity - A Review. *Curr Med Chem.* 2021;28(20):3925–34.
37. Wu Q, Wang X, Nepovimova E, Wang Y, Yang H, Kuca K. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings. *Food Chem Toxicol.* agosto de 2018;118:889–907.
38. Wajant H. The Fas Signaling Pathway: More Than a Paradigm. *Science.* el 31 de mayo de 2002;296(5573):1635–6.
39. Xiao Z, Li C, Shan J, Luo L, Feng L, Lu J, et al. Mechanisms of Renal Cell Apoptosis Induced by Cyclosporine A: A Systematic Review of in vitro Studies. *Am J Nephrol.* 2011;33(6):558–66.
40. Fogo A. Cyclosporine Toxicity. *Am J Kidney Dis.* el 1 de julio de 2000;36(1):E1–2.
41. Valdivia Mazeyra MF, Muñoz Ramos P, Serrano R, Alonso Riaño M, Gil Giraldo Y, Quiroga B. Nefropatía endémica mesoamericana: una enfermedad renal crónica de origen no tan desconocido. *Nefrología.* el 1 de noviembre de 2021;41(6):612–9.

42. Hsu CN, Hou CY, Chen YW, Chang-Chien GP, Lin SF, Tain YL. Environmental Nephrotoxicity Across the Life Course: Oxidative Stress Mechanisms and Opportunities for Early Intervention. *Antioxidants*. octubre de 2025;14(10):1205.
43. Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L, et al. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract*. junio de 2021;40(2):183–93.
44. Carvajal Carvajal C. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Med Leg Costa Rica*. marzo de 2019;36(1):91–100.
45. Ortiz Escarza JM, Medina López ME, Ortiz Escarza JM, Medina López ME. Estrés oxidativo ¿un asesino silencioso? *Educ Quím*. 2020;31(1):1–11.
46. Corrales MSc LC, Muñoz Ariza MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova*. el 15 de diciembre de 2012;10(18):213–25.
47. Lucia Constanza Corrales, Maira Maria Muñoz Ariza. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. diciembre de 2012;10(18):135–250.
48. Mirończuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*. el 1 de marzo de 2018;63(1):68–78.
49. Garnica Escamilla MA, Hernández Peña R, Sánchez Zúñiga M de J, Tamez Coyotzin EA, Vázquez Guerra LI, Garza Carrión JA, et al. La vitamina C, implicaciones terapéuticas en el paciente con quemaduras graves. *Med Crítica Col Mex Med Crítica*. 2023;37(2):134–40.
50. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. *Advances for delivery, efficiency and stability. Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. el 1 de febrero de 2020;24:102117.
51. Akbari A, Jelodar G, Nazifi S, Sajedianfard J. An Overview of the Characteristics and Function of Vitamin C in Various Tissues: Relying on its Antioxidant Function [Internet]. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*; 2015 sep [citado el 29 de enero de 2026] p. e4037. Report No.: 18. Disponible en: <https://brieflands.com/journals/zjrms/articles/4037#abstract>
52. Serra HM, Cafaro TA. Ácido ascórbico: desde la química hasta su crucial función protectora en ojo. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. diciembre de 2007;41(4):525–32.

53. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, et al. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. el 13 de febrero de 2021;13(2):615.
54. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. el 9 de octubre de 2019;11(10):2412.
55. :: CIMA :: FICHA TECNICA LAROSCORBINE 1000 mg/5 ml SOLUCION INYECTABLE [Internet]. [citado el 29 de enero de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/17536/FichaTecnica_17536.html
56. Higgins M, Izadi A, Kaviani M. Antioxidants and Exercise Performance: With a Focus on Vitamin E and C Supplementation. *Int J Environ Res Public Health*. el 15 de noviembre de 2020;17(22):8452.
57. PharmD MP. GoodRx. [citado el 29 de enero de 2026]. Vitamin C Dosage Guide for Adults and Children. Disponible en: <https://www.goodrx.com/vitamin-c/dosage>
58. clinica Universidad de N. Alimentos ricos en vitamina C o ácido ascórbico [Internet]. Disponible en: <https://www.cun.es/chequeos-salud/vida-sana/nutricion/alimentos-ricos-vitamina-c#:~:text=Algunos%20de%20los%20alimentos%20ricos%20en%20vitamina%20C,hinchaz%C3%B3n%20hemorragias%20en%20las%20enc%C3%ADas%20y%20dolor%20articular.>
59. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. noviembre de 2017;9(11):1211.
60. Parra Cid T, Conejo García JR, Carballo Alvarez F, de Arriba G. Antioxidant nutrients protect against cyclosporine A nephrotoxicity. *Toxicology*. el 15 de julio de 2003;189(1–2):99–111.
61. de Vries APJ, Oterdoom LH, Gans ROB, Bakker SJL. Supplementation with antioxidants Vitamin C and E decreases cyclosporine A trough-levels in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. el 1 de enero de 2006;21(1):231–2.
62. da Silva Ferreira AR, Wardill HR, Havinga R, Tissing WJE, Harmsen HJM. Prophylactic Treatment with Vitamins C and B2 for Methotrexate-Induced Gastrointestinal Mucositis. *Biomolecules*. enero de 2021;11(1):34.
63. Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res*. abril de 2000;41(4):405–11.
64. Zheng S, Hameed Sultan A, Kurtas PT, Kareem LA, Akbari A. Comparison of the effect of vitamin C and selenium nanoparticles on gentamicin-induced renal

- impairment in male rats: a biochemical, molecular and histological study. *Toxicol Mech Methods*. mayo de 2023;33(4):260–70.
65. Gordon M, Johnson WC. Histopathology and Histochemistry of Psoriasis: I. The Active Lesion and Clinically Normal Skin. *Arch Dermatol*. el 1 de abril de 1967;95(4):402–7.
 66. FMD. Al menos 2.5 millones de mexicanos en edad productiva sufren psoriasis, enfermedad de la piel que se puede controlar [Internet]. Fundación Mexicana para la Dermatología A.C. 2018 [citado el 30 de enero de 2026]. Disponible en: <https://fmd.org.mx/al-menos-2-5-millones-de-mexicanos-en-edad-productiva-sufren-psoriasis-enfermedad-de-la-piel-que-se-puede-controlar/>
 67. González-Parra S, Daudén E. Psoriasis y depresión: el papel de la inflamación. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. el 1 de enero de 2019;110(1):12–9.
 68. Shirolkar M, Pande S, Borkar M, Soni S. Managing a Side Effect: Cyclosporine-Induced Nephrotoxicity. *Indian J Drugs Dermatol*. junio de 2018;4(1):39.
 69. Rashid H, Jali A, Akhter MS, Abdi SAH. Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Acute Kidney Injury: Targeting the Loci by Resveratrol. *Int J Mol Sci*. enero de 2024;25(1):3.
 70. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci IJBS*. junio de 2008;4(2):89–96.
 71. Katsimbri P, Korakas E, Kountouri A, Ikonomidis I, Tsougos E, Vlachos D, et al. The Effect of Antioxidant and Anti-Inflammatory Capacity of Diet on Psoriasis and Psoriatic Arthritis Phenotype: Nutrition as Therapeutic Tool? *Antioxidants*. el 22 de enero de 2021;10(2):157.
 72. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszevska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients*. el 21 de mayo de 2020;12(5):1501.
 73. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. marzo de 2014;28(3):333–7.
 74. Díaz-de-la-Cruz EN, Hurtado-Nuñez GE, Sánchez-Ceja SG, Torner L, Bartolomé-Camacho MC, Trujillo-Rangel WÁ, et al. Role of Vitamin C on methotrexate-induced nephrotoxicity in psoriasis context: A preclinical assessment. *Toxicol Rep*. el 1 de diciembre de 2024;13:101782.
 75. Baker BS, Brent L, Valdimarsson H, Powles AV, Al-Imara L, Walker M, et al. Is epidermal cell proliferation in psoriatic skin grafts on nude mice driven by T-cell derived cytokines? *Br J Dermatol*. febrero de 1992;126(2):105–10.

76. Shokrian Zeini M, Haddadi NS, Shayan M, Shokrian Zeini M, Kazemi K, Solaimanian S, et al. Losartan ointment attenuates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation. *Int Immunopharmacol.* noviembre de 2021;100:108160.
77. Goudarzi R, Min-Ho Kim, Partoazar A. Anti-psoriatic characteristics of ROCEN (topical Arthrocen) in comparison with Cyclosporine A in a murine model. *BMC Complement Med Ther.* el 24 de febrero de 2024;24(1):100.
78. Murray IV, Paolini MA. Histology, Kidney and Glomerulus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 5 de febrero de 2026]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>
79. Perico N, Remuzzi A, Imberti O, Cavallotti D, Bertani T, Remuzzi G. Morphometrical Analysis of Glomerular Changes Induced by Cyclosporine in the Rat. *Am J Kidney Dis.* mayo de 1991;17(5):537–43.
80. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* febrero de 2020;72:9–14.
81. Fan J, Wang D. Serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol.* el 28 de noviembre de 2024;15:1455132.
82. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* el 15 de junio de 2016;213:8–14.
83. Wang H, Ran J, Jiang T. Urea. En: Yang B, Sands JM, editores. *Urea Transporters* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [citado el 5 de febrero de 2026]. p. 7–29. (Subcellular Biochemistry; vol. 73). Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-94-017-9343-8_2
84. Leelahavanichkul A, Souza ACP, Street JM, Hsu V, Tsuji T, Doi K, et al. Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarkers to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice. *Am J Physiol - Ren Physiol.* el 15 de octubre de 2014;307(8):F939–48.
85. Alvarez-Mon MA, Ortega MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Lahera G, Monserrat J, et al. Differential malondialdehyde (MDA) detection in plasma samples of patients with major depressive disorder (MDD): A potential biomarker. *J Int Med Res.* el 25 de mayo de 2022;50(5):03000605221094995.
86. gianni. Total oxidant status and oxidative stress index as indicators of increased Reynolds risk score in postmenopausal women [Internet]. *European Review.* 2020 [citado el 5 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/23232>

87. KIZILYEL O, AKDENİZ N, METİN* MS, ELMAS ÖF. Investigation of oxidant and antioxidant levels in patients with psoriasis. *Turk J Med Sci.* el 8 de agosto de 2019;49(6):1085–8.
88. Inoue M, Watanabe N, Utsumi T, Sasaki J. Targeting SOD by gene and protein engineering and inhibition of free radical injury. *Free Radic Res Commun.* 1991;12-13 Pt 1:391–9.
89. Ren F, Zhang M, Zhang C, Sang H. Psoriasis-Like Inflammation Induced Renal Dysfunction through the TLR/NF- κ B Signal Pathway. *BioMed Res Int.* el 21 de enero de 2020;2020:3535264.
90. Houshang N, Reza K, Masoud S, Ali E, Mansour R, Vaisi-Raygani A. Antioxidant status in patients with psoriasis. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(3):268–73.
91. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem.* el 26 de septiembre de 2017;398(10):1095–108.
92. Xiong Y, Wang J, Wang S, Li H, Zhou X. Tryptanthrin ameliorates imiquimod-induced psoriasis in mice by suppressing inflammation and oxidative stress via NF- κ B/MAPK/Nrf2 pathways. *J Nat Med.* enero de 2023;77(1):188–201.
93. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiol Meas.* abril de 2007;28(4):R41-55.
94. Ghaznavi R, Zahmatkesh M, Kadkhodae M, Mahdavi-Mazdeh M. Cyclosporine Effects on the Antioxidant Capacity of Rat Renal Tissues. *Transplant Proc.* el 1 de mayo de 2007;39(4):866–7.
95. Man AM, Orăsan MS, Hoteiuc OA, Olănescu-Vaida-Voevod MC, Mocan T. Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* el 8 de noviembre de 2023;24(22):16095.
96. Lee JH, Jeon YJ, Choi JH, Kim HY, Kim TY. Effects of VitabridC12 on Skin Inflammation. *Ann Dermatol.* octubre de 2017;29(5):548–58.
97. Routes of Drug Administration. En: *Pharmaceutics* [Internet]. Academic Press; 2024 [citado el 5 de febrero de 2026]. p. 537–54. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/edited-volume/abs/pii/B9780323997966000060>
98. Mekada K, Abe K, Murakami A, Nakamura S, Nakata H, Moriwaki K, et al. Genetic Differences among C57BL/6 Substrains. *Exp Anim.* 2009;58(2):141–9.
99. Bryant CD, Zhang NN, Sokoloff G, Fanselow MS, Ennes HS, Palmer AA, et al. Behavioral Differences among C57BL/6 Substrains: Implications for Transgenic and Knockout Studies. *J Neurogenet.* 2008;22(4):315–31.

100. Devuyst O. KIM-1: Friend or Foe? *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2014;34(1):6.
101. Maalouly G, Hajal J, Noujeim C, Choueiry M, Nassereddine H, Smayra V, et al. New insights in gut-liver axis in wild-type murine imiquimod-induced lupus. *Lupus*. mayo de 2021;30(6):926–36.
102. Fernandes I, Zhang Y, Qi Y, Wang ME, Podder H, Lisik W, et al. Impact of reduced nephron mass on cyclosporine- and/or sirolimus-induced nephrotoxicity. *Transplantation*. el 27 de diciembre de 2009;88(12):1323–31.
103. Peng S, Liu N, Wei K, Li G, Zou Z, Liu T, et al. The Predicted Value of Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in Healthy People. *Int J Gen Med*. el 29 de abril de 2022;15:4495–503.
104. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a Putative Epithelial Cell Adhesion Molecule Containing a Novel Immunoglobulin Domain, Is Up-regulated in Renal Cells after Injury *. *J Biol Chem*. el 13 de febrero de 1998;273(7):4135–42.

María del Rosario Santamaria Mojica

Efecto de vitamina C sobre marcadores renales de estrés oxidativo e inflamación inducidos por ciclosporina en un mode...

 Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:554873269

Fecha de entrega

9 feb 2026, 12:30 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

9 feb 2026, 12:35 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

Efecto de vitamina C sobre marcadores renales de estrés oxidativo e inflamación inducidos por ci....pdf

Tamaño del archivo

1.6 MB

62 páginas

16.073 palabras

93.077 caracteres

25% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 24%  Fuentes de Internet
- 14%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión

Programa educativo	Programa Institucional de Maestría en ciencias biológicas	
Título del trabajo	Efecto de vitamina C sobre marcadores renales de estrés oxidativo e inflamación inducidos por ciclosporina en un modelo murino de psoriasis.	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	QFB. Maria del Rosario Santamaria Mojica	1650481c@umich.mx
Director	Dra. Martha Estrella García Pérez	estrella.perez@umich.mx
Codirector	Dra. Elodia Nataly Díaz de la Cruz	1107003a@umich.mx
Coordinador del programa	Dra. Rosa Elvira Nuñez Anita	mae.ciencias.biologicas@umich.mx

Uso de Inteligencia Artificial

Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	NO	

Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	SI	En palabras que me causaban confusión en la traducción al español.
Traducción a otra lengua	NO	
Revisión y corrección de estilo	NO	
Análisis de datos	NO	
Búsqueda y organización de información	SI	Para tener más específicos los artículos, que deseaba examinar profundidad.
Formateo de las referencias bibliográficas	NO	
Generación de contenido multimedia	NO	
Otro		

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Maria del Rosario Santamaria Mojica
Lugar y fecha	Morelia, Michoacán a 06 de febrero del 2026