

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Nombre del proyecto:

EFFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA SOBRE EL
DAÑO POR PERFUSIÓN

Asesor interno:

Dr. Jorge Ismael Castañeda Sánchez

Asesor externo:

Dr. Francisco Correa Segura

Nombre del alumno:

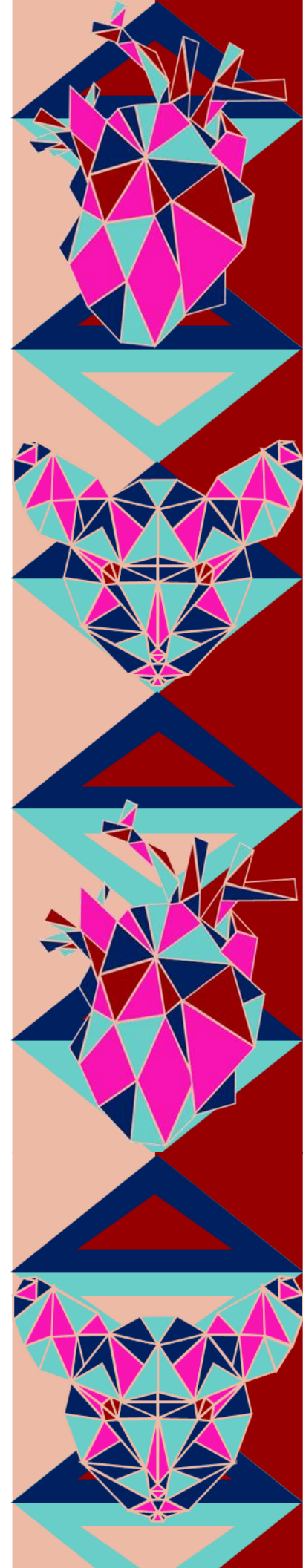
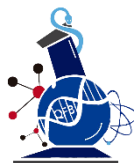
Mejía Díaz Edson Eusebio

Lugar de realización de servicio:

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

REPORTE FINAL DE SERVICIO SOCIAL

7 de noviembre de 2022 – 7 de mayo de 2023





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Proyecto en actividades relacionadas

ASESOR INTERNO

Dr. Jorge Ismael Castañeada Sánchez
No. economico 37622

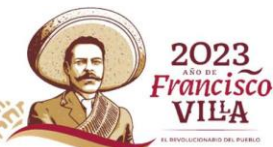
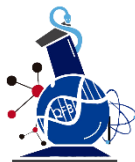
ASESOR EXTERNO

Dr. Francisco Correa Segura
No. De cedula 4125446

ALUMNO

Edson Eusebio Mejía Díaz
Matricula 2192031746

Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080
Zona de Hospitales de Tlalpan, México, Distrito Federal.
(Periférico Sur en la intersección con Viaducto Tlalpan)



Contenido

Glosario:	2
Resumen	2
Abstract	2
1. Introducción	2
2. Marco teórico.....	3
2.1 Enfermedades cardiovasculares.....	3
2.2 Cardiopatía isquémica.....	4
2.2.1. Infarto al miocardio.....	4
2.3 Ácidos Grasos de cadena corta (SCFA, AGCC).....	4
2.4 Acido Butírico (Ac. Butírico).....	5
2.5 Isquemia/Reperusión.....	5
2.6 ATPenina A	5
3. Planteamiento del problema	6
4. Justificación	6
5. Objetivos.....	6
5.1 Objetivos Específicos	6
Hipótesis.....	7
6. Metodología.....	7
6.1 Técnica de isquemia – reperusión en corazón de ratas Wistar macho por medio del sistema aislado (Langendorff).....	7
6.1.1 Ratas con ATPenina A.....	8
7.2 Medición del tamaño de infarto por técnica de azul de tetrazolio.....	8
8. Resultados.....	9
8.1 Resultados en protocolos isquemia reperusión en corazones en ratas Wistar en el medio del sistema cerrado Langendorff con ATPenina A	9
8.2 Determinación del tamaño de infarto por técnica de azul de tetrazolio.	10
9. Conclusión	11
9. Referencias	12
Anexo	14



Glosario:

C: Control

ECV: enfermedades cardiovasculares

I/R; isquemia – reperfusión

MTT: bromuro de tiazolil azul tetrazolio

RPM: revoluciones por minuto

SHE: Sacarosa, HEPES, EGTA o EDTA

TI: tamaño del infarto

ROS: especies reactivas de oxígeno

WHO: World Health Organization

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

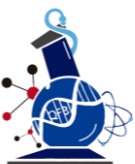
SCFA o AGCC: ácidos Grasos de Cadena Corta

Resumen

El síndrome metabólico (**SM**) y sus derivados, presentan en la actualidad un problema de salud para la nación en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y sus eventos adversos. En la actualidad se buscan la forma de prevenir y tratar desde un inicio este síndrome y sus eventos adversos, un ejemplo de esto es la implementación de estrategias farmacológicas que ayuden a mitigar los efectos deletéreos al mínimo. La ATPenina A, ha demostrado resultados positivos en el tratamiento del evento isquemia-reperfusión en ratas sin ningún tipo de comorbilidad específicamente en la reperfusión, el cual ha tenido un efecto cardioprotector disminuyendo en sus total y parcialmente lesiones en el tejido cardiaco debido a la alta producción de ROS en el complejo mitocondrial II.

Abstract

Metabolic syndrome (MS) and its derivatives currently pose a health problem for the nation in terms of cardiovascular diseases and their adverse events. Efforts are currently being made to prevent and treat this syndrome and its adverse events from the outset. An example of this is the implementation of pharmacological strategies that help minimize the deleterious effects. ATPenin A has shown positive results in the treatment of ischemia-reperfusion events in rats without any specific comorbidity, particularly in reperfusion. It has had a cardioprotective effect, reducing both total and partial injuries to the cardiac tissue due to the high production of ROS in mitochondrial complex II.



1. Introducción

El síndrome metabólico (**SM**) es definido como el conjunto de factores de riesgo cardiovascular constituido por obesidad, dislipidemia caracterizada por altas concentraciones de triglicéridos y disminución de las concentraciones de colesterol, con riesgo a el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Fernández J. 2016; Saklayen, M. 2018).

Las enfermedades cardiovasculares representan un problema de salud a nivel mundial dado que estos representan la principal casusa de defunciones por año con un 32%. En México no es la excepción, puesto que la principal razón de defunciones en el país en el periodo enero – junio de 2020 es debido a enfermedades cardiovasculares con 105.864 defunciones, teniendo mayor presencia en hombres mayores a los 45 años (INEGI, 2023). Se han descrito varios trastornos que involucran al corazón y vasos sanguíneos, estas son productoras de distintas enfermedades como lo es la cardiomiopatía isquémica, provocado por alteraciones fisiopatológicas secundarias generadoras de un desequilibrio entre la demanda y aporte de oxígeno en el musculo cardiaco. Una consecuencia de esto es el infarto al miocardio representado por la obstrucción a de una arteria coronaria por un trombo o acumulación, de grasa, colesterol y sustancias coronarias, generando disminución o falta total de flujo sanguíneo y aporte de oxígeno al musculo cardiaco resultando en necrosis de tejido y en mayoría de las veces la muerte (Alcalá J. E, 2017; Mayo Clinic, 2022). Este es el caso de más de 117 mil personas en México entre hombres y mujeres los cuales fallecieron por esta apoplejía (Secretaria de salud, 2022).

En la actualidad se tratan de establecer nuevas acciones para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades de manera no invasivas que prolonguen la vida del ser humano, entre estas se encuentra la implementación de ATPenina A, un cardioprotector en el tejido muscular cardiaco, inhibitorio de la oxidación de succinato deshidrogenasa (SDHi) generada por el complejo mitocondrial II mediante la producción excesiva de ROS en el proceso de reperfusión, después de un evento isquémico cardiaco (Gómez, 2020; Shraddha S.,2017).



2. Marco teórico

2.1 Enfermedades cardiovasculares

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares (ECV) son en consideración un problema de salud a nivel mundial. Estas son la causa principal de muertes en todo el mundo pues se han reportado 17.9 millones de defunciones por año, el 32% en todo el mundo. Estas son definidas por ser un grupo de trastornos que involucra al corazón y vasos sanguíneos (WHO, 2019; WHO, 2021).

Con el paso de los años se han descrito varias enfermedades relacionadas a estos trastornos como lo está indicado en la **tabla 1**.

Tabla 1. Enfermedades cardiovasculares más comunes (Brigham and Women's Hospital, 2019; CDC, 2021; CDC, 2022; CDC, 2023; Mayo Clinic, 2022; WHO, 2019; WHO, 2021).

Enfermedad	Descripción breve
Enfermedad coronaria del corazón.	Acumulación de placa (depósitos de colesterol) en la pared arterial, lo que causa un bloqueo parcial o total del flujo de sanguíneo.
Enfermedad cerebrovascular	Consiste en dos en dos causas, donde una puede ser la obstrucción del suministro de sangre en una parte del cerebro cuando o cuando un vaso sanguíneo del cerebro es roto y provoca una hemorragia.
Enfermedad arterial periférica	Vasos sanguíneos de localización en brazo y piernas son irrigados por lo que el flujo sanguíneo disminuye
Enfermedad cardíaca reumática	Daños en el músculo y válvulas cardíacos del corazón causando fiebre reumática (inflamación) en respuesta inmunitaria a una infección por <i>Streptococcus</i> .
Cardiopatía congénita	Problemas en el embarazo que dan como resultado defectos en el desarrollo y funcionamiento normal de corazón y las estructuras que lo conforman.
Trombosis profunda y embolia pulmonar	Afección por formación de coágulos de sangre en las venas de las piernas, muslos y pelvis que pueden desprenderse y moverse hacia el corazón o los pulmones.



En el primer semestre enero - junio del 2022 en México se registraron 105, 864 defunciones por enfermedades relacionadas al corazón donde el 53.9% de muertes es correspondiente a hombres y 46.07% de muertes en mujeres mayores a los 45 años, donde persiste la enfermedad, esto lo convirtió primera causa de muerte a nivel nacional seguido por diabetes mellitus con 59, 996 como segunda causa de muerte a nivel nacional (INEGI, 2023).

Las estadísticas preliminares denotadas en el párrafo anterior llegan a tener similitud y tendencia a lo que ocurría en el 2021 debido a que por lo menos 220 mil personas fallecieron por alguna enfermedad cardiovascular sin embargo en por lo menos en ese año se destaca que 177 mil fueron por un infarto al miocardio (Secretaría de salud, 2022)

2.2 Cardiopatía isquémica

Definido como la enfermedad producida como consecuencia por alteraciones fisiopatológicas secundarias a la aparición de un desequilibrio entre la demanda y aporte de oxígeno del músculo cardíaco. Se presenta debido a la al engrosamiento y endurecimiento de arterias que genera menor flujo de sangre (Alcalá J., 2017)

2.2.1. Infarto al miocardio

Generado como consecuencia de la obstrucción de una arteria coronaria por un trombo, generalmente grasa, colesterol, y demás sustancias coronarias, o bien la acumulación de estos en las paredes arteriales, esto lleva por nombre aterosclerosis. El cual genera la necrosis de tejido y por ende la muerte, debido a la falta de flujo sanguíneo y la falta de aporte de oxígeno al músculo cardíaco (Alcalá J. E, 2017; Mayo Clinic, 2022).

2.3 Ácidos Grasos de cadena corta (SCFA, AGCC)

Los ácidos grasos de cadena corta son los principales productos finales de la fermentación sacarolítica de carbohidratos no digeribles, los cuales pueden ser utilizados por el microbiota intestinal debido a que estos gases se mantienen en el intestino delgado donde son absorbidos. Los principales productos de la fermentación son formiato, acetato, propionato y butirato. Este último tiene demasiada importancia debido a que se ha demostrado que mantiene el funcionamiento e integridad de la barrera epitelial a través de regulación de proteínas de unión estrecha mediante una vía molecular intracelular entre la luz y el sistema portal hepático (Vergara, D. y González, M. 2017.; Morrison, D. J., & Preston, T. 2016).



2.4 Acido Butírico (Ac. Butírico)

Acido de graso de cadena corta que contiene 6 átomos de carbono ubicado en el tracto digestivo con funcione energética para células entéricas, este también se ha encontrado como regulador de proliferación y apoptosis de coloncitos en el microbioma los cueles regular la respuesta inmunitaria en el intestino. (Salgado, M, *et al.*, 2019)

El ácido butírico es un elemento clave para la nutrición de intestino, además de mantener y restablecer la integridad de la mucosa y el epitelio intestinal. Este se puede encontrar en grasa en pequeñas cantidades como le es la mantequilla o bien en la fermentación del microbiota del intestino. (Vergara, D y González, M., 2017).

2.5 Isquemia/Reperusión

La isquemia ocurre cuando el flujo sanguíneo del corazón se reduce o inexiste, por lo cual provoca que el musculo cardiaco no reciba suficiente oxígeno, esa reducción de flujo es provocada por alguna obstrucción parcial o total de arterias coronarias. La reperusión es el restablecimiento del flujo y circulación sanguínea. (Mayo Clinic, 2019; Santanderera, S., 2004).

En su mayoría el grado de daño extensión de muerte celular (necrosis) está dado por la oclusión coronaria y dependerá del tiempo de la duración de la isquemia. Sin embargo, se ha demostrado que también existe daño y muerte celular en los primeros minutos de reperusión, debido al restablecimiento parcial o total del flujo y las alteraciones funcionales y estructurales que este ocasiona durante su restablecimiento y reintroducción de oxígeno y calcio (Ruiz, M., & García, D. 2009).

2.6 ATPenina A

La ATPenina A es un compuesto químico que pertenece a la familia de las atpeninas, metabolitos producidos por ciertos microorganismos y hongos. En la literatura se ha demostrado que tienen propiedades bioactivas pues presenta actividad antibiótica u antifúngica (Gómez, 2020).

De manera experimental se ha demostrado que la ATPenina A proporciona un efecto inhibitorio de la oxidación de succinato deshidrogenasa (SDHi), la cual genera daño mediante la producción masiva de ROS desde el complejo mitocondrial II en un evento de I/R. Este demuestra la permeabilidad, por lo que concibe el penetrado en a las células y que este compuesto sea acumulable, por lo que puede ser una opción te tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares (Gómez, 2020; Shraddha S.,2017).



3. Planteamiento del problema

La búsqueda de nuevos tratamientos efectivos en la protección del tejido cardíaco de la reperfusión ha llevado a cabo pruebas con 0.2mM de Ac. Butírico en ratas con **S.M.**, el cual demostraría un efecto cardioprotector correspondiente a lo reportado. Sin embargo, este no demostró efecto alguno. Como alternativa se opta por probar ATPenina A a 10 µg en ratas sin ningún tipo de comorbilidad, el cual se estima que tendrá un efecto cardioprotector ante el evento de isquemia / reperfusión, debido a la inhibición del complejo mitocondrial II.

4. Justificación

El síndrome metabólico (**SM**) está correlacionado con diabetes mellitus tipo II (DM2), enfermedades cardiovasculares y resistencia a insulina. En México la primera causa de defunciones en el primer semestre del 2022 es por enfermedades cardiovasculares en personas mayores de 45 años en ambos sexos. La cardiopatía isquémica con mayor frecuencia en estas defunciones en México es debido a un infarto al miocardio, en la actualidad se tratan de generar nuevas estrategias que ayuden a prevenir y tratar estos padecimientos, como lo es la reperfusión, que consiste en la restauración del flujo sanguíneo, el cual trata de mantener en supervivencia a células que transcurrieron por un evento isquémico, sin embargo estos procedimientos no garantizan la supervivencia de las células isquémicas o del individuo que padezca este suceso. La búsqueda de alternativas no invasivas nos lleva a la implementación de lo propio y natural, sin riesgos altos, por lo que la experimentación con ácidos grasos de cadena corta como lo es el Ac. Butírico o ATPenina A al tener varias características de permeabilidad, la disminución de procesos inflamatorios o siendo un inhibidor de especies reactivas de oxígeno (ROS) genera una nueva alternativa de prevención o tratamiento ante el daño de un evento isquémico y de reperfusión (Ruiz, M., & García, D., 2009).

5. Objetivos

Evaluar el nivel de cardio protección de la ATPenina A en el corazón después del proceso de isquemia / reperfusión en un sistema aislado (Langendorff) a partir de muestras de corazones de ratas Wistar

5.1 Objetivos Específicos

- Evaluar la actividad cardíaca del cardioprotector
- Analizar el daño en corazón causado por el proceso de isquemia reperfusión.
- Analizar el tamaño del infarto en los sujetos de prueba



Hipótesis

- La ATPenina A demostrara un efecto cardioprotector en corazón de ratas Wistar mediante el protocolo de isquemia reperfusión en un sistema asilado (Langendorff).

6. Metodología

6.1 Técnica de isquemia – reperfusión en corazón de ratas Wistar macho por medio del sistema aislado (Langendorff).

El protocolo que será llevado a cabo para este procedimiento será en ratas de cepa Wistar de procedencia del bioterio del Instituto nacional de cardiología (INC), Las ratas aptas para el procedimiento deberán de estar en contante alimentación para llegar a un peso aproximado de 250g a 350g. El experimento iniciará con la preparación del sedante o anestesia, la cual consistirá en una mezcla de pentobarbital con una dosis de 3.5 unidades (0.35mL), 2.5 unidades (0.25mL) de heparina sódica y 4 unidades (0.4mL) restantes de solución salina. Al inocular esta solución en la o las ratas del experimento se deberá de esperar de 5 a 10 minutos en que este tuviera un efecto anestésico y así poder proceder con la siguiente etapa.

Cuando ya exista un efecto anestésico, se procederá a realizar una cirugía denominada toracotomía en Y, donde se inicia con una incisión en línea hacia la parte superior y después hacia los lados, esta hacia tener expuesto órganos blandos. El motivo de tener estos expuestos, es extraer el corazón de la rata para después ser estabilizado y perfundido en el sistema cerrado (Langendorff) con una solución de Krebs-Henseleit a 12mL/min.



Ilustración 1: Rata con toracotomía en Y con órganos blandos expuestos



Ilustración 2: Corazón tomado desde la aorta donde se colocará en cánula del sistema cerrado (Langendorff)



Ilustración 3: Corazón colocado en equipo Langendorff el cual fue perfundido con solución Krebs-Henseleit a 12 mL/min Y CO₂



6.1.1 Ratas con ATPenina A

El protocolo en este modelo experimental consta de dos grupos de ratas macho cepa Wistar donde el grupo **C** (Control) constará en realizar etapa de estabilización durante 20 min, etapa de evento isquémico por 30 min y por último la etapa de reperfusión por 30 min. En el caso del grupo **Atpe A + I/R** constará en una estabilización de 20 min donde los últimos 5 min será administrado y readministrado en un flujo constante 10µg de ATPenina en la solución Krebs-Henseleit; posterior a esto la segunda etapa constará de 30 min de isquemia y al finalizar este, la última etapa constará 30 min de reperfusión.

Dentro de la última etapa se recolectará el líquido que desprende el corazón durante un minuto en los intervalos de tiempo 0-1 min, 2-3 min y 5-6 min para su posterior estudio mediante

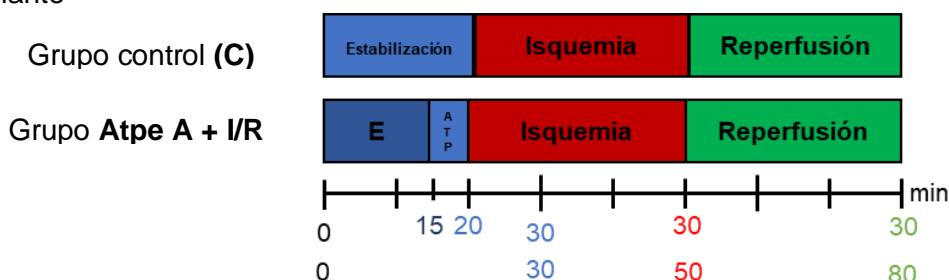


Figura 3. Representación gráfica de las etapas a las que fueron sometidos los grupos **C** y **ATP + I/R** denotado en minutos por cada etapa y minutos totales en el experimento.

7.2 Medición del tamaño de infarto por técnica de azul de tetrazolio.

El protocolo para medir el estimado tamaño del infarto estipula la preparación de dos soluciones de distintos pH, el Fosfato de Sodio (Na_2HPO_4) al 0.1 M a un pH de 2.2 y Fosfato biácido de sodio (NaH_2PO_4) al 0.1 M a un pH de 7.7.

Al realizar estas soluciones deberán ser agregados en un tubo falcón de 15 ml 7.7 mL de Na_2HPO_4 2 mL de NaH_2PO_4 además de 0.05g de Cloruro de 2,3,5-Trifenil tetrazolio. Estos deberán de ser homogenizados para poder ser ocupados en la siguiente etapa.

El tejido, en este caso el corazón que ha pasado por un proceso de refrigeración por 30 min a -20°C y después climatización al cual se medirá el tamaño de infarto deberá de ser cortado en rebanadas delgadas de aproximadamente 2 mm o bien en correlación al tamaño del órgano de 3 a 5 rebanadas. Estos serán colocados en la solución preparada en un tubo falcón y después ser llevado a baño maría a 41.7°C por un periodo de 30 min.



En el caso de un corazón de una rata control este se le deberá raspar o rebanar parte del tejido exterior del ápex, es decir, la parte inferior del corazón para la no interferencia con el resultados y comparación.



Ilustración 4. Corazón en recipiente donde estuvo en refrigeración a -20°C para determinación de tamaño de infarto



Ilustración 5: Corazón con decoloración en parte externa. Imagen tomada antes de la etapa de rebanado y ser puesto en tubo con soluciones establecidas.

8. Resultados

8.1 Resultados en protocolos isquemia reperfusión en corazones en ratas Wistar en el medio del sistema cerrado Langendorff con ATPenina A

Al realizar el protocolo en los grupos de ratas control (*I/R*) y *Atpe A* se demuestra que la concentración planteada de $100\mu\text{L}$ de ATPenina A en la solución Krebs-Henseleit al ser administrada en la etapa de estabilización 5 min antes del evento de isquemia protege del daño en reperfusión, es decir demuestra un efecto cardio protector.



Ilustración 6. Proceso inicial a rata con SM a la que se le realizó una toracotomía en Y, sin corazón.

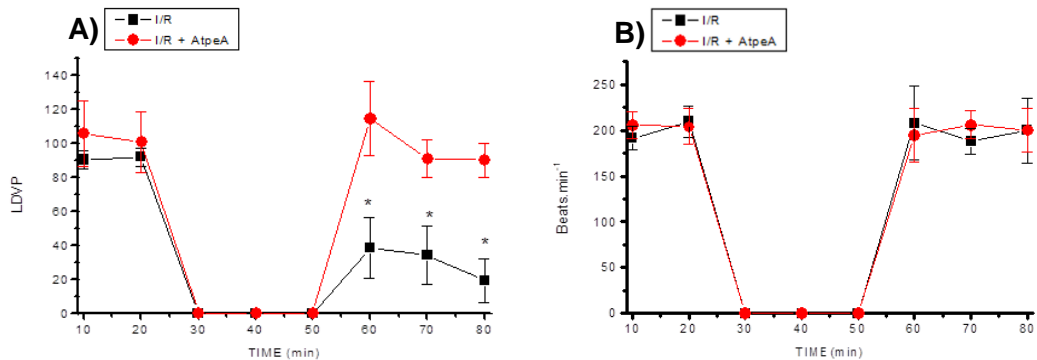


Ilustración 7. Corazón y pulmones de rata con SM tomado desde la aorta para ser colocado en el equipo Langendorff para su posterior proceso de *I/R*.



Ilustración 8. Equipo Langendorff formado por: **A)** regulador circulatorio de temperatura, **B)** bomba peristáltica, **C)** solución Krebs y **D)** sensores de presión arterial y frecuencia cardíaca.





Gráfica 1 y 2: Demostración del trabajo cardíaco **A)** (Frecuencia cardíaca BPM), **B)** (Presión Arterial ventricular mmHg), de las ratas control (**I/R**) y ATPenina A (**Atpe A**). Como se puede observar en ambas graficas el trabajo cardíaco de las ratas control (**I/R**) y Atpe A después del evento isquémico demuestran cierta similitud en la presión arterial ventricular, pero disminución drástica en la frecuencia cardíaca por parte de las ratas control (**I/R**). Como se demuestra en la gráfica B ratas con ATPenina A la presión arterial ventricular se mantiene en similitud con ratas control (**I/R**) antes y después del evento isquémico. La diferencia más evidente está demostrada en la gráfica A donde la frecuencia cardíaca en ratas control (**I/R**) después del evento isquémico disminuye drásticamente y sin tendencia a recuperación al estado inicial. En el caso de ratas con Atpe A la frecuencia cardíaca después del evento de isquemia este disminuye de una manera no tan drástica con tendencia a recuperación.

8. 2 Determinación del tamaño de infarto por técnica de azul de tetrazolio.

Después de haber culminado con el protocolo de I/R en ratas con ATPenina A algunos de estos corazones continuaron por el protocolo de medición de tamaño de infarto. Las observaciones principales en el tejido de ratas control (**I/R**) señalaban el mayor daño al tejido en la parte media, con extensión a la parte superior y la parte inferior, por otra parte, en ratas con administración de ATPenina A se encontró menor daño en las zonas mencionadas en ratas control.

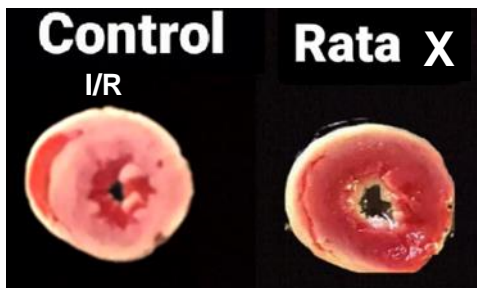
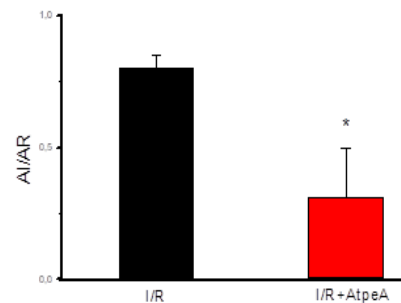
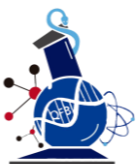


Ilustración 9. Demostración del daño generado por el proceso de **I/R** en parte media del corazón. El daño es apreciado mayormente en la rebanada de rata control caracterizado por un color blanquecino que parece iniciar de la parte exterior a la parte interior del tejido.



Gráfica 3. Demostración grafica del daño percibido en tejido siendo 1.0 la totalidad de área del tejido



9. Conclusión

En esta investigación, se demostró el efecto cardioprotector en donde la presión arterial mantuvo pulsaciones similares en ambos grupos (**C: I/R y Atpa A + I/R**), siendo lo contrario en la frecuencia cardiaca en ratones con ATPenina A, donde hubo disminución de pulsaciones con tendencia a recuperación. Además, se comprobó el daño en tejido en ratas con ATPenina A mediante el tamaño de infarto, siendo menor al 50% del área del tejido cardiaco. Por lo que el daño cardiaco se pudo disminuir mediante este inhibidor, demostrando ser una alternativa beneficiosa para la prevención del daño y lesión cardiaca por repercusión en modelo in vivo en ratas macho cepa Wistar.



9. Referencias

Alcalá J. E., Maicas, C., Hernández, P., & Rodríguez, L. (2017). Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(36), 2145–2152.

Brigham and Women's Hospital (2019) Enfermedad Reumática del Corazón. <https://healthlibrary.brighamandwomens.org/spanish/diseasesconditions/adult/Cardiovascular/85,P03361>

Centers for Disease Control and Prevention (2021,). Coronary Artery Disease. https://www.cdc.gov/heartdisease/coronary_ad.htm#:~:text=Coronary%20artery%20disease%20is%20caused,This%20process%20is%20called%20atherosclerosis.

Centers for Disease Control and Prevention (2022) La fiebre reumática <https://www.cdc.gov/groupastrep/diseases-public/rheumatic-fever-sp.html>

Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Acerca del accidente cerebrovascular https://www.cdc.gov/stroke/about_esp.htm#:~:text=Un%20accidente%20cerebrovascular%20a%20veces,que%20se%20da%20a%20un%20o%20mueren.

David Manrique Vergara y María Eugenia González Sánchez. (2017). Short chain fatty acids (butyric acid) and intestinal diseases. *Nutrición Hospitalaria*, 58.

Gómez, I. T. (2020). DIANAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN EL METABOLISMO MITOCONDRIAL PARA EL TRATAMIENTO DE INFARTO DE MIOCARDIO. Trabajo de grado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Complutense, 19.

INEGI. (2023). Estadística de defunciones registradas de enero a junio de 2022 (preliminar)1. *Inegi. Estadísticas de defunciones registradas, enero-junio de 2022..*

Mayo Clinic. (2019). Isquemia miocárdica - Síntomas y causas recuperado de: [https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/myocardial-ischemia/symptoms-causes/syc-20375417#:~:text=La%20isquemia%20mioc%C3%A1rdica%20ocurre%20cuando,del%20coraz%C3%B3n%20\(arterias%20coronarias\)](https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/myocardial-ischemia/symptoms-causes/syc-20375417#:~:text=La%20isquemia%20mioc%C3%A1rdica%20ocurre%20cuando,del%20coraz%C3%B3n%20(arterias%20coronarias)).

Mayo Clinic. (2022). Ataque cardíaco - Síntomas y causas recuperado de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-attack/symptoms-causes/syc-20373106>

Mayo Clinic. (2022). Enfermedad cardíaca - Síntomas y causas <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-disease/symptoms-causes/syc-20353118>

Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes*, 7(3), 189–200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>

National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 54676868, Atpenin A5. Retrieved June 4, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atpenin-A5>.



Ruiz, M., & García, D. (2009). Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Cardiología*, 62(2), 199–209.

Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*, 20(2). doi:10.1007/s11906-018-0812-z

Salgado, M., Pachón, J., Sánchez, M. J., Hernández, Á., Rodríguez, E., Cabrero-, P., & Pastor, M. (2019). Papel del ácido butírico en la alimentación y la salud intestinal. *Gaceta Médica de Bilbao*, 116(3), 110-115. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7109314>

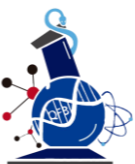
Santandera, S., Márqueza, M., Duque, M., Sánchez, R., Almaguerc, E., Lidt A, (2004). Daño miocárdico por reperusión. *Revista Española de Cardiología*. 57 (Supl 1) 9-21

Secretaria de salud, (2022) Cada año, 220 mil personas fallecen debido a enfermedades del corazón. Recuperado de: gov.mx. <https://www.gob.mx/salud/prensa/490-cada-ano-220-mil-personas-fallecen-debido-a-enfermedades-del-corazon#:~:text=Infarto%20al%20miocardio%20es%20la,177%20mil%20decesos%20en%202021.&text=Tabaquismo%2C%20presi%C3%B3n%20arterial%20alta%2C%20colesterol,de%20estos%20problemas%20de%20salud>.

Shraddha S., Jianming W, Cortés, E., Taggart, R. Baysal, B., (2017). El complejo mitocondrial II regula un mecanismo distinto de detección de oxígeno en los monocitos, *Genética molecular humana*, 26(7), 1328–1339, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx041>

World Health Organization: WHO. (2019). Cardiovascular diseases. www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

World Health Organization: WHO. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))



Anexo

Solución de perfusión

KREBS-Henseleit:

	1L	2L	3L	4L
NaCl (g)	7.01	14.2	21.03	28.04
NaHCO ₃ (g)	2.13	4.26	6.39	8.52
Glucosa (g) Dextrosa	0.78	1.56	2.34	3.12

Agregar:

	1L	2L	3L	4L
Solución A (ml)	2.5	5.0	7.5	10
Solución B (ml)	5.0	10.0	15.0	20
Solución C (ml)	2.5	5.0	7.5	10
Solución D (ml)	5.0	10.0	15.0	20

IMPORTANTE: Agregar a la solución Octanoato desacoplado la cantidad de: 33mg (0.033gr) por cada 2L.

Solución líquida (stock)

Solución A al 6.58% de KH₂PO₄=16.45g/250ml (3.29g/50ml)

Solución B al 7.17% de KCl= 35.85g/500ml

Solución C al 11.91% de MgSO₄ *7H₂O= 29.78g/250ml

Solución D al 7.56% de CaCl₂ *2H₂O=18.90g/250ml

Molaridad final

Na⁺=145mM

K⁺=6.0mM

Mg²⁺=1.20mM

Ca²⁺=2.5mM

Glucosa=4.3mM

Octanoato desacoplado= (15.12g/200ml)

AJUSTAR SOLUCION A pH=7.37

