

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

LICENCIATURA EN FARMACIA

**DESARROLLO *IN SILICO* DE UN FÁRMACO
BIOTECNOLÓGICO PARA EL TRATAMIENTO DE
NEUROPATÍAS INDUCIDAS POR QUIMIOTERAPÉUTICOS**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO
DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

ANDREA TATIANA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

TUTOR:

MSC. DENNIS JIMÉNEZ VARGAS

SAN JOSÉ, NOVIEMBRE, 2021

Pensamiento

“En la vida no existe nada que temer, solo cosas que comprender”.

Marie Curie

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado plenamente al Sagrado Corazón de Jesús y a Nuestra Señora del Monte Carmelo. El amor de ambos es lo que me sostiene en esta aventura que llamamos vida. Gracias por permitirme haber llegado hasta aquí y alcanzar este sueño.

A mi esposo, Christopher Quirós, quien creyó en mí y me alentó siempre para cumplir esta meta. Jamás lo hubiera logrado sin su amor, paciencia, sacrificio y apoyo incondicional.

A mi hijo, Francisco Quirós, el motor de mi vida, por regalarme el amor más puro que he experimentado en mi vida.

A mis padres, por su amor, sus consejos y todo lo que me enseñaron. La perseverancia y el espíritu de lucha que vi en ellos fueron el mejor legado para mí en este mundo; muestra de ello es este trabajo. Los amo.

A Arlene Álvarez y a Alex Calvo, gracias por su ejemplo y por el apoyo de siempre.

Agradecimientos

Quisiera agradecer de manera especial a mi tutor, el señor, MSc. Dennis Jiménez, por su gran apoyo y todo lo que me enseñó en este proceso. Aprecio mucho la oportunidad, la comprensión y la confianza que me brindó.

A Vanessa Brenes, por su amistad, sus oraciones y cariño incondicional.

A mis suegros, don Carlos Quirós y doña Magdalena Serrano, por brindarme su ayuda.

Resumen

Se desarrolló una propuesta de fármaco biotecnológico para el tratamiento de neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (NPIQ). El propósito central de esta investigación fue diseñar un modelo de expresión génica para la síntesis de un fármaco mimético de NRG 1 tipo III. En primer lugar, se realizó un análisis de brechas sobre los tratamientos utilizados en las NPIQ, como herramienta para sustentar la escogencia de esta enfermedad como nicho para el diseño *in silico* de un fármaco biotecnológico. Posteriormente, se logró hacer el modelo de expresión génica de un péptido basado en una proteína endógena de NRG1-III, la cual ha demostrado en otras investigaciones, tener implicaciones importantes en la remielinización y reparación de daño en nervios periféricos. Finalmente, se llevó a cabo el anclaje molecular de esta neuregulina NRG1 con el receptor ErbB3.

El enfoque de la investigación es de carácter mixto, con dos fases y diseño transformativo secuencial. En la fase cualitativa se efectuó una revisión documental para un análisis de brechas acerca de las terapias que se usan para las NPIQ, utilizando una guía de revisión documental. Por otra parte, en la fase cuantitativa, se desarrolló un mimético y su respectivo modelo de expresión génica ensamblado en un plásmido mediante varias plataformas de investigación de biología molecular: entre ellas EMBL-EBI, Addgene y Benchling. Posteriormente, se realizó un modelo de interacción de la neuregulina 1, con el receptor ErbB3 o anclaje molecular utilizando dos programas Chimera 1.1.4, Open Babel 3.0.0 y Clus Pro 2.0 de acuerdo con las vías de señalización asociadas al efecto remielinizante en nervios periféricos mediante métodos *in silico*.

La NPIQ es un efecto secundario importante de la quimioterapia que limita la dosis, y que va en aumento paralelamente al aumento de la sobrevivencia al cáncer. Dado que el mecanismo de acción inherente a los distintos medicamentos quimioterapéuticos, en especial de los platinos, los taxanos, los vinca alcaloides, los inhibidores del proteasoma, entre otros, originan la NPIQ, se requiere de un nuevo medicamento que tenga un efecto remielinizante de las células de Schwann en nervios periféricos.

Los tratamientos actuales para el dolor neuropático se basan en gabapentinoides, antidepresivos, analgésicos, entre otros. Sin embargo, muchos autores señalan que la eficacia es poco sustancial para el alivio de los síntomas la NPIQ. Mientras que una estrategia de neuroprotección utilizando un fármaco biotecnológico, ofrece diversas ventajas: podría ser una alternativa para la carencia existente de una terapia efectiva contra la NPIQ pues utilizaría una proteína endógena como la NRG1 con efectos remielinizantes ya estudiados en otras investigaciones; podría ralentizar o detener en gran parte el daño anatómico nervioso ocasionado por la quimioterapia; y además, disminuiría el impacto en el tratamiento oncológico aumentando el éxito de la terapia oncológica. El desarrollo de un fármaco biotecnológico para las neuropatías periféricas, podría responder a la falta de tratamientos efectivos para la NPIQ. En ese sentido, la NRG1-tipo III tiene un potencial terapéutico para mejorar la reparación nerviosa.

En Costa Rica, el paclitaxel y el docetaxel son los medicamentos de mayor uso como terapia contra el cáncer. Los estudios más recientes describen a estos agentes como los principales causales de la aparición de neuropatías periféricas con una muy alta incidencia y prevalencia, por lo que se sugiere la incorporación de una evaluación del estado funcional de los pacientes oncológicos en tratamiento con estos fármacos, incorporando cada uno de los factores de riesgo que conllevan a una posible neuropatía inducida por quimioterapia. El propósito implica valorar la implementación de medidas que la prevengan, la derivación al Servicio de Medicina Paliativa, y estudios complementarios que permitan dar un diagnóstico fundamentado en análisis clínico.

CONTENIDO

Pensamiento	2
Dedicatoria	3
Agradecimientos.....	4
Resumen	5
Figuras	11
Tablas	13
CAPÍTULO I: PROBLEMA	14
Planteamiento del problema	14
Objetivos	17
Objetivo General.....	17
Objetivos Específicos	17
Hipótesis.....	18
Justificación.....	18
Antecedentes	20
Antecedentes Históricos	20
Antecedentes Internacionales	21
Antecedentes Nacionales.....	22
Proyecciones.....	24
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	24
Sistema nervioso.....	24
Neuronas.	25
Células Gliales.	26
Sistema Nervioso Periférico.	27
Nervios.....	28
Clasificación de fibras nerviosas	28
Las células de Schwann.....	29
Vaina de mielina en el SNP.....	29
Neuropatías periféricas	31
Epidemiología.....	32

Clasificación	33
Signos y síntomas	33
Descripción general de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia	35
Signos y síntomas de la neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos	37
Tratamientos farmacológicos para la NPIQ	38
Terapias dirigidas contra los canales de iones.	38
Terapias basadas en neurotransmisores.	42
Terapias basadas en la modulación inmune.	44
Quimioterapia: tratamiento anti-neoplásico	44
Tipos de quimioterapia	45
Fármacos antineoplásicos	45
Lista oficial de medicamentos de la CCSS (LOM)	46
La biotecnología y la ingeniería genética	47
Microorganismos ingenierizados.....	49
Bacterias.....	50
Levaduras y hongos	50
Otros organismos ingenierizados.....	51
Modelos transgénicos para expresión de proteínas	53
Tipos de constructo: moléculas de ADN	55
Plásmidos.....	57
Definición.	57
Uso para replicación del ADN.....	60
Métodos para la edición y ensamblaje de ADN	63
Sistemas enzimáticos para edición.....	63
Vías de señalización	66
Concepto general.	66
Comunicación extracelular.	66
Diseño de fármacos con métodos computacionales.	69
Etapas del desarrollo de fármacos.....	69

Diseño de Fármacos Asistido por Computadora.	70
Estrategias empleadas por el DIFAC.	70
Métodos computacionales comunes.	71
Bibliotecas virtuales.	74
Técnicas de transformación genética.	75
Electroporación.	75
Liposomas catiónicos.	76
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	77
Diseño.	78
Instrumentos	81
Unidades de Análisis	82
Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos	84
Fase cualitativa	84
Análisis de brechas	84
Fase cuantitativa	85
Selección del organismo como vector de expresión.	85
Selección del plásmido.	85
Modelo de expresión génica para el mímico	86
Optimización de secuencias de ADN desde la proteína de interés.	86
Formulación del vector de expresión	87
Anclaje Molecular	88
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	91
Fase cualitativa	91
Fármacos quimioterapéuticos implicados en el desarrollo de la NPIQ.	91
Situación actual de los agentes quimioterapéuticos en Costa Rica.	116
Análisis de Brechas	123
Fase cuantitativa	134
Selección del organismo como vector de expresión.	134

Selección del plásmido.	135
Optimización de secuencias de ADN desde la proteína de interés.....	141
Modelado de expresión génica y ensamblado en el plásmido pNH-TxrT.	141
Modelado en Benchling.	142
Purificación de la proteína.	147
Anclaje molecular.....	148
Estructura de la diana y el ligando.....	148
Anclaje molecular	151
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	154
Conclusiones.....	154
Recomendaciones	155
REFERENCIAS	157
APÉNDICES	180

Figuras

Figura 1. Tipos de neuronas.	26
Figura 2. Sinapsis entre el axón y una dendrita.....	27
Figura 3. Células de Schwann. Estructura de los neurolemocitos. Anatomía de una neurona humana	30
Figura 4. Organización de las células de Schwann.	31
Figura 5. Niveles de organización de las proteínas	54
Figura 6. El proceso de tecnología de ADN recombinante.....	55
Figura 7. Plásmido. Escherichia coli es un ejemplo de plásmido utilizado comúnmente en ingeniería genética.....	59
Figura 8. Mecanismos de reparación de rotura de doble cadena	64
Figura 9. Etapas de desarrollo de un fármaco.	69
Figura 10. Estrategias generales del DiFAC	70
Figura 11. Interacción de la clorfeniramina (ligando) con el receptor de histamina 1. Código UNIPROT 3RZE	72
Figura 12. Imagen representativa del cribado virtual.....	73
Figura 13. Hipótesis actual del origen de la neuropatía inducida por oxaliplatino (OIPN)	94
Figura 14. La hipótesis actual para la patogénesis de la neuropatía periférica inducida por taxanos TIPN	103
Figura 15. Consumo de medicamentos que causan neuropatía inducida por quimioterapia en hospitales de la CCSS	116
Figura 16. Consumo anual de derivados de platino en hospitales de la CCSS, 2019, 2020 y 2021 (a agosto.	117
Figura 17. Derivados de platino de mayor consumo por año, en hospitales de la CCSS, 2019, 2020 y 2021 (a agosto).....	120
Figura 18. Análisis de brechas sobre los mecanismos fisiopatológicos y los tratamientos en la NPIQ.....	133
Figura 22. Resumen de los principales pasos para la producción del péptido de NRG1-III	134
Figura 23. Vector de clonación bacteriano.....	136
Figura 24. NRG1 tipo III y escisiones de BACE 1 y ADAM 17.....	144

Figura 25. Adaptadores incorporados al plásmido y enzima de restricción utilizada NcoI.....	145
Figura 26. Adaptadores	146
Figura 27. Plásmido de expresión NRG1-SMDF/pNHTrxT	147
Figura 28. Visualizaciones de la diana o Receptor ErbB3	148
Figura 29. Resultado Alineamiento en Protein Blast entre NRG1 – III (P02297) y EGF (P01133) para conocer ubicación del dominio similar al EGF	149
Figura 30. Visualización del péptido de NRG1-III preparado para el docking molecular	150
Figura 31. Visualización del anclaje molecular del péptido con el dominio similar al EGF de NRG1-III, con el receptor ErbB3	152
Figura 32. Visualización del anclaje molecular amplificada del péptido con el dominio similar al EGF de NRG1-III, con el receptor ErbB3.....	152

Tablas

Tabla 1. Clasificación clínico-etiológica de las neuropatías periféricas	34
Tabla 2. Signos y síntomas de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia	35
Tabla 3 Agentes antineoplásicos. Clasificación según su mecanismo de acción.....	46
Tabla 4. Plásmidos utilizados como herramientas en estudios biotecnológicos	58
Tabla 5. Matriz de codificación.....	82
Tabla 6. Matriz de Conceptualización.....	83
Tabla 7. Quimioterapias asociadas con neuropatías periféricas.....	114
Tabla 8. Agentes antineoplásicos: clasificación según su mecanismo de acción	115
Tabla 9. Incidencia de tumores más frecuentes en la población femenina según localización anatómica y grupo de edad en Costa Rica, 2013.....	118
Tabla 10. Incidencia de tumores más frecuentes en la población masculina según localización anatómica y grupo de edad en Costa Rica, 2013.....	119
Tabla 11. Medicamentos antineoplásicos que causan neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos, utilizados en la CCSS y su consumo durante el periodo 2019-agosto de 2021	121
Tabla 12. Descripción general de las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la NPIQ por las principales directrices de las sociedades de expertos (a octubre de 2020).....	125
Tabla 13. Plásmidos disponibles en el catálogo Addgene	138

CAPÍTULO I: PROBLEMA

Planteamiento del problema

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) es el efecto secundario neurológico más frecuente del tratamiento con antineoplásicos. La sintomatología incluye sensibilidad aumentada al frío en las manos y los pies, hormigueo, entumecimiento y dolor. (Licht, Keilani, y Crevenna, 2021) afectando a los nervios sensoriales, motores y autónomos. Es considerada también la neuropatía tóxica más importante por su impacto negativo en la calidad de vida del paciente, ya que con frecuencia requiere la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento; aumentando potencialmente la morbilidad y la mortalidad por cáncer (Addington y Freimer, 2016).

De acuerdo con Ibrahim y Ehrlich (2020):

... el manejo NPIQ es un desafío significativo, ya que no es posible predecir qué pacientes desarrollarán síntomas, el momento para la aparición de los síntomas puede desarrollarse en cualquier momento durante el curso de quimioterapia, no hay indicaciones tempranas que justifiquen una reducción en la dosis para detener la progresión NPIQ, y no hay medicamentos aprobados para prevenir o aliviar NPIQ. (p. 1)

Los agentes implicados suelen ser alcaloides de la vinca, taxanos y algunas inmunotoxinas; derivados de platino, inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores, entre otros (Burgess, 2021). La incidencia y el grado de neuropatía van a depender del tipo de fármaco citotóxico, el tiempo exposición, la dosis acumulada y si existe una neuropatía periférica preexistente (Beijers, Jongen, y Vreugdenhil, 2012).

Se estima que la incidencia de la NPIQ luego de iniciar el tratamiento con quimioterapia (en cualquier momento) es del 68.1% (IC del 95%: 57.7-78.4%). Además, cerca de un tercio de los pacientes, continúan presentando la neuropatía durante al menos 6 meses posteriores a la conclusión del tratamiento con quimioterapéuticos (Gewandter *et al.*, 2020).

En la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ninguna terapia ha sido aprobada para prevenir o tratar la NPIQ. El único agente farmacológico, que ha demostrado eficacia, es la duloxetina. El estudio fue un gran ensayo clínico aleatorizado (ECA) para el dolor asociado con NPIQ en sobrevivientes de cáncer, (Smith, *et al.*, 2013). Además, coherentemente, se han identificado pocos predictores de la NPIQ para orientar la toma de decisiones clínicas con respecto al riesgo de padecerla o los criterios de entrada para ensayos clínicos de esta patología (Gewandter *et al.*, 2020).

Según Shah, *et al.*, (2018), “con el aumento de la supervivencia al cáncer, la carga de enfermedad a largo plazo de NPIQ está ganando más atención. El Instituto Nacional del Cáncer estimó una disminución del 23% en la mortalidad por cáncer entre 1990 y 2012 y un estimado de 19 millones de sobrevivientes de cáncer que vivirán en los Estados Unidos para 2024” (p.2). Es decir que entre más alta sea la supervivencia al cáncer, pueden aumentar los efectos tardíos de la NPIQ. Por eso, los estudios a largo plazo de sobrevivientes de cáncer, han encontrado dificultades importantes en las actividades cotidianas y detrimento de la salud física y mental de los pacientes sometidos a quimioterapia (Shah *et al.*, 2018).

Los enfoques para estudiar los posibles tratamientos de la NPIQ se han centrado en gran medida a tratarlo como un dolor neuropático “benigno”, y no como dolor neuropático en pacientes con cáncer. Así, la evidencia clínica de otros estudios sobre la eficacia de los fármacos para dolor neuropático causado por quimioterapéuticos, es escasa. Otra estrategia que se ha empleado para abordar esta enfermedad, es la neuroprotección preventiva, mediante el uso de ciertos medicamentos (infusión de Ca / Mg calcio/magnesio, amifostina; GSH, glutamina, acetil-L

carnitina y eritropoyetina) como las más prometedoras. Sin embargo, la evidencia clínica para el uso estándar de estas terapias es insuficiente (Beijers, Jongen, y Vreugdenhil, 2012). En definitiva, en la actualidad, no existen tratamientos eficaces para prevenir o controlar la NPIQ, ya sea aguda o crónica (Velasco y Bruna, 2010).

En esta investigación se propone un diseño de fármaco biotecnológico, comenzando por la búsqueda de una diana terapéutica más específica. Asimismo, la búsqueda de una nueva interacción diana-ligando representaría una eventual vía hacia una terapia para esta patología. Lo anteriormente planteado, se hará por medio de un análisis de brechas respecto a la fisiopatología de la NPIQ y los tratamientos actuales. El conocimiento generado, dará la base para el diseño *in silico* de un fármaco neuroprotector, que solvante la necesidad imperante de un fármaco altamente efectivo para la NPIQ.

El diseño de esta propuesta, se realizaría mediante métodos computacionales; siendo una herramienta de gran desarrollo en las ciencias químicas y en particular para la industria farmacéutica. El diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC, por sus siglas) tiene la gran ventaja de permitir un descubrimiento más eficiente de nuevos fármacos. En estos tiempos, el auge de la ingeniería genética y los fármacos biotecnológicos están cambiando radicalmente la atención médica (Medina-Franco, Fernández-de Gortari y Naveja, 2015).

El campo de la biotecnología ha permitido disponer de proteínas para uso terapéutico, que han tenido un gran impacto en el tratamiento de algunas enfermedades. En la actualidad, padecimientos tales como la diabetes mellitus, la anemia en personas en diálisis, la falta de hormona de crecimiento, la hepatitis C, se tratan con medicamentos biotecnológicos. Por otra parte, en casos de enfermedades donde se usan medicamentos no biológicos, han constituido un cambio en el abordaje terapéutico (García, 2004).

La presente investigación proyecta un modelo de expresión génica para la síntesis de un medicamento basado en un análogo de neuregulina 1 (una proteína), para el tratamiento de las neuropatías periféricas causadas por quimioterapéuticos, dada la escasez de tratamientos beneficiosos o medidas preventivas de NPIQ. Las neurregulinas (Nrg) son una familia de factores críticos para el desarrollo del sistema nervioso (SN), neuromuscular, corazón y para la generación y progresión de tumores (Longart y Buonanno, 2002).

De esta forma, se plantea la siguiente pregunta: ¿Puede un fármaco mímico de NRG1 producido mediante un modelo *in silico*, tener un efecto remielinizante para el tratamiento de las neuropatías periféricas causadas por quimioterapéuticos?

Objetivos

Objetivo General

Diseñar un modelo de expresión génica para la síntesis de un fármaco mímico de NRG 1, para el tratamiento de las neuropatías periféricas causadas por quimioterapia.

Objetivos Específicos

Realizar un análisis de brechas de los tratamientos implicados en el desarrollo de la NPIQ que sustenten la selección de esta enfermedad como nicho para el diseño de un medicamento biotecnológico.

Desarrollar un mímico y su respectivo modelo de expresión génica de NRG1 ensamblado en un plásmido en las herramientas Addgene y Benchling.

Modelar la interacción del mímico con receptores de las vías de señalización NRG1 relacionadas con el efecto remielinizante en nervios periféricos mediante métodos *in silico* utilizando los programas computacionales Chimera, Open Babel y ClusPro.

Hipótesis

El modelo *in silico* de expresión génica para la síntesis de un mimico de NRG-1 es estimulante de la remielinización en nervios periféricos.

Justificación

La neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, que produce síntomas tales como dolor y pérdida de sensibilidad en las manos y pies, puede interferir en el tratamiento de los pacientes con cáncer y disminuir significativamente su calidad de vida. Es un efecto secundario de la quimioterapia muy importante y uno de los más usuales. Este padecimiento puede aparecer en pacientes con cualquier tipo de neoplasia y ser causadas debido a muchos tipos de quimioterapéuticos. Sin embargo, en la actualidad este padecimiento no cuenta con tratamientos eficaces.

La quimioterapia induce la neuropatía dañando los nervios que controlan la sensibilidad y, ocasionalmente, los que controlan la movilidad. Sin embargo, no está claro por qué la NPIQ afecta a los pacientes, ni a cuáles pacientes, ni cuándo. Son muchos los factores que podrían contribuir a la NPIQ, incluyendo la susceptibilidad propia de los pacientes, su composición genética y el tiempo que se prolongue el tratamiento. Tanto la aparición como la duración de la neuropatía varían mucho. Ciertos pacientes la padecen desde el inicio del tratamiento; otros no la experimentan del todo, y algunos hasta después de muchas dosis. Se ha visto que ciertos pacientes, a pesar de haber cesado el tratamiento, continúan teniendo neuropatía durante un tiempo prolongado; por otro lado, existen otros en los que, al suspender el tratamiento, la neuropatía desaparece.

Asimismo, es variable la experiencia en cuanto a los signos y síntomas que desarrolla cada individuo una vez instaurada la neuropatía inducida por quimioterapia. A pesar de clasificarse como un síndrome del dolor, los pacientes que la padecen pueden percibir muchos otros síntomas. Algunos refieren tener solo sensaciones extrañas, y otros solo sienten dolor. En ocasiones sienten

calor, y en otro frío, o a veces describen como si tuvieran algo pesado sobre las piernas. Es muy usual que hablen de sentir hormigueos, pérdida parcial o total de la sensibilidad y entumecimiento.

Por lo general, la NPIQ se trata con antidepresivos, anticonvulsivos y/o analgésicos. A veces se utilizan agentes anestésicos tópicos, como la lidocaína, y en los casos en que hay dolor extremo se pueden usar opiáceos. Sin embargo, ninguna de estas opciones resulta especialmente eficaz, y todas tienen efectos adversos, lo que se traduce en un gran impacto sobre su calidad de vida. Dadas las limitaciones de las intervenciones farmacéuticas actualmente disponibles, se consideró realizar esta investigación, con el fin de ofrecer una propuesta de fármaco biotecnológico para abordar la neuropatía. Un área que ha demostrado ser particularmente promisorio es la de los fármacos biotecnológicos.

La importancia y trascendencia de la biotecnología actualmente se debe al marcado aumento del conocimiento acerca de la naturaleza de los organismos vivos, sustancialmente microorganismos (como bacterias o levaduras), y a la capacidad tecnológica que se ha perfeccionado para cambiar su material genético. La tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante ha hecho que muchas proteínas terapéuticas, que al principio se obtenían de por medio de la extracción de fuentes biológicas naturales, ahora se obtengan en grandes cantidades. Asimismo, se ha podido perfeccionar significativamente el perfil de seguridad de estos productos. También, ha permitido obtener moléculas modificadas para mejorar su actividad, vida media, estabilidad y perfil de seguridad.

La realización de este proyecto permitirá tener un método más sencillo y económico para la síntesis de mímicos de proteínas, con lo cual se agilizaría el desarrollo de nuevos fármacos en tiempo y costos financieros. Por otro lado, este tipo de análisis, con la metodología que se propone, ayudará a generar nuevos fármacos biotecnológicos, cuyos efectos secundarios suelen ser considerablemente menores al ser más específicos, y se podrán utilizar para otras condiciones de salud, y no limitarse exclusivamente a las neuropatías periféricas causadas por quimioterapéuticos.

Antecedentes

Antecedentes Históricos

La neuropatía periférica inducida por quimioterapia, fue descrito por primera vez en 1978 en una paciente de 19 años, con un diagnóstico de osteosarcoma. El agente antineoplásico que se le administró fue el cis-diclorodiammineplatinum (II) (DDP) aproximadamente cada cuatro semanas como único medicamento. Luego de la quinta dosis, la paciente refirió pérdida sensorial distal en manos y piernas. Al efectuar pruebas de conducción nerviosa, los resultados fueron compatibles con neuropatía periférica del tipo “guante y media”. Una vez suspendido el DPP, la pérdida sensorial mejoró durante los dos meses siguientes; sin embargo, al volver a aplicarle de nuevo el medicamento, su condición empeoró (Kedar, Cohen y Freeman, 1978).

Itakura *et al.* (1977) utilizaron por primera vez la tecnología de ADN recombinante, para el diseño y la síntesis un polipéptido funcional a partir de un gen de otro producto que fuera sintetizado químicamente. Este estudio experimental demostró la factibilidad de esta técnica, por medio de la síntesis y expresión en *Escherichia coli*, de un gen para el péptido somatostatina de mamífero. Estos resultados constituyen el primer éxito en lograr la transcripción en ARN y la traducción de ese ARN en una proteína de una secuencia de aminoácidos diseñada a partir de un gen sintetizado químicamente.

Goeddel *et al.* (1979), tomando como base la técnica proteína precursora usada para la somatostatina, produjeron la insulina recombinante. Su trabajo consistió en sintetizar las cadenas de péptidos de insulina *in vivo* como colas cortas unidas por una metionina al final de la β -galactosidasa. Luego, estas cadenas se introdujeron de forma individual en el gen bacteriano responsable de la β -galactosidasa y presente en un plásmido. Los plásmidos recombinantes fueron insertados en *E. coli* y reproducidos, produciendo un ARNm que hizo la traducción de una proteína quimérica. Una vez sintetizadas, dichas cadenas sin metionina se pudieron separar de forma eficaz con bromuro de cianógeno.

Gómez (2010) llevó a cabo una tesis llamada Implicación de la vía NRG-ErbB en la mielinización del sistema nervioso periférico (SNP), la neurofibromatosis y el desarrollo de tumores malignos del SNP, donde realizó una serie de ensayos con ratones para mostrar que la isoforma tipo III-3 de la neuregulina 1 tiene un rol diferente en la mielinización. Sus resultados mostraron que la sobreexpresión neuronal *in vivo* de la NRG1 tipo III- β 3 no aumenta el grosor de la vaina de mielina en el SNP. Asimismo, indica que las isoformas del tipo III poseen una señalización yuxtacrina necesaria, pero no apta, para darles la capacidad de controlar la cantidad de mielina en el sistema nervioso periférico.

Antecedentes Internacionales

Ronchi *et al.* (2016), en un estudio experimental, investigan la expresión de las isoformas de NRG1 solubles y transmembrana, alfa y beta y los subtipos a y b. También analizan sus receptores ErbB en muestras de nervio mediano de ratón en condiciones de regeneración luego de condiciones de daño leve, severo o degenerativo. La expresión del sistema NRG1/ErbB se evaluó a nivel de ARN, así como los niveles de proteína, mostrándose específico para fases distintas y consecutivas luego de que se da la lesión o el progreso de la degeneración nerviosa. En esta investigación se demostró que existe una regulación precisa que apunta a que cada molécula tiene un rol específico, la cual puede ser aprovechada de forma clínica para ayudar a la regeneración nerviosa.

Miyamoto *et al.* (2017) desactivan de forma experimental y específica la isoforma de tipo III de NRG1 en una cepa endogámica de ratones. Dicho análisis descubrió que la NRG1-III está implicada en la regulación de la migración de precursores de células de Schwann. Los ratones knockout dan como resultado una migración retardada de los precursores de células de Schwann, y además presentan una disminución del grosor de la mielina. Los resultados obtenidos demuestran

que el papel de NRG1 tipo III en la migración de precursores de células de Schwann en pez cebra se conserva en mamíferos. Por otra parte, indican que los mecanismos subyacentes a la migración pueden ayudar a dilucidar un paradigma para el proceso de remielinización y la regeneración nerviosa.

Fornasari y Ronchi (2018), mediante un modelo animal de Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A), representado por una rata transgénica que sobreexpresa Pmp22, analizan la expresión de diferentes isoformas y receptores de NRG1 durante diferentes estadios de la enfermedad. Asimismo, plantean la hipótesis de que, aunque el tratamiento agudo temprano con NRG1 recombinante parece tener un papel positivo (tal vez debido a la baja expresión de la proteína NRG1 endógena en las primeras etapas de desarrollo), y la sobreexpresión de NRG1 endógena en las siguientes etapas podría jugar un papel negativo, empeorando la patogénesis de CMT1A. En dicho caso, un posible abordaje terapéutico podría consistir en la inactivación de las vías de transducción de señales activadas por NRG1, mediante el uso de fármacos dirigidos a los receptores ErbB18.

Antecedentes Nacionales

Vargas (2016) realiza una tesis llamada “Estudio descriptivo de la respuesta clínica obtenida con el uso de gabapentina en el manejo de la neuropatía inducida por quimioterapia mediante la Escala Visual Análoga (EVA) y las Escalas Funcionales Karnofsky y Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Scale (ECOG-PS) en los pacientes oncológicos del Servicio de Medicina Paliativa del Hospital México durante el período julio 2014 a agosto 2015”. Mediante un estudio observacional, retrospectivo de los registros médicos de pacientes con la aprobación No LOM de gabapentina para el tratamiento de la neuropatía inducida por quimioterapia en el Servicio de Medicina Paliativa, del Hospital México; se encontró que, de los 31 pacientes oncológicos, 18 presentaron NPIQ y solo 8 de ellos cumplieron con los criterios establecidos. La neuropatía dolorosa en distribución guante-calzetín, se dio en su mayoría en un periodo aproximado de 7.4 meses luego de comenzar el tratamiento con platinos y taxanes primordialmente. Además, no se logró determinar beneficio del uso de gabapentina.

Pérez (2019) efectúa una tesis: “Modelo de expresión génica para la síntesis de un polipéptido del grupo farmacológico GLP-1 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II: acercamiento de la biología sintética” en la que, mediante el uso de la biotecnología, hace cambios a la incretina GLP-1 en aminoácidos, manipulando la información proteica de manera dirigida. Se utilizó un vector de expresión génica, para el desarrollo de un fármaco nuevo para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II por medio de la *Komagataella pastoris*, el cual tiene la característica de ser expresado de manera constitutiva con la capacidad de ser excretado fuera de la célula una vez sintetizado por el chasis. La tesis fue una investigación con un diseño cuantitativo no experimental, empleando métodos computacionales o *in silico*.

Soto-Bernardini (2019) realizó una búsqueda bibliográfica para estudiar de cerca la señalización de NRG1 y su principal receptor en el cerebro, ErbB4, para el Centro de Investigaciones en Biotecnología (CIB), el cual está desarrollando una línea de investigación que se enmarca dentro del área de ciencias biomédicas, específicamente las neurociencias. Su objetivo final era abrir en dicho centro una nueva línea de investigaciones dentro del área biomédica, en particular de las neurociencias. Considera que estos estudios complementan a los de genética de enfermedades neuropsiquiátricas anteriores. Este tipo de investigación buscaba mejorar el conocimiento de las funciones biológicas y patológicas de proteínas, cuyos genes son candidatos para enfermedades como la esquizofrenia.

Proyecciones

- En la presente investigación se procura conocer el estado actual sobre los tratamientos utilizados en la NPIQ, para analizar las terapias que se utilizan actualmente a nivel global.
- Este estudio pretende diseñar un modelo de expresión génica de un polipéptido mímico de NRG-1, para en un estudio futuro sintetizarlo de forma experimental, como fármaco para el tratamiento de neuropatías inducidas por quimioterapéuticos.
- Asimismo, presenta un acercamiento a los conceptos relacionados con la etiología y estrategias terapéuticas a través de los distintos mecanismos moleculares, para el desarrollo de futuras investigaciones de la síntesis de fármacos biotecnológicos que solucionen la NPIQ.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Sistema nervioso

El sistema nervioso se clasifica en Sistema Nervioso Central (SNC), el cual está formado por el cerebro y la médula espinal, y el Sistema Nervioso Periférico (SNP) que incluye los pares craneales que se originan del cerebro, y los nervios espinales que vienen de la médula espinal. Funcionalmente, estos se dividen en Sistema Nervioso Somático (SNS) y Sistema Nervioso Autónomo (SNA) (Fox, 2003).

El tejido nervioso está compuesto de dos tipos de células: las *neuronas* (células nerviosas) y la *neuroglia* (células de la glia), que sirven de soporte a las neuronas (Fox, 2003). Las neuronas se componen de un cuerpo celular, con prolongaciones llamadas dendritas y un axón, que llevan los impulsos hacia y desde el cuerpo celular respectivamente. La mielina, capas de sustancias lipídicas y proteicas, forman una vaina de mielina en torno a algunos axones, lo que aumenta considerablemente la velocidad de conducción de los impulsos (Moore, Dalley y Agur, 2018).

Neuronas.

Las neuronas existen en una diversidad de formas, incluidas multipolar, bipolar, pseudounipolar y anaxónica, que se diferencian básicamente en su número y disposición de axones y dendritas (Ludwig, Reddy, y Varacallo, 2020). De acuerdo con Moore et al (2018), las neuronas multipolares y las sensitivas pseudomonopulares están en gran parte en el SNC, y también se encuentran particularmente en el SNP:

1. Las **neuronas motoras multipolares** son las más comunes en ambos sistemas, son las que controlan los músculos esqueléticos y las que componen el SNA. Tienen dos o más dendritas y un axón único, el cual suele tener uno o varios ramos colaterales.
2. Las **neuronas sensitivas pseudomonopulares** forman parte del SNP, ya que están ubicadas en los ganglios sensitivos (fuera del SNC). Cuentan con una prolongación doble que se extiende desde el cuerpo celular, la cual llega a separarse en una prolongación periférica, que lleva el impulso nervioso desde el órgano receptor hacia el cuerpo celular; también tiene una prolongación central, la cual se extiende desde el cuerpo celular hasta el SNC. En la figura 1 se pueden apreciar estos dos tipos de neuronas.

La comunicación neuronal consiste en una combinación de señales eléctricas y químicas; la cual se realiza en puntos de contacto específicos que se les denomina sinapsis. Para una sola neurona este proceso puede suceder desde unas pocas veces hasta cientos de miles. Una sinapsis consta de una terminal presináptica y una postsináptica. La terminal presináptica está al final de un axón y es donde el potencial de acción libera los neurotransmisores a través de la hendidura sináptica y se unen a los receptores específicos (Ludwig *et al*, 2020).

La calidad e intensidad de la información, transmitida por las neuronas, está determinada por el tipo de neurotransmisor liberado desde la terminal presináptica y los receptores definidos presentes en la terminal postsináptica adecuados. La neurona postsináptica recoge cada una de las señales que le llegan para establecer lo que sucede a continuación, como por ejemplo la liberación de un potencial de acción propio (Caire, Reddy y Varacallo, 2021).

Células Gliales.

Las células de la **neuroglia** o células gliales (o glia) son mucho más profusas que las neuronas. Constituyen una parte importante del tejido nervioso, cuyas funciones son aislar, apoyar y nutrir a las neuronas. En el SNP, la glia está compuesta de células satélites que rodean a las neuronas ganglionares sensitivas de la médula espinal (raíz posterior) y los ganglios del SNA, y las células de Schwann (neurilema). En el SNC comprenden la oligodendroglia, los astrocitos, las células ependimarias y la microglia (Moore *et al.*, 2018).

Desarrollo.

Las neuronas tienen su origen en derivados embriológicos ectodérmicos. Mientras se forma el embrión, una parte del mesodermo axial forma la notocorda, que está situada ventralmente al neuroectodermo. La notocorda provoca que se pliegue entre la placa neural y el tubo neural, que luego se transforma en el neuroectodermo. Las neuronas del cerebro se forman a partir del neuroectodermo; por otro lado, las células del SNP, tanto las células ganglionares como las células de Schwann, se derivan de las células de la cresta neural, que rodean la placa neural.

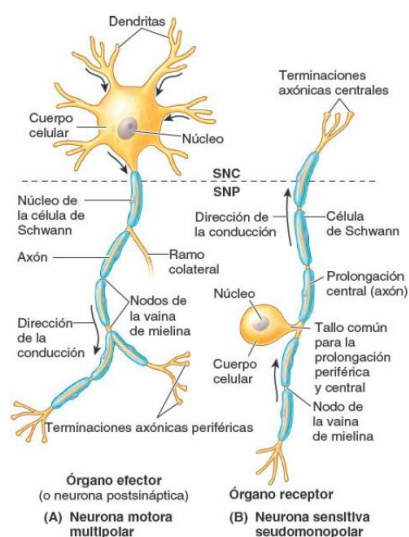


Figura 1. Tipos de neuronas.

Fuente: Moore, Dalley y Agur, (2018).

Nota: **A.** Neuronas motoras multipolares, las cuales controlan el músculo esquelético, y además se encuentran en el SNA. **B.** Todas las neuronas sensitivas del SNP son pseudomonopolares con cuerpos celulares ubicados en ganglios sensitivos (con excepción de algunos sentidos especiales, olfato o vista)

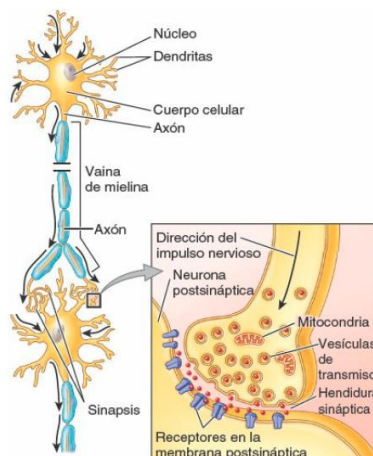


Figura 2. Sinapsis entre el axón y una dendrita.

Fuente: Moore, Dalley y Agur, 2018.

Nota: A través de la hendidura sináptica, los neurotransmisores difunden entre las dos células y logran la unión a los receptores.

El desarrollo de las neuronas se detiene antes del nacimiento; así, si alguna neurona muere, no puede ser sustituida. Posteriormente, todos los cambios en el sistema nervioso corresponden a cambios en las conexiones entre las neuronas presentes. Luego del nacimiento, el sistema nervioso se caracteriza por la plasticidad y por la capacidad de ser moldeado por las experiencias. Los factores ambientales, tales como los estímulos sensoriales, relaciones, hormonas y medicamentos específicos, influyen ampliamente en los procesos de desarrollo de migración neural, la maduración y la sinaptogénesis (Elshazzly, López, Reddy y Caban, 2021).

Sistema Nervioso Periférico.

El Sistema Nervioso Periférico (SNP) se encuentra organizado en nervios, los cuales conectan al SNC con estructuras determinadas. Una fibra nerviosa consta de un axón, su neurilema y el tejido conectivo endoneural circundante. El neurilema está formado por la membrana de las células de Schwann, que rodea inmediatamente el axón y lo separa de otros axones (Martínez-Gómez, 2014).

Nervios.

El endoneuro es un tejido conectivo que recubre las fibras nerviosas individuales que se encuentran en la periferia. Estas fibras se unen en fascículos que se rodean por el perineuro, un tejido compuesto de miofibroblastos epitelioides, en forma de láminas. A la capa exterior de tejido conectivo que rodea los nervios periféricos se le denomina epineuro. Por lo general, rodea varios fascículos y los vasos sanguíneos que irrigan el nervio. Existen diversos tipos de fibras nerviosas, que forman parte de las vías motoras y sensoriales, o también las que únicamente cumplen sus funciones en las vías sensoriales (Ludwig *et al.*, 2020).

Clasificación de fibras nerviosas

Generalmente, se clasifican en tres grupos principales, según el diámetro axonal y la velocidad de conducción. A continuación, en la siguiente lista solo se indican los diámetros máximos y las tasas de conducción según Wilkinson (2014):

Fibras A, aferentes: grandes y mielinizados; los que a su vez se subclasifican en subgrupos somáticos sensoriales (I, II, III) (nomenclatura alternativa Aa, A / 3, Aö) y motores (α , β , γ).

Grupo I (Aa): de terminaciones anuloespirales de husos musculares (Ia) y órganos tendinosos (Ib) (20 $\mu\pi$, 120 m / s).

Grupo II (A β): procedente de las terminaciones en forma de flor en los husos musculares, receptores de tacto y presión (15 $\mu\eta$, 70 m / s).

Grupo III (Aö): de los receptores de dolor y temperatura (5 $\mu\pi$, 30 m / s).

Fibras A eferentes

Fibras α : inervan el músculo esquelético (extrafusar) (17 $\mu\eta$, 120 m / s).

Fibras β : pocas en número, probablemente las mismas que A α .

Fibras γ : inervan el músculo intrafusar (de los husos musculares) (8 $\mu\eta$, 30 m / s).

Fibras B: autonomía preganglionar mielinizada (3 $\mu\eta$, 15 m / s).

Fibras C: eferentes autónomos posganglionares no mielinizados; aferentes viscerales y somáticos para las sensaciones de dolor y temperatura ($2 \mu\text{m}$, 2 m / s).

Las células de Schwann

Las células de Schwann son un tipo de células gliales del sistema nervioso periférico, que ayudan a formar la vaina de mielina alrededor de las fibras nerviosas. Entre sus funciones están las de proteger y dar soporte metabólico a los axones. También contribuyen en los procesos de regeneración de axones dañados y en los de conducción nerviosa. Las células de Schwann rodean los axones del nervio, en ciertas circunstancias envolviendo con su citoplasma varios de ellos, y en otras produciendo la vaina de mielina alrededor de los de mayor calibre. (Véase la figura 3). (López y Hurtado, 1993).

El SNP tiene varios tipos de células de Schwann, están las que forman mielina (CSFM), las células de Schwann que no forman mielina (CSNFM) y las células de Schwann perisinápticas (CSP). Los tres tipos de células de Schwann tienen origen a partir del ectodermo durante el desarrollo temprano embrionario (Martínez-Gómez, 2014).

Vaina de mielina en el SNP

Cuando se forma la mielina en el sistema nervioso periférico, las células de Schwann se colocan en un sitio determinado, y envuelven el axón de forma muy similar a un cable que se enrolla con cinta aislante. La diferencia está en que la célula de Schwann lo hace en el mismo lugar, para que cada vuelta quede superpuesta con las capas anteriores. Cuanto mayor es el calibre del axón, mayor es el número de vueltas o capas de mielina (Fox, 2003.)

En la figura 4 se aprecia la organización de las células de Schwann en color azul que rodean al axón, en color gris. En el recuadro de la izquierda, se presenta en sección transversal longitudinal y en el derecho, se muestra sin envolver. Una lámina basal rodea a las células de Schwann mielinizantes, y es la que está en contacto con la membrana abaxonal; esta última tiene el núcleo

de la célula de Schwann (SC) y está formada por las bandas de Cajal y aposiciones sucesivas, que se constituyen con la membrana abaxonal y la vuelta externa de la mielina compacta (Salzer y Zalc, 2016).

El espacio periaxonal (en amarillo) divide la membrana axonal de la membrana adaxonal de la SC. Por otro lado, la mielina compacta está separada por incisiones de Schmidt-Lanterman (SLI), que retienen el citoplasma y se enriquecen en el espacio y otras uniones. Se muestran, asimismo, los nodos y uniones paranodales (en rojo) y las microvellosidades de las células de Schwann en contacto con el axón en el nodo (Salzer y Zalc, 2016).

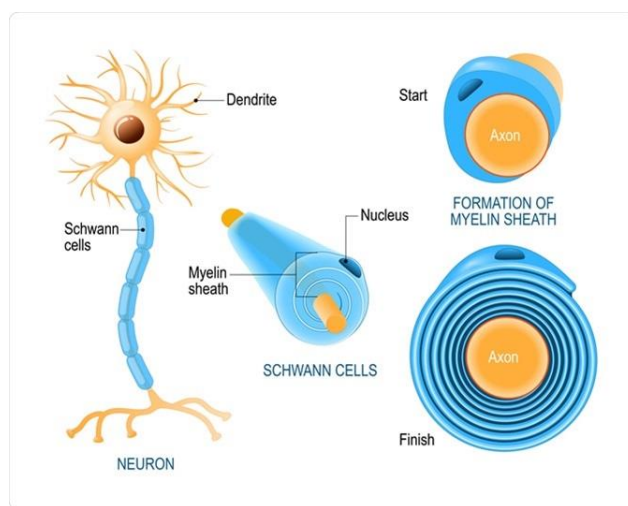


Figura 3. Células de Schwann. Estructura de los neurolemocitos. Anatomía de una neurona humana

Fuente: <https://www.news-medical.net/health/What-are-Schwann-Cells.aspx>

Así, se pueden distinguir aquellas que afectan a un solo nervio, las mononeuropatías, las cuales producen síntomas localizados, las que lesionan a múltiples nervios en el caso de las polineuropatías, donde se da una implicación simétrica de los nervios periféricos. Además, existen otras clasificaciones según la causa de la enfermedad, ya sea compresiva o no compresiva, según el curso temporal de la enfermedad en crónica o aguda o el tipo de neuropatía axonal o desmielinizante (Hanewinckel, 2016).

Los nervios periféricos están formados por unidades sensitivas, motoras y autónomas. Las enfermedades pueden dañar el cuerpo celular de una neurona, los axones o las vainas de mielina que los recubren. La mayor parte de los nervios periféricos son mixtos y contienen fibras sensitivas, motoras y autónomas. Los nervios pueden clasificarse en tres tipos fundamentalmente: mielinizados grandes, mielinizados pequeños y no mielinizados pequeños (Harrison, 2010).

Los axones motores casi siempre son fibras mielinizadas grandes que conducen con rapidez (cerca de 50 m/s). Las fibras sensitivas pueden ser de cualesquiera de los tres tipos. Las fibras sensitivas de diámetro grande conducen la sensibilidad de la propiocepción y la vibración al cerebro, en tanto que las fibras mielinizadas de diámetro pequeño y las fibras no mielinizadas conducen el dolor y la sensibilidad a la temperatura. Los nervios autónomos, igualmente, son de diámetro pequeño. Por ende, las neuropatías periféricas pueden disminuir la función sensitiva, motora o autónoma, de manera única o combinada (Harrison, 2010).

Epidemiología

La prevalencia de las neuropatías periféricas en la población en general oscila entre el 1% al 7%, con tasas más altas en personas mayores de 50 años. Las causas identificables más comunes de las neuropatías periféricas incluyen diabetes mellitus, daño o compresión de un nervio, consumo de alcohol, exposición a sustancias tóxicas, enfermedades hereditarias y deficiencias nutricionales.

La neuropatía periférica afecta a cerca del 25% al 50% de los pacientes diabéticos, dependiendo de factores tales como edad, periodo de tiempo que ha padecido diabetes y nivel de control de la enfermedad. Entre un 25% y 46% de los casos son de origen idiopático, siendo común al incrementarse la edad del paciente (Castelli, 2020).

Clasificación

Las neuropatías se pueden clasificar de acuerdo con diferentes criterios o combinación de los mismos, como por ejemplo el síndrome clínico presente, los hallazgos patológicos o la etiología. Así, de acuerdo con los síntomas clínicos más destacados: en sensitiva, motora, autonómica (con frecuencia combinados, a pesar de que alguno predomine sobre los otros).

Según el perfil temporal: agudas (menos de cuatro semanas), subagudas o crónicas (más de ocho semanas). Según los resultados del estudio neurofisiológico: axonales, desmielinizantes, mixtas. Según el patrón clínico de afectación: mononeuropatías, neuropatías multifocales, polirradiculopatías, radiculopatías, plexopatías. En la tabla 1 se presenta una categorización que asocia el patrón de afectación con la etiología (Forcada, 2019).

Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas dependen de la distribución y del tipo de nervios que estén dañados, el curso de la enfermedad y el nivel de lesión. En el caso de que los nervios motores estén comprometidos, la neuropatía se presenta con debilidad y atrofia muscular. En el daño en los nervios sensitivos hay pérdida de la sensibilidad, parestesias y disestesias, dolor y ataxia sensorial.

Tabla 1. Clasificación clínico-etiológica de las neuropatías periféricas

<p>Mononeuropatías: mediano*, cubital, radial, peroneo, femorocutáneo, nervios craneales</p> <p>Compresivas, no compresivas, traumáticas</p>
<p>Neuropatías multifocales</p> <p>Mononeuritis múltiple</p> <p>Vasculítis sistémicas: primarias* (poliarteritis nodosa, poliangeítis microscópica, poliangeítis con granulomatosis, síndrome de Churg-Strauss), secundarias (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica)</p> <p>Vasculitis no sistémicas</p> <p>Otras etiologías: DM, sarcoidosis, infecciones</p> <p>Neuropatía motora multifocal</p>
<p>Polineuropatías</p> <p>Adquiridas*</p> <p>Metabólicas: DM*, hipotiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, amiloidosis primaria, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal Asociadas a paraproteinemia*: neuropatía asociada a MGUS, MM, macroglobulinemia de Waldenström, crioglobulinemia</p> <p>Infecciosas: VIH*, borreliosis, VVZ, CMV, EBV, difteria, lepra, arbovirus Paraneoplásicas: neuronopatía sensitiva (antiHu), neuropatía autonómica, no asociadas a autoinmunidad</p> <p>Tóxicas: inducidas por fármacos*, tóxicos Toxinas que causan neuropatías: acrilamida, arsénico, disulfuro de carbono, plomo, mercurio, organofosforados, platino, talio. Drogas que inducen neuropatías cloranfenicol, cisplatino, colchicina, dapsona, disulfiram, amiodarona (Cordarone), oro, isoniazida, misonidazol, metronidazol, nitrofurantoina, perhexiline, propafenona, piridoxina (Vitamina B6), paclitaxel (Taxol), fenitoína, simvastatina e hipolipemiantes similares, tacrolimus (FK506), vincristina, zalcitabine (deoxycytinde, ddC)</p> <p>Nutricionales: déficit de vitamina B1, B12, B6, E, cobre, otras vitaminas</p> <p>Polineuro(mio)patía del paciente crítico</p> <p>Hereditarias*</p> <p>Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, sensitivas o motoras hereditarias, amiloidosis familiar, del trastorno del metabolismo lipídico, porfirias Polirradiculoneuropatías: síndrome Guillain-Barré, inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)</p> <p>Radiculopatías: cervical*, lumbosacra Traumáticas (incluyendo yatrógenas) Compresivas*: hernia discal/espondilosis, neoplasias, osteomielitis No compresivas: infecciosas (CMV, borreliosis, VVZ), inflamatorias (sarcoidosis), neoplásicas (leucemia, linfoma), radiación</p> <p>Plexopatías: braquial*, sacra Compresivas: neoplasias, hemorragias No compresivas: infecciosas (CMV, borreliosis, VVZ), inflamatorias (sarcoidosis), neoplásicas (leucemia, linfoma), radiación, DM</p> <p>CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; EBV: virus de Epstein-Barr; MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto; MM: mieloma múltiple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus de la varicela zoster. *Las más frecuentes.</p>

Fuente: Adaptado de Forcada (2019), Pradilla (2004)

La disfunción autonómica puede implicar hipotensión postural, impotencia, disfunción gastrointestinal y genitourinaria, sudoración anormal y pérdida del cabello. El compromiso de las fibras pequeñas no mielinizadas en la neuropatía sensitiva, típicamente causa la pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura, adormecimientos y parestesias dolorosas tipo ardor, frío, picaduras u hormigueos. Cuando se afectan las fibras sensitivas largas puede haber pérdida de las sensaciones de vibración y posición, ataxia sensorial y parestesias tipo adormecimiento o picazón (Véase la tabla 2), (Pradilla, 2004).

Tabla 2. Signos y síntomas de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia

	Síntomas	Signos en la exploración
Motores	Debilidad Calambres	Debilidad Fasciculaciones Atrofia Hipo/arreflexia
Sensitivos	Acorchamiento Parestesias (pinchazos) Dolor (junto a hiperestesia o alodinia); quemazón, lancinante, corriente eléctrica Falta de equilibrio Caídas	Déficit de la sensibilidad vibratoria y/o propiocepción Déficit de sensibilidad al dolor y/o temperatura Pseudoatetosis Ataxia sensitiva Hipo/arreflexia
Autonómicos	Mareo postural (intolerancia ortostática) Sequedad bucal, ocular, cutánea Saciedad precoz (gastroparesis) Frialdad o sofocos Impotencia Disfunción vesical Visión borrosa	Hipotensión ortostática Cambios en la piel Pérdida de pelo Hiperemia o pies fríos y pálidos Estreñimiento, diarreas

Fuente: Forcada (2019)

Descripción general de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia

La neuropatía periférica es un término amplio que se refiere al daño del nervio periférico. La Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia (NPIQ) es una complicación neurológica que causa un dolor limitante y resulta de la quimioterapia contra el cáncer (Serenty, 2014). Desafortunadamente, la administración de agentes quimioterapéuticos resulta en numerosos cambios en la estructura celular y la función que causan es progresiva, continua, y a menudo con irreversibles efectos secundarios tóxicos, que afectan a varios millones de pacientes en todo el mundo cada año (Ibrahim y Erlich, 2019).

Los medicamentos antineoplásicos causantes de la neuropatía inducida por quimioterapéuticos son múltiples; se han reportado los compuestos de platino (cisplatino, carboplatina, oxaliplatino), los taxanos (paclitaxel, docetaxel), los alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), la talidomida y el bortezomib (Hausheer *et al.*, 2006).

Los nervios sensoriales grandes son los más afectados con mayor frecuencia, lo que conduce a parestesias, disestesias y entumecimiento en las manos y los pies. La pérdida sensorial en una distribución de tipo “glove-and-stocking” o guante – calcetín; se relaciona comúnmente a la reducción o falta de reflejos profundos del tendón. También pueden verse comprometidas la percepción del tacto, la vibración y la propiocepción durante la realización del examen clínico (Grisold, 2012).

Las terminaciones nerviosas en extremidades, generalmente sufren daño tempranamente por una toxicidad simétrica, dependiente de la longitud. Las grandes fibras nerviosas sensoriales experimentan mayor deterioro con daño a las fibras sensoriales menores que solo ocurren ocasionalmente con quimioterapéuticos selectos. Es más común la afectación sensorial del nervio que la disfunción motora. Aun así, es probable encontrarse sintomatología neuropática motora y autonómica, según el tipo de agente quimioterapéutico usado. El entumecimiento grave, la ataxia sensorial y el dolor pueden ser incapacitantes y afectar significativamente la capacidad funcional y la calidad de vida (Park, 2013).

Asimismo, los síntomas neuropáticos pueden interferir con el tratamiento, considerándose un efecto secundario importante que limita la dosis de varios fármacos quimioterapéuticos de primera línea. La NPIQ es un síndrome de dolor agobiante y complejo para el que no se cuenta con opciones eficaces y limitadas actualmente. Conforme los tratamientos oncológicos han avanzado, la sobrevivencia del cáncer ha venido en crecimiento, y de esa forma son muchos los casos de pacientes que se curan de cáncer o viven durante un tiempo mayor con esta afección (Flatters, 2017).

Dada la evidencia mostrada en la literatura, es necesario investigar la incidencia, los síntomas y los procedimientos terapéuticos asociados con la NPIQ. Así, los profesionales oncológicos pueden delinear patrones en el desarrollo de la enfermedad, así como planes de intervención temprana y, sobre todo, estrategias terapéuticas que incluyan el acompañamiento y adaptación en las actividades diarias de esta población, asegurando una mayor independencia, autonomía y calidad de vida (Martin, 2011).

Signos y síntomas de la neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos

La mayoría de los pacientes describen el cuadro, generalmente, como un dolor punzante, ardiente o de sensación de hormigueo. En muchos casos, la NPIQ se desarrolla luego de varios períodos de tratamiento, y es dependiente de la dosis. Sin duda es un síndrome complejo que se relaciona con frecuencia a dolor neuropático (hiperalgesia, alodinia mecánica o térmica). Es común que los pacientes refieran debilidad, entumecimiento y dolor, generalmente en miembros superiores e inferiores, específicamente en manos y pies (Varona, 2020).

Los datos de incidencia muestran que luego de la quimioterapia, el 68% de los pacientes presentan dolor neuropático a los seis meses, con una mejoría del 33% al año (Janes *et al.*, 2014). A pesar de que cada paciente se trata con un fármaco diferente, los síntomas tienden a ser en todos, primordialmente sensoriales. La neurotoxicidad sensorial es la principal debido a que el ganglio de la raíz dorsal, que tiene en su interior los cuerpos sensoriales, posee un endotelio fenestrado (o con poros transcelulares), que es mucho más permeable en comparación al de la columna vertebral, en el que se sitúan los cuerpos de las células motoras (Gordon-Williams y Farquhar-Smith, 2020).

Según Varona (2020) las características sensoriales tienen síntomas “positivos” y “negativos”. Estos últimos incluyen entumecimiento, pérdida de la sensación de vibración, propiocepción y reflejos tendinosos profundos, por otro lado, se califican como “positivos” la hipersensibilidad al frío, la hipersensibilidad mecánica, la disestesia y la parestesia.

Además, es de difícil control y puede afectar al bienestar emocional y la calidad de vida (Velasco, 2010), porque a veces no se puede revertir la patología o lesión subyacente y se debe educar al paciente para prevenir la aparición de disfunciones secundarias, como desacondicionamiento, patrones de movimiento anómalos, cambios en la corteza somatosensorial o disfunción psicosocial (Cameron, 2009).

Tratamientos farmacológicos para la NPIQ

Debido a que no se puede predecir el momento en que se va a desarrollar los síntomas, no hay indicaciones tempranas que justifiquen una disminución en la dosis del agente antineoplásico para intentar detener el avance de la NPIQ (Ibrahim y Ehrlich, 2020). A continuación, se describen los tipos de abordaje terapéutico más comúnmente utilizados.

Terapias dirigidas contra los canales de iones.

Tienen la desventaja de que no solo ocasionan deterioro nervioso, sino que además alteran la excitabilidad y disminuyen el umbral de los nociceptores periféricos (Carozzi *et al.*, 2013). Dicha variabilidad electrofisiológica de la actividad en las neuronas conlleva a una acumulación de electrolitos (calcio, sodio y potasio), y también a una modificación de la familia del potencial de receptor transitorio. Todo lo anterior, hace que influya críticamente en el cuadro doloroso de la NPIQ (Kawakami *et al.*, 2012).

La mexiletina y la lidocaína.

Estudios recientes apoyan que el uso de la lidocaína en perfusión continua puede tener propiedades analgésicas, antiinflamatorias y preventivas de hiperalgesia, obteniéndose otras acciones distintas de la típica causada por bloqueo de canales de sodio. Cuando se administra por vía intravenosa (IV) los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo aumentan produciendo una inhibición descendente, inhibición de receptores de glicina y aumentando la liberación de opioides endógenos, obteniéndose alivio del dolor (Calero, 2016).

En el caso de la mexiletina tópica, los resultados de los estudios más recientes han sido generalmente inconsistentes o negativos en cuanto a su efectividad para el alivio de los síntomas de dolor neuropático (Montero, Vidal, Verdugo y Calvo, 2019).

Gabapentina y pregabalina.

De acuerdo a Ibrahim y Erlich (2020) “los fármacos anticonvulsivos se unen selectivamente a la subunidad de 2o del canal de calcio cerrado por voltaje (VGCC), disminuyendo los niveles postsinápticos de glutamato y otros neurotransmisores excitatorios. Tradicionalmente, el anticonvulsivo primario utilizado ha sido la gabapentina, pero la pregabalina, un sucesor de la gabapentina con el mismo mecanismo de acción, ahora también se utiliza en la clínica” (pp 11).

Los gabapentinoides son fármacos anticonvulsivos que tienen un efecto anti-nociceptivo por medio de los canales de calcio dependientes de voltaje en las terminales presinápticas, dando lugar a una inhibición de los neurotransmisores excitatorios (Piccolo y Kolesar, 2014). La gabapentina sola o en combinación con opioides se ha utilizado para tratar la NPIQ, basándose en algunos ensayos clínicos.

Sin embargo, a pesar de la eficacia robusta contra los síntomas neuropáticos de diferentes etiologías, la eficacia contra NPIQ es muy limitada (Ibrahim y Erlich, 2020). Por lo tanto, la eficacia de gabapentina y pregabalina contra la NPIQ debe estudiarse más, ya que no hay evidencia científica actual para su uso (Varona, 2020).

Mentol.

El mentol es un producto natural que ha demostrado a aliviar el dolor neuropático y la inflamación derivada del mismo (Liu, Fan, Balakrishna, Sui, Morris y Jordt, 2013). En una investigación traslacional demostraron que los circuitos endógenos subyacentes a la analgesia provocada por enfriamiento resultaron ser un objetivo novedoso. Utilizaron con éxito mentol tópico, un agonista de canales de calcio TRPM8, en dos casos de neuropatía periférica inducida por quimioterapia resistente al tratamiento.

Al emplearse al 1%, dos veces al día por 4 o 6 semanas en las áreas afectadas, el dolor disminuye, se alivia el entumecimiento y la sensibilidad mejora. (Fallon, 2015). Sin embargo, después del tratamiento con mentol, algunos pacientes han sufrido dolor. Es por esto, que se requiere investigar una dosis segura y eficaz para lograr los efectos benéficos del mentol (Varona, 2020).

Antiinflamatorios.

Los medicamentos quimioterapéuticos conducen a la activación de cascadas inflamatorias y a la liberación de abundantes citocinas y quimiocinas que desempeñan un papel esencial en la patología neurotóxica nerviosa. Estos mediadores inflamatorios contienen factores de crecimiento, bradiquininas, prostaglandinas, serotonina, norepinefrina, óxido nítrico e interleucinas. Entre estos factores, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 y el ligando 2 del motivo CC de la quimiocina (CCL2) son los más relacionados con la patogénesis de la NPIQ (Diezi *et al.*, 2013).

Metaloproteinasas matriciales relacionadas con la quimioterapia (MMP2, MMP3, MMP9 y MMP24) (Wang, Lehy, Brell, Dorsey, 2012) desencadenan aún más el inicio y la activación de citocinas proinflamatorias, incluidos $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 y CCL2 . $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$ afectan directamente en las fibras A y C, produciendo una secreción espontánea de estos nervios, que se asocia con el dolor agudo y crónico inducido por paclitaxel y vincristina. El bloqueo de la vía del receptor de tirosina quinasa del factor de crecimiento nervioso o el tratamiento con anticuerpos contra $\text{TNF}\alpha$ o CCL2 , así como la regulación del incremento de IL-1 e IL-10 por antiinflamatorios, mejoró notablemente la alodinia inducida por bortezomib y paclitaxel (Huang *et al.*, 2009).

Metformina.

La metformina es un medicamento antidiabético ampliamente utilizado que activa la vía de la proteína quinasa a través del monofosfato de adenosina (AMPK). Los nervios periféricos cuentan con formas propias de autoreparación que, con el envejecimiento o la enfermedad, se vuelven difíciles de regenerar. Hay informes recientes de que la metformina puede mejorar la tasa de regeneración del axón en el PNS después de la lesión nerviosa. (Liu *et al.*, 2019).

Demaré, Kothari, Calcutt, y Fernyhough (2020) realizaron varios estudios que demostraron que la metformina puede mejorar directamente la regeneración del axón *in vitro*, independientemente de los efectos putativos sobre la biología celular y la mielina de las células de Schwann. Las neuronas DRG adultas aisladas de ratas de control y expuestas a metformina de 0,3 mM durante 24 horas mostraron una elevación significativa en el crecimiento total de la neurita.

Estos efectos estructurales de la metformina también correspondían con una activación significativa de AMPK durante un período de tratamiento de 1 hora. El análisis de la función mitocondrial confirmó que la metformina estaba suprimiendo significativamente el transporte de electrones y generando una capacidad respiratoria máxima y de repuesta reducida.

Terapias basadas en neurotransmisores.

Se sabe que los neurotransmisores de serotonina y norepinefrina participan en la vía descendente de nocicepción inhibitoria y desempeñan un papel importante en la analgesia supraespinal mediada por opioides (Hall *et al.*, 2011). Datos recientes han demostrado un efecto anti-nociceptivo más fuerte si administramos inhibidores de serotonina y norepinefrina conjuntamente (Bellingham *et al.*, 2010).

Venlafaxina y duloxetina.

La venlafaxina, que es un inhibidor dual de serotonina y norepinefrina (aunque de forma más intensa de serotonina), se ha utilizado como una estrategia preventiva contra la NPIQ. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase III (Durand *et al.*, 2012) la administración de venlafaxina (37.5 mg dos veces al día durante diez días) junto con la infusión de oxaliplatino redujo significativamente la incidencia de neuropatía periférica en comparación con un placebo. Sin embargo, la venlafaxina tiene efectos secundarios importantes, como náuseas (43,1%) y astenia (39,2%).

A diferencia de la venlafaxina, la inhibición de la serotonina y la norepinefrina por la duloxetina es relativamente equilibrada, y la duloxetina se ha aplicado para tratar, en lugar de prevenir la NPIQ en la práctica clínica. Es por ello, que todos estos datos sugieren que la duloxetina es mejor que la venlafaxina para la terapia de NPIQ (Hershman *et al.*, 2014).

Antidepresivos tricíclicos.

La amitriptilina, la desipramina y la nortriptilina son antidepresivos tricíclicos que funcionan a través de la vía de la serotonina / norepinefrina. La administración periódica de amitriptilina disminuyó la alodinia mecánica así la hiperalgesia fría en ratas que recibieron tratamiento con oxaliplatino (Sada *et al.*, 2012). Los estudios en humanos no informaron ningún beneficio de la amitriptilina ni en la prevención ni en la atenuación de la NPIQ (Gewandter *et al.*,

2014). Esta información Estos datos apuntan a que los usos de antidepresivos cíclicos en monoterapia no son muy ventajosos para tratar la NPIQ (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019).

Amifostina

La amifostina es un antioxidante citoprotector que funciona activando la reparación del ADN y eliminando la muerte celular mediada por proteínas de superficie (Fas / FasL). La amifostina hace un efecto protector frente a la toxicidad en riñón, nervios y oído que originan los medicamentos quimioterapéuticos (Gurney *et al.*, 2014).

Múltiples ensayos controlados con placebo han investigado el efecto de la amifostina sobre la neurotoxicidad inducida por cisplatino, carboplatino, doxorubicina y paclitaxel. Se ha visto que la premedicación con amifostina, protegía contra la NPIQ causada por carboplatino y paclitaxel, comparado con placebo (Duvall y Daniel., 2012).

Sin embargo, la utilización de amifostina, ocasiona efectos adversos y complejos como hipocalcemia, hipotensión, vómitos, estornudos y náuseas, lo que representa una desventaja considerable tanto para la adherencia al tratamiento como para la calidad de vida del paciente que utiliza este tipo de terapia (Duvall y Daniel, 2012).

Mangafodipir

Mangafodipir es un medio de contraste empleado clínicamente para obtener imágenes de resonancia magnética del hígado sin efectos adversos, sin embargo, también se considera un antioxidante. Dicha propiedad es de gran interés debido al posible efecto citoprotector contra la quimioterapia (Hu, Mi, Wu, Wang, Mao-Ying., 2019). Se ha confirmado que, comparado al placebo, la administración intravenosa de mangafodipir antes del tratamiento con oxaliplatino aminoró de forma importante los signos de neuropatía severa (Karlsson *et al.*, 2012).

Basados en esta información, se considera que el mangafodipir podría desempeñar un papel fundamental en la prevención y el tratamiento de la NPIQ. Sin embargo, la toxicidad del manganeso (elemento fundamental del mangafodipir) limita su uso clínico. Por lo tanto, el reemplazo de manganeso por calcio, modificando el compuesto farmacológico, podría ser una de las nuevas líneas de terapia para tratar esta neuropatía (Karlsson *et al.*, 2012).

Terapias basadas en la modulación inmune.

De acuerdo a Ma *et al.*, (2019) ha identificado un papel central para la disfunción mitocondrial y el estrés nitrooxidativo en la patogenia de la NPIQ. Las células T reguladoras y las citocinas como las interleucinas IL-10 son necesarias para recuperarse de la NPIQ. Estos investigadores encontraron que la resolución espontánea del NPIQ depende de la señalización IL-10 endógena; el bloqueo de la señalización IL-10 a través de la administración intratecal de un anticuerpo neutralizante retrasó la recuperación del NPIQ. Se demostró, que los ratones con deficiencia de IL-10 no se recuperaron del NPIQ. Estos resultados muestran que la señalización IL-10 es parte de la vía de resolución natural para el NPIQ, y subraya aún más el potencial terapéutico de la terapia IL-10 para revertir el NPIQ.

En unos estudios (Liu *et al.*, 2014) se ha llegado a la conclusión de que un número reducido de células T reguladoras (Treg) contribuye al dolor inducido por paclitaxel o por oxaliplatino. La mecanohipersensibilidad inducida por oxaliplatino se asocia con niveles reducidos de citosinas antiinflamatorias IL-10 e IL-4 (Janes *et al.*, 2014).

Quimioterapia: tratamiento anti-neoplásico

El concepto de quimioterapia se refiere a los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer; su función es la de evitar la reproducción de las células cancerosas, causando su destrucción. Estos medicamentos se denominan citostáticos o citotóxicos. Dada su inespecificidad, afecta a cualquier célula y tejido normal del organismo, en especial si se trata de células en

constante división. Por lo general, el tratamiento citostático incorpora varios fármacos con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el objetivo de bajar la dosis de cada fármaco individual e incrementar la potencia terapéutica de todas las sustancias juntas (Villarreal, Castillo y Mercado, 2011).

Tipos de quimioterapia

Existen tres formas de empleo de la quimioterapia (Ponce y Molina, 2019):

- Quimioterapia de inducción: es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo.
- Quimioterapia adyuvante: administración de un tratamiento sistémico (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, o bien, cirugía o radioterapia.

También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas: en esta patología una vez se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.

- Quimioterapia neoadyuvante o primaria: indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado, para el cual existe la alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.

Fármacos antineoplásicos

El conocimiento del ciclo celular y de los mecanismos que regulan las vías de transducción de señales mitógenas y los mecanismos de muerte celular programada o apoptosis son, hoy en día, necesarios para la adecuada comprensión de la farmacología antineoplásica, y para el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales. Los diferentes antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular (Velázquez,

2018). En la tabla 3 se resumen los principales agentes antineoplásicos utilizados para el tratamiento contra el cáncer, clasificados según su mecanismo de acción.

Tabla 3 Agentes antineoplásicos. Clasificación según su mecanismo de acción

Tipo de Agente	Agente antineoplásico	
Agentes Alquilantes	Carmustine	Estreptozotocina
	Ciclofosfamida	Ifosfamida
	Carboplatino	Melfalan
	Cisplatino	Oxaliplatino
	Dacarbazina	Procarbazina
	Estramusina	Temozolamida
Antimetabolitos	Capecitabina	Gemcitabina
	Citarabina	Methotrexate
	Fludarabina	Tegafur
	Fluorouracilo	
Antibióticos Antitumorales	Bleomicina	Epirubicina
	Dactinomicina	Mitomicina C
	Doxurrubicina	Mitoxantrone
	Doxurrubicina liposomal	
Agentes del huso mitocondrial	Paclitaxel	Vincristina
	Docetaxel	Vindesina
	Vinblastina	Vinorelbina
Inhibidores de la Topoisomerasa	Irinotecan	Etopósido
	Topotecan	Tenipósido

Fuente: Ponce y Garrido, (2017).

Lista oficial de medicamentos de la CCSS (LOM)

Esta lista es elaborada y codificada por el Comité Central de Farmacoterapia, junto con el *Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica (AMTC)*. Se conforma por 457 principios activos en

648 presentaciones farmacéuticas. La LOM está en constante revisión y se edita cada dos años. Surge de la necesidad farmacoterapéutica de alrededor de un 97% de la población.

Nace mediante el decreto 19343-S de conformidad con los artículos 140, incisos 3) y 18) de la Constitución Política, 2º, 55º y 106 de la Ley General de Salud, y 1º y 2º, inciso b) de la Ley Orgánica del Ministerio de Salud, y decretan el Reglamento del Formulario Terapéutico Nacional, el cual establece que:

Artículo 1º El Formulario Terapéutico Nacional, es el instrumento normativo que contiene la relación oficial de medicamentos que deben ser utilizados por servicios públicos en salud. Contiene además las informaciones terapéuticas necesarias para la orientación en su curso (p1).

Artículo 2º Declarándose oficial el Formulario Terapéutico Nacional, que se incluye como anexo del presente Decreto. Este formulario podrá ser modificado en el futuro, de acuerdo con las normas y procedimientos previstos en este mismo Reglamento. Así mismo, el Ministerio queda autorizado para emitir los instructivos técnicos necesarios con la información terapéutica correspondiente a cada producto. Tales instructivos formarán parte del Formulario Terapéutico Nacional (p2).

Artículo 3º Créase un Comité Técnico como organismo auxiliar y asesor del Ministerio de Salud, con miras a la constante revisión y actualización del Formulario Terapéutico Nacional (p.3).

Artículo 4º El Comité Técnico a que se refiere el artículo anterior estará integrado en la siguiente forma: 1) El Ministro de Salud o su delegado, quien lo presidirá 2) Un representante de la Caja Costarricense de Seguro Social (p.4).

La biotecnología y la ingeniería genética

La biotecnología es una ciencia multidisciplinar que comprende distintas técnicas y procesos, y es probablemente la tecnología emergente con más auge al igual que las ciencias de la información con un futuro muy prometedor. Asimismo, esta realidad se ha visto favorecida debido a los avances significativos que se han dado en la biología molecular en los últimos años, lo que ha permitido obtener proteínas de diseño y organismos nuevos (Thieman y Palladino, 2010).

De acuerdo con García (2004), la Farmacia ha formado parte importante de la Biotecnología a lo largo de su historia, y a su vez esta última de la Farmacia. Este concepto fue dado por primera vez por Karl Ereky, en 1919, para describir a la ciencia y los métodos que permiten dar origen a productos a partir de materias primas con la ayuda de organismos vivos (Gupta, Prakash, y Tripathy, 2016).

Una gran parte de las medicinas y fármacos que se han usado antiguamente procedían de seres vivientes, hasta que se introdujo la química orgánica como medio para producirlos. De hecho, muchos de los compuestos “líderes” que se utilizan como base para la síntesis de los nuevos medicamentos, también provienen de extractos de seres vivos. Los sectores farmacéutico y agroalimentario han sido líderes en la biotecnología tradicional, y por eso era de esperar que las primeras aplicaciones de la biotecnología moderna surgieran de estas dos áreas, más específicamente del campo farmacéutico, por su desarrollo tecnológico (García, 2004).

El punto de partida para el desarrollo de la ingeniería genética fue, sin duda, a principios de la década de 1970, cuando Cohen y colaboradores, en 1973, publicaron el primer experimento, para posteriormente llevar a cabo la salida al mercado de la insulina humana recombinante en 1982. De esta forma, en tan solo doce años se lograron desarrollar las técnicas básicas de la ingeniería genética, las cuales son el fundamento de la biotecnología moderna, con la ayuda de la industria farmacéutica que ha apostado por la biotecnología como una herramienta de expansión muy importante para desarrollar nuevos medicamentos (García, 2004).

La ingeniería genética se puede definir como la asociación de técnicas y metodologías que permiten aislar y manipular el ADN para introducirlo en células u organismos pluricelulares. Por medio de esta tecnología se consigue alterar el material genético de las células, dando origen a nuevos seres vivos y especies con la intervención humana, a diferencia del proceso de evolución (Gómez, 2013).

También se le conoce como tecnología del ADN recombinante, e implica dos pasos: la creación de moléculas de ADN recombinante (rADN) y su propagación o multiplicación por medio de la clonación o de la técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction, por sus siglas en inglés) (Gómez, 2013).

La PCR consiste en obtener millones de copias de un fragmento de ADN a partir de una copia individual en un corto tiempo. Lo que se hace es replicar el ADN en un tubo de ensayo, sin necesidad de la intervención de células. Se considera una técnica poderosa para investigar ADN antiguo y también en casos forenses o policiales, aunque, debido a su alta sensibilidad, puede dar falsos positivos por muestras contaminadas. Por medio de la PCR se puede analizar el ADN contenido en cabellos, sangre o saliva contenidos en un sello (Gómez, 2013).

Cuando se requiere de una clonación para propagar un fragmento de ADN en un microorganismo, se une ese fragmento a otro ADN con capacidad de replicarse en la célula huésped. A este último se le llama vector de clonación, ya que tiene la capacidad de replicación autónoma de ADN, y suele ser una molécula tipo plásmido (Gómez, 2013).

Microorganismos ingenierizados

Las técnicas de ingeniería genética, aplicadas a microorganismos, han permitido el desarrollo de sistemas de clonamiento molecular y de transferencia génica por transformación. A pesar de que los microorganismos más numerosos sobre la tierra son las bacterias, también se encuentran los virus, hongos, levaduras, algas y organismos unicelulares como los protozoos. La mayoría de estos microorganismos han ejercido funciones de gran importancia en la biotecnología (Thielman, 2010).

Actualmente, se puede decir que cualquier organismo es apto para llevar a cabo una modificación mediante la ingeniería genética. Sin embargo, en la industria farmacéutica se utilizan con más frecuencia que otros (Thielman, 2010). Hoy en día se puede afirmar que todos los seres vivos, desde los virus a los animales superiores pasando por las bacterias y las plantas, son susceptibles de modificación mediante ingeniería genética, aunque no todos se utilizan con igual profusión en la industria farmacéutica (García, 2004).

Bacterias.

En los procesos biotecnológicos, son los seres vivos más empleados en las técnicas biotecnológicas. A pesar de que la cantidad de cepas utilizadas hoy en día es significativa, *Escherichia coli* es la número uno en cuanto al uso entre todas las cepas. Algunos géneros que también se usan con cierta frecuencia son: *Bacillus*, *Pseudomonas*, y los actinomicetos, *Streptomyces*, *Corynebacterium* y *Nocardia* (García, 2004).

Levaduras y hongos.

Las levaduras son microorganismos unicelulares pertenecientes al reino de los hongos, que en conjunto con las bacterias, son los sistemas a los que se recurre más frecuentemente en la ingeniería genética. El sistema de *Saccharomyces cerevisiae* tiene un uso similar al de *E. coli*; inclusive se conoce que fue el primer genoma eucariota secuenciado totalmente. Otras levaduras relevantes son *Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha* y *Kluyveromyces*. La levadura *P. pastoris* se ha aprovechado para producir cantidades considerables de proteínas, debido a que tiene la capacidad de crecer en los reactores hasta altas densidades celulares. Un ejemplo es la producción de quitinasa humana en cultivo continuo (0,3 g/L/día) o proinsulina humana en un sistema discontinuo (1,5 g/L) (Wasilenko, Sarmiento, Spatz y Pantin-Jackwood, 2010).

Entre los hongos es el *Aspergillus* en el que más se han desarrollado las herramientas genéticas, aunque por su importancia en el campo de los antibióticos, *Penicillium* ha recibido también mucha atención. La cantidad de especies de hongos que se conoce es de aproximadamente 1,5 millones, aunque solamente alrededor del 10% se ha identificado y clasificado. La muestra de su importancia, es que son fuente de antibióticos y medicamentos para el colesterol elevado o hipercolesterolemia (García, 2004).

Otros organismos ingenierizados.

Virus.

Al inicio de la ingeniería genética, estos microorganismos se usaron mucho como vectores de clonación y expresión, aunque en la actualidad la utilización de los virus ha decrecido en parte por el desarrollo de nuevos vectores plasmídicos. No obstante, los virus animales continúan siendo muy importantes para el desarrollo de sistemas de expresión de células procariotas; además, siguen siendo muy útiles para los procesos de fabricación de vacunas y para la implementación de las tecnologías de terapia génica (Ramírez, 2007).

Plantas.

Constituyen el segundo más importante en cuanto a desarrollo biotecnológico luego de los microorganismos. Una de las plantas más utilizadas es la *Arabidopsis thaliana*, una especie nativa de Eurasia y del norte de África. En la actualidad está presente en diferentes regiones del hemisferio norte. Esta sencilla planta pertenece a la familia de las *Brasicáceas*, y fue descubierta por Johannes Thal en el siglo XVI, llamándola *Pilosella siliquosa*. Como homenaje a su descubridor, posteriormente se le cambió a su nombre actual. Sin embargo, empezó a ser objeto de estudio hasta 1943 por Friederich Laibach, al obtener sus cinco cromosomas. Este hallazgo fue el primer paso para considerarla un organismo modelo (Ramírez, 2007).

Las características más importantes de *A. thaliana*, por las cuales se le considera un organismo modelo, por un lado, es el tamaño de su genoma, siendo uno de los más pequeños del mundo vegetal. A su vez, este genoma está compuesto de un 85% de genes codificantes, lo que representa una ventaja importante para la identificación y ubicaciones en el ADN, al disminuir la posibilidad de encontrar material genético irrelevante. Sin embargo, la característica más sobresaliente por la que es reconocida y estudiada, es la facilidad que tiene para modificar sus genes o agregar nuevos, por medio de transferencias de ADN usando plásmidos en conjunto con la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* (Ramírez, 2007).

Esta planta no tiene interés agronómico ni industrial, y por eso los desarrollos productivos se realizan en plantas como tabaco, maíz, soja, algodón, arroz y muchas otras que producen beneficios agroindustriales de distintos tipos. Llama la atención que si bien es cierto de las plantas se extraen grandes cantidades de principios activos, la mayoría de las plantas transgénicas, de hoy en día, se emplean para producir alimentos o productos de la industria manufacturera, y escasamente se utilizan para la obtención de fármacos (García, 2004).

Animales.

De acuerdo con Thielman (2010), sin duda, la mayoría de las investigaciones basadas en animales que se llevaron a cabo en el siglo pasado, fueron determinantes en los grandes avances alcanzados por dichas investigaciones. Asimismo, estos estudios han sido fundamentales para el alivio de muchas enfermedades. Aun así, su uso es controvertido. Los animales ofrecen oportunidades biotecnológicas, pero presentan también muchos retos científicos y éticos difíciles. La biotecnología ha desarrollado vacunas y productos biológicos veterinarios aprobados que tratan lombrices, artritis, parásitos, alergias y enfermedades cardiovasculares, así como vacunas para conejos y el HIV felino que los veterinarios usan a diario.

Las células de animales se cultivan significativamente para la obtención de proteínas de interés farmacéutico. El ratón y la rata son los modelos transgénicos más utilizados. Las células de ovario de hámster chino y las de mieloma murino SP2/0 Y NS0 son las que tienen mayor uso para el cultivo. Sin embargo, también se encuentran las BHK (células de riñón de hámster) y las FRhL-2 (células de mono), o las humanas como los linfocitos o fibroblastos diploides (Sánchez, 2014).

Los sistemas bicistronicos de expresión de genes acoplados a marcadores seleccionables y los sistemas de expresión regulados más o menos complejos, combinados con los nuevos promotores que se están desarrollando para las células de mamífero, ofrecen muchas posibilidades para la producción de proteínas que puedan resultar especialmente tóxicas para la célula productora. La posibilidad de clonar y sobreexpresar genes de glicosiltransferasas (verbigracia: galactosiltransferasa, sialiltransferasa, N-acetil-glucosaminiltransferasa III) es una opción interesante, y en muchos casos clave, para la correcta glicosilación de las proteínas de uso terapéutico) (Sánchez, 2014).

Modelos transgénicos para expresión de proteínas

Las proteínas están constituidas por la información contenida en el ácido desoxirribonucleico o ADN, y llevan a cabo una gran cantidad de funciones dentro de cada célula. Las proteínas, además, están compuestas de una o varias cadenas largas de aminoácidos, con una secuencia correspondiente de ADN del gen que la codifica, como se puede apreciar en la figura 5 (Brody, 2020).

Dentro de las múltiples funciones que se llevan a cabo en las células están la estructural, formando el citoesqueleto; mecánica en los músculos; enzimática, o bioquímica y señalización celular a través de las hormonas. No obstante, cualquier tipo de defecto en el genoma deriva en una proteína defectuosa, o trastorna el plegado proteico que puede comprometer el funcionamiento del cuerpo y es responsable de las enfermedades (Brody, 2020).

Las herramientas biotecnológicas se utilizan para la modificación del gen para la ganancia de la función o la pérdida de la función de la proteína. La técnica de modificar genes en el genoma o cromosomas de un organismo, para inducir transformaciones en estas cadenas, es la principal ingeniería genética o tecnología de ADN recombinante, como se ejemplifica en la figura 6. La recombinación del ADN hizo posible la secuenciación del genoma humano y sentó las bases de los campos nacientes de la bioinformática, la nanomedicina y la terapia individualizada (Gupta, 2016).

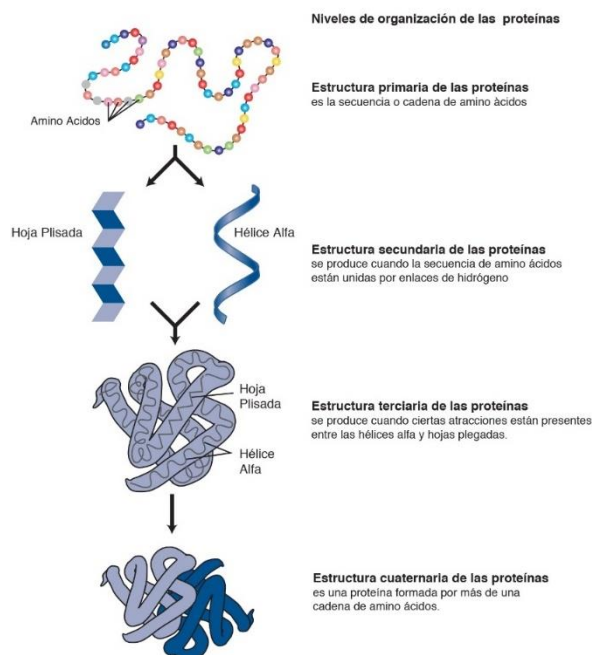


Figura 5. Niveles de organización de las proteínas

Fuente: National Human Genome Research Institute (NIH) <https://www.genome.gov>

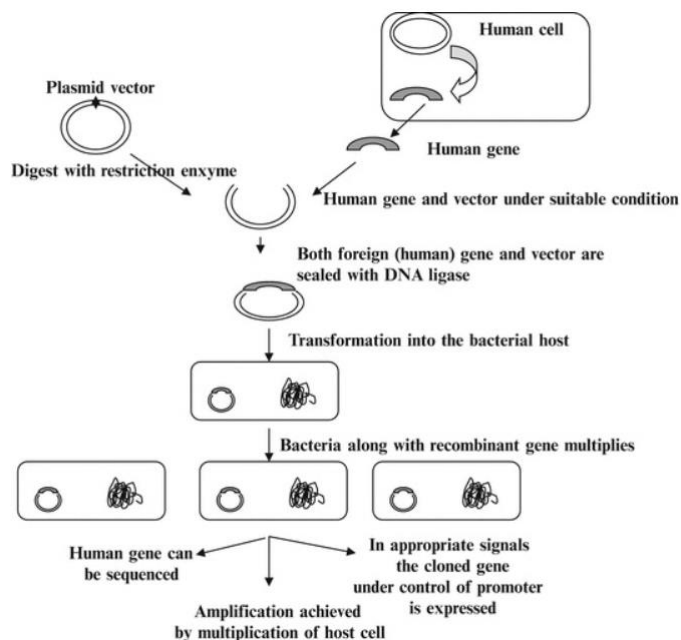


Figura 6. El proceso de tecnología de ADN recombinante

Fuente: Gupta, V. et al. (2016)

De acuerdo con Pérez (2019), se requieren cuatro elementos principales que permiten llevar a cabo el proceso de expresión de una proteína. Dichos elementos estándar son partes biológicas de ADN o BioBricks, que ayudan a simplificar el ensamblaje; estos son: el promotor, que posibilita el comienzo de la transcripción, el sitio de unión localizado en el ribosoma para originar la traducción, la secuencia de la proteína que se desea codificar y, por último, un plásmido.

Tipos de constructo: moléculas de ADN

Un constructo o vector genético es un genoma que puede aceptar el ADN diana y aumentar el número de copias a través de su propia replicación autónoma. Puede ser un plásmido, un bacteriófago o un cromosoma artificial de levadura. Los vectores, por lo general, se seleccionan sobre la base de las diferencias en su capacidad para el tamaño del inserto de ADN (Pelley, 2011).

Los constructos pueden hacerse con el objetivo de expresar solublemente una proteína recombinante; en este caso, para incrementar las probabilidades de proteína soluble, se debe realizar un análisis *in silico*, previo al diseño del constructo genético, de parámetros como: codones raros, toxicidad, péptido-señal, proteínas transmembrana, regiones intrínsecamente desestructuradas, entre otros (Welch *et al.* 2011).

Hay dos tipos de vectores: los que se replican extracromosómicamente y los que se integran en el genoma. Los vectores extracromosómicos comprenden a los plásmidos, los cuales se obtienen de los microorganismos y cumplen funciones naturales como la transferencia a la resistencia antimicrobiana (Batt, 2014), a metales pesados, genes de metabolismo secundario, catabolismo de xenobióticos, o genes de patogenicidad (de la Cruz y Davies, 2000).

Existe gran variedad de vectores, dependiendo de la utilidad que se les atribuya. De esta forma, se encuentran los vectores de clonaje, que se usan como portadores de la información. Luego se encuentran los vectores de expresión, que transportan secuencias promotoras, con las que se sintetizan proteínas a partir del gen o genes clonados en el vector. Hoy en día es posible encontrar una amplia gama de vectores en el mercado, disponibles para la venta, con una simple receta o protocolo, la que ayuda mucho al proceso de clonación y expresión de genes (García, 2004)

Plásmidos

Definición.

Los plásmidos son moléculas de ADN circulares; no obstante, se pueden encontrar algunos plásmidos lineales (Hinnebusch y Tilly, 1993) de hebra doble que viven en el interior de células procariotas, arqueas y algunos eucariotas, y se replican de forma autónoma respecto del ADN cromosómico de sus hospederos. Los plásmidos tienen un origen de replicación que le indica a la célula huésped que los replique, y estos plásmidos pueden existir en una o más copias dentro del huésped. La utilidad de los plásmidos es su capacidad para aceptar genes; esto es una ventaja para la producción de ADN recombinante (Batt, 2014).

Los plásmidos se han encontrado en bacterias Gram positivas y Gram negativas, en levaduras, así como en cierto tipo de hongos. Se estima que los plásmidos corresponden a aproximadamente el 10% del material genético celular total. Los plásmidos no son indispensables para la sobrevivencia de la célula, como sí lo son los cromosomas, ya que los primeros no codifican genes esenciales. No obstante, frecuentemente codifican genes que promueven una mejor adaptación a entornos desfavorables o superioridad competitiva respecto a otros microorganismos, para establecerse en un nicho ecológico específico (Albert, 2013).

Desde la perspectiva clínica, en la mayor parte de las bacterias patógenas el papel de los plásmidos en el soporte y movilización de genes de resistencia antibiótica, ha sido extensamente documentado. Asimismo, tienen la capacidad de transferirse entre distintas especies de bacterias, lo que explica la evolución de estas poblaciones bacterianas (Albert, 2013).

Los plásmidos que se emplean en la investigación no son los plásmidos que se encuentran en la naturaleza, sino derivados de ellos con muchas modificaciones introducidas en el laboratorio. En la tabla 4 se dan algunos ejemplos de este tipo de plásmidos. La inserción de un elemento

transponible puede producir diferentes efectos sobre la expresión de la información génica, como impedir la funcionalidad de un gen o activar la expresión de otro (Loeza, 2004).

La bacteria más empleada en la ingeniería genética como célula hospedadora es la conocida *Escherichia coli*, y la levadura es *Saccharomyces cerevisiae*, como se puede apreciar en la figura 7. Además, los productos obtenidos en la PCR pueden también ser clonados en un vector y propagados en bacterias (Gómez-Márquez, 2013). A la fecha, se han elaborado innumerables plásmidos artificiales en los laboratorios de biología molecular o de ingeniería genética llamados vectores, que son sencillos de manejar y a los que se les pueden insertar genes nuevos de interés particular. (Bentacor, 2008).

Tabla 4. Plásmidos utilizados como herramientas en estudios biotecnológicos

Plásmido	Aplicaciones	Algunas Características
pBR322	Vector de clonación	Origen de ColE1, <i>bla</i> , <i>tet</i> selección de recombinantes por color
pTrcHis A	Vector de expresión; purificación de proteínas recombinantes	Origen de pBR322, <i>bla</i> , <i>trc</i> Promotor, histidinas, péptido señal
pGV2260	Generación de plantas transgénicas; transformación con <i>A. tumefaciens</i>	Contiene los bordes del T-DNA del plásmido Ti y secuencias de pBR322
pKM101	Plásmido conjugativo	<i>Ori T</i> , <i>tra</i> , <i>eex</i>
pTn5 <i>cat</i>	Plásmido multifuncional con características de transposón, para mutagénesis, identificación de promotores y conjugación	<u>Plásmido</u> : <i>tet</i> , <i>tnp</i> ; <u>Transposón</u> : origen de ColE1, <i>cat</i> (sin promotor), <i>neo</i> , región Mob
BAC's, YAC's	Plásmidos con elementos del cromosoma para conferir estabilidad mitótica en bacterias (BAC) y levaduras (YAC)	BAC's: <i>OriS</i> , <i>repE</i> , <i>parA,B y C</i> YAC's: <i>Ori</i> , <i>ARS1</i> , <i>Amp</i> , <i>TRP1</i> , <i>CEN4</i>

Fuente: Loeza, Valdez, Baizabal y López (2004)

Nota: *Bla*, b-lactamasa (resistencia a ampicilina); *tet*, resistencia a tetraciclina; *trc*, promotor de triptofano; *oriT*, origen de transferencia; *tra*, genes que codifican funciones de transferencia; *eex*, genes que previenen la entrada de otros plásmidos; *tnp*, transposasa; *cat*, resistencia a cloranfenicol; *neo*, resistencia a kanamicina; Mob, región necesaria para la conjugación; *OriS*, origen basado en el factor F para clonación de fragmentos mayores de 350 kpb; *repE*, helicasa, *parA,B y C*, facilitan la división exacta del plásmido; *Ori*, origen de replicación de ColE1; *ARS1*, secuencia de replicación autónoma; *Amp*, resistencia a ampicilina; *TRP1*, auxotrofia sobre triptofano; *CEN4*, secuencia permite una segregación eficiente del cromosoma entre células hijas.

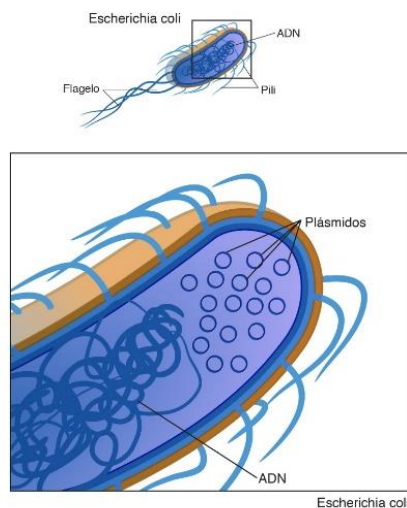


Figura 7. Plásmido. *Escherichia coli* es un ejemplo de plásmido utilizado comúnmente en ingeniería genética

Fuente: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Plasmido>

Tipos de plásmidos.

Un plásmido, según el origen de replicación, tiene la capacidad de replicarse dentro de un rango pequeño de hospedadores o ser capaz de replicarse en una gran variedad de hospedadores microbianos. Algunos vectores son capaces de replicarse tanto en vectores grampositivos como negativos, lo que los hace especialmente útiles para la ingeniería genética. De la misma forma, es muy importante, también, la capacidad de mantenerse estable en un hospedero (Fernández, 2010).

Actualmente existen varios tipos de vectores, algunos plasmídicos (como el pBR322 o el pUC) y también virales (como el bacteriófago lambda) o, los más modernos llamados cósmidos, que combinan algunas de las ventajas de los plásmidos con las de los fagos. Según Fernández (2010), debido a su presencia numerosa en la naturaleza, una de las clasificaciones que se les ha dado es de acuerdo con el tipo de genes que contienen:

- Plásmidos de resistencia: son los que le permiten a la bacteria hacerles frente a un veneno, un antibiótico, metales pesados tóxicos.

- Plásmidos degradativos: contribuyen en la digestión de sustancias que no son frecuentes en su medio. Un ejemplo puede ser *Burkholderia xenovorans*, que tiene un plásmido que le ayuda a degradar compuestos sintéticos contaminantes, como los compuestos policlorados.
- Plásmidos productores de sustancias tóxicas.
- Plásmidos de virulencia, que son la causa de que una bacteria tenga mayor capacidad para causar una enfermedad.

Uso para replicación del ADN.

Una de las contribuciones más importantes de la ingeniería genética de bacterias, es su uso para desarrollar vectores o vehículos que permitan el clonado de cualquier secuencia de ADN, particularmente de los plásmidos, aunque también se utilizan enzimas, levaduras y otros (Batt, 2014). Los plásmidos naturales en su gran mayoría no son vectores de clonación o de expresión adecuados, aunque se pueden modificar para ser usados para este fin (Loeza, 2004).

Cuando se habla de clonado, se refiere a una técnica de la biología molecular, que reproduce copias idénticas de un organismo, célula, fragmento o secuencia de ADN, como un gen. En el caso de la tecnología del ADN recombinante, se utiliza ya sea para la replicación de toda la secuencia o de un gen particular. En primer lugar, se aísla el gen de interés de un organismo para luego ligarlos de la forma deseada y finalmente ser introducidos en otro individuo distinto (Batt, 2014).

Para obtener el diseño y construcción de vectores de clonación de amplio rango de hospederos, se requiere conocer las propiedades moleculares que les permiten a dichos plásmidos colonizar y permanecer en distintos hospederos; debido a esto, es muy importante conocer los mecanismos de replicación (Loeza, 2004).

Los plásmidos se transfieren no solamente por herencia vertical, como lo hacen los cromosomas, sino también por transferencia horizontal entre células próximas (no necesariamente de la misma especie), en un proceso activo conocido como conjugación. Dicho proceso necesita de la expresión de genes y de la presencia de regiones en el ADN del plásmido necesarias para su desplazamiento. El plásmido se mueve por medio de un puente de conjugación entre las células.

Para clonar un gen cualquiera en un plásmido, es necesario, primero, cortar el ADN plasmídico y el ADN del cual procede el gen a clonar, para luego ligarlos de la forma deseada por medio de enzimas de restricción. Numerosas bacterias producen estas enzimas, en secuencias de nucleótidos determinadas. Es así como se lleva a cabo la incorporación en un plásmido bacteriano un gen eucariota, que codifique para una proteína específica que se desee reproducir en grandes cantidades, siendo indispensable conocer la secuencia nucleotídica y se cuente con las enzimas de restricción. que puedan cortar concretamente el fragmento que contiene el gen (Bentacor, 2008).

Según López *et al.* (2017), el proceso de clonación generalmente se puede llevar a cabo por medio de distintas herramientas moleculares a través de la siguiente secuencia:

1. Corte de ADN: para esta etapa se utilizan enzimas de restricción o endonucleasas, con las que se hace “el corte” en lugares definidos de forma exacta y con una fidelidad importante (Loenen, Dryden, Raleigh, Wilson y Murray, 2014).
2. Selección del plásmido bacteriógrafo o vector de clonación, que funciona como vehículo transportador, y además se replica de forma autónoma e independiente dentro del huésped. En el plásmido se une al fragmento de ADN que se va a clonar con la ayuda de una ligasa, y a la nueva molécula generada se le denomina ADN recombinante, pues se compone de fragmentos derivados de organismos diferentes (Kado, 2014; Prazeres y Monteiro, 2014).

3. Unión de los dos fragmentos de ADN: para este proceso se emplean enzimas ADN ligasas, en enlaces fosfodiéster entre las cadenas de ADN (Berg, Tymoczko y Stryer, 2008; Shuman 2009).
4. Introducción del ADN al interior de la célula huésped: en este caso se hacen necesarias ciertas metodologías que ayudan el ingreso del ADN recombinante; sin embargo, esto dependerá del tipo de célula huésped (procariota o eucariota) que se use. Los organismos procariotas, son capaces de intercambiar material genético por medio de transducción, por conjugación y por transformación; en las bacterias, los dos primeros suceden naturalmente, pero la transformación se lleva a cabo únicamente en el laboratorio muy a menudo para introducir material genético. Se realiza al generar pequeños poros en las células para que ingrese el ADN recombinante, donde se podrá replicar varias veces con la ayuda de mecanismos propios de la célula huésped (Luque y Herráez, 2006).
5. Selección o identificación de las células que comprenden el ADN recombinante; en la actualidad existen vectores a disposición que tienen en su interior genes con resistencia a antimicrobianos, lo cual facilita la identificación celular. En otras palabras, al poseer ese gen de resistencia, las bacterias que contengan el plásmido recombinante serán capaces de crecer en la presencia del antibiótico; por otro lado, las que no lo tienen, no podrán hacerlo en un medio con antibiótico, haciendo posible su identificación y selección (Luque y Herráez, 2006).

Métodos para la edición y ensamblaje de ADN

Sistemas enzimáticos para edición.

La edición genética es un procedimiento en que se eliminan fragmentos específicos del ADN, lo cual permite su sustitución por nuevas secuencias de genes. El término editar hace referencia a una comparación a la elaboración de un texto, en la cual se suprimen palabras para en seguida reescribirlas. Se puede editar el ADN en cualquier ser vivo, con múltiples propósitos: para tratar enfermedades, introducir alimentos transgénicos, mejorar características humanas no patológicas, entre otros (Tobita, Guzman-Lepe y Collin de l'Hortet, 2015).

Nogueira (2019) plantea que el proceso de edición sucede en dos fases: la primera, de reconocimiento y división del ADN y, la segunda, la fase de reparación de la molécula. Actualmente, existen actualmente cuatro técnicas o herramientas de edición, que consisten en enzimas modificadas por la acción humana: 1) meganucleasas; 2) *zinc-finger nucleases*; 3) *transcription activator-like effector nucleases*; y 4) CRISPR-Cas9. Estas herramientas presentan dispositivos “de reconocimiento”, que les ayudan a unirse a secuencias específicas de nucleótidos del ADN objetivo y dispositivos “de división”, que seccionan los nucleótidos del ADN objetivo. (Nogueira, 2019).

Una vez fraccionados los nucleótidos, se originan unas roturas de doble cadena que promueven mecanismos endógenos a las células para reparar de forma natural los daños provocados al ADN. En este punto, existen dos formas de reparación: la unión de extremos no homólogos (non-homologous en joining-NHEJ) y la reparación dirigida por homología (homology-directed repair-HDR), tal y como se ilustra en la figura 8 (Maeder y Gersbach, 2016).

El mecanismo NHEJ une los extremos del fragmento dividido de la molécula de ADN, y se considera útil cuando se busca bloquear la acción de genes (*gene knockout*). El HDR usa plantillas o moldes para regenerar rupturas de doble cadena. Es posible insertar moldes de ADN externo con genes seleccionados en las células, en conjunto con las técnicas de edición, aportando la matriz del segmento nuevo que se va a crear en el lugar de la división (Maeder y Gersbach, 2016).

Como se mencionó anteriormente, los sistemas enzimáticos para la edición de ADN, consistían en nucleasas o enzimas de restricción tipo II, de dedos de zinc (zinc-finger nucleases) y nucleasas tipo activadores de transcripción o TALEN (transcription activator-like effector nucleases), que llevan a cabo cortes en la doble cadena de ADN. Para el reconocimiento de la secuencia de ADN, las primeras poseen proteínas con sitios de unión que reconocen de 9 a 18 pares de bases nitrogenadas, y las segundas utilizan series de aminoácidos que identifican una única base nitrogenada (Gaj, Gersbach y Barbas III, 2013).

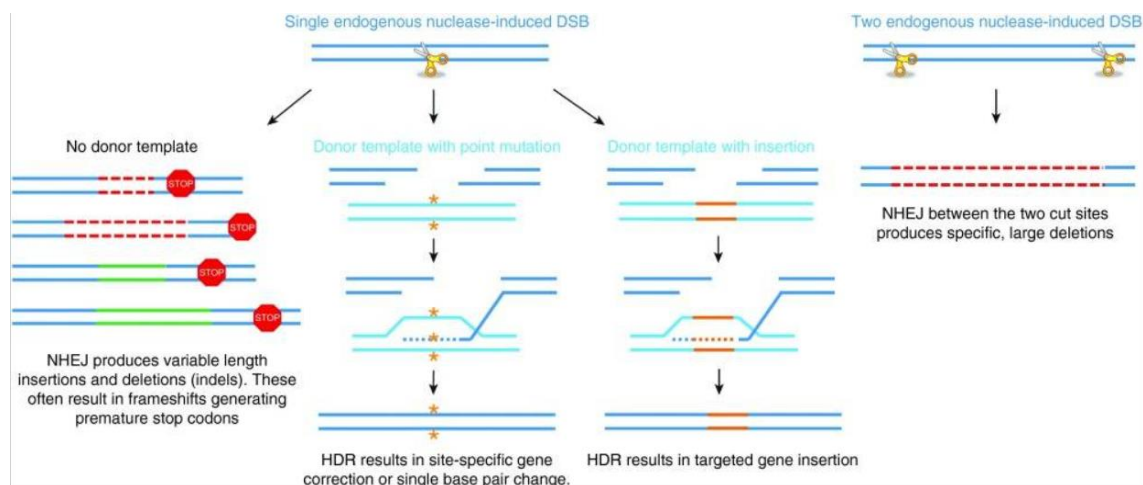


Figura 8. Mecanismos de reparación de rotura de doble cadena

Fuente: Maedery Gersbach (2016).

Después, llegaron los sistemas asociados a CRISPR/Cas, que también actúan como un sistema inmune adaptativo de las bacterias frente a los virus. Se identificó en *Escherichia coli*, en 1987, cuando se detallaron secuencias repetitivas de hasta 29 nucleótidos (CRISPR) con secuencias “espaciadoras” que los separaban y que tiempo después se evidenció que eran secuencias iguales a las del ARN viral. Lo anterior, reveló la memoria genética que guardan las bacterias, sobre infecciones provocadas por virus, y que les permite reconocer y destruir el mismo patógeno en caso de ataques posteriores (García-Robledo, Barrera y Tobón, 2020).

La tecnología de CRISPR/CAS o repeticiones cortas agrupadas regularmente espaciadas, es el acrónimo en inglés de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; por otro lado, CAS -Cas9, Cas12a y Cascade-Cas3 hacen referencia a las proteínas asociadas con CRISPR; en otras palabras, son las enzimas que realizan los cortes en las secuencias de ADN y permiten editar la información genética (Pickar-Oliver y Gersbach, 2019).

El interés por CRISPR/Cas9 se mantuvo durante mucho tiempo en profesionales en microbiología, hasta que, en el año 2012 dos grupos de investigadores, Doudna y Charpentier, llevaron a cabo investigaciones en células vivas que revelaron una mejoría en el sistema al usar Cas9. Un año después, Zhang *et al.* lograron con éxito hacer la edición de ADN en células eucariotas, incluso las humanas, empleando CRISPR/Cas9 (Hsu, Lander y Zhang, 2014).

El mecanismo de acción de este sistema es sencillo y emplea una endonucleasa. Cas es una enzima de restricción, que corta la molécula de ADN en una secuencia específica por una cadena corta de ARN, llamada ARN guía (sgARN). A su vez, la molécula de ARN establece la secuencia blanco, y es de ayuda para que la enzima se sitúe y haga el corte. A partir de ahí se da la reparación celular, por medio de dos vías citadas anteriormente: NHEJ y HDR (Hsu, Lander y Zhang., 2014).

Vías de señalización

Concepto general.

Múltiples procesos biológicos demandan trabajo y coordinación en conjunto, por parte de diversas células. Esto implica que las células tengan una comunicación entre ellas, proceso que se denomina señalización celular; de esta forma las células responden adecuadamente a los estímulos específicos de su entorno (Karp, 2019).

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos, una vía de señalización se trata de un conjunto de reacciones químicas en las que un grupo de moléculas de la célula actúan juntas, para controlar las funciones celulares, como por ejemplo la división. Las células reciben señales del medio ambiente cuando una molécula se une a una proteína específica llamada receptor, ya sea en la membrana o en su interior.

Luego de que la primera molécula de la vía de señalización recibe la señal, se activa otra molécula, repitiéndose varias veces hasta que la última molécula se activa y cumple la función esperada de la célula. Algunas enfermedades quizá podrían estar produciéndose a causa de la activación anormal de las vías de señalización. Debido a esto, se están fabricando fármacos que funcionan sobre determinadas moléculas que participan en estas vías (Karp, 2019).

Comunicación extracelular.

Las células, por lo general, se comunican entre sí a través de moléculas mensajeras extracelulares. Los mensajeros extracelulares pueden viajar una distancia corta y estimular las células que están muy cerca del origen del mensaje, o pueden viajar a través de todo el cuerpo, estimulando potencialmente células que están muy lejos de la fuente. En el caso de la señalización autocrina, la célula que está produciendo el mensajero expresa receptores en su superficie que

pueden responder a ese mensajero. En consecuencia, las células que liberan el mensajero se estimularán (o inhibirán) a sí mismas (Franco, 2015).

Durante la señalización paracrina, las moléculas mensajeras viajan solo distancias cortas a través del espacio extracelular a las células que están muy cerca de la célula que está generando el mensajero. Las moléculas mensajeras paracrinas por lo regular tienen una capacidad limitada para viajar alrededor del cuerpo, porque son inherentemente inestables, o son degradadas por enzimas, o se unen a la matriz extracelular. Finalmente, durante la señalización endocrina, las moléculas mensajeras alcanzan sus células blanco a través del paso por el torrente sanguíneo (Alberts *et al.*, 2014).

Los mensajeros endocrinos también se llaman hormonas, y generalmente actúan sobre las células blanco ubicadas en sitios distantes en el cuerpo. La señalización celular se inicia con la liberación de una molécula mensajera por una célula que se dedica a enviar mensajes a otras células en el cuerpo. Los ambientes extracelulares de las células contienen cientos de diferentes moléculas de información, que varían desde compuestos pequeños (por ejemplo, esteroides y neurotransmisores) a pequeñas hormonas proteicas solubles (verbigracia, glucagón e insulina), a grandes glucoproteínas unidas a las superficies de otras células (Castillo, 2010).

Las células solo pueden responder a un mensaje extracelular particular si expresan receptores que reconocen específicamente y unen esa molécula mensajera. La molécula que se une al receptor se llama ligando. Los distintos tipos de células poseen diferentes complementos de receptores, que les permiten responder a diversos mensajeros extracelulares. Incluso las células que comparten un receptor específico pueden responder de manera distinta al mismo mensajero extracelular (Karp, 2019).

Por tanto, los tipos de actividades en los que una célula participa dependen de los estímulos que recibe y de la maquinaria intracelular que posee en ese momento particular. En la mayoría de los casos, la molécula mensajera extracelular se une a un receptor en la superficie externa de la célula que responde. Esta interacción induce un cambio conformacional en el receptor, que causa que la señal sea retransmitida a través de la membrana hasta el dominio citoplásmico del receptor (Karp, 2019).

Cuando ha alcanzado la superficie interna de la membrana plasmática, hay dos vías principales por las cuales la señal se transmite al interior de la célula, donde provoca la respuesta apropiada. La vía particular tomada depende del tipo de receptor que se active de acuerdo a Karp (2019):

Un tipo de receptor transmite una señal desde su dominio citoplásmico a una enzima cercana, que genera un segundo mensajero llamada efector. Los segundos mensajeros son pequeñas sustancias que normalmente activan (o inactivan) proteínas específicas. Otro tipo de receptor transforma su dominio citoplásmico en una estación de reclutamiento para proteínas de señalización celular. La interacción protéica se da por medio de tipos específicos de dominios.

Cada vía de señalización consiste en una serie de proteínas distintas que operan en secuencia. La mayoría de las “proteínas de señalización” están construidas de múltiples dominios, lo que les permite interactuar de una manera dinámica con una serie de socios diferentes, ya sea simultánea o secuencialmente. Muchas proteínas de señalización también contienen dominios catalíticos y/o reguladores que les dan una función más activa en una vía de señalización (Valdespino, Valdespino y Valdespino, 2015).

Cada proteína en una vía de señalización actúa generalmente alterando la conformación de la proteína posterior (o corriente abajo) en las series, un evento que activa o inhibe esa proteína. Las alteraciones en la conformación de las proteínas de señalización a menudo se llevan a cabo por proteínas cinasas y proteínas fosfatasa que, respectivamente, agregan o eliminan grupos fosfato de otras proteínas (Valdespino, Valdespino y Valdespino, 2015).

Diseño de fármacos con métodos computacionales.

La innovación farmacológica es un proceso complejo y de alto costo, en el cual interviene un equipo multidisciplinario. Durante los últimos años, los métodos computacionales se han integrado como parte de este esfuerzo. En un proyecto específico, la implementación de estrategias informáticas depende de los datos del sistema y de los objetivos planteados. Hasta ahora, los métodos computacionales han ayudado al análisis eficiente de la información, al filtrado de bibliotecas de compuestos, al planteamiento de hipótesis para la comprensión de mecanismos de acción de fármacos y diseño de estructuras químicas innovadoras, entre otros (Medina, 2015).

Etapas del desarrollo de fármacos.

El desarrollo de un nuevo medicamento, empieza con la investigación sobre las causas de una enfermedad, después por la identificación de una o varias dianas moleculares relacionadas con la patología. Luego viene la etapa de identificación de compuestos activos con la diana molecular, y el perfeccionamiento de su actividad biológica mediante ensayos *in vitro* con blancos moleculares aislados de células. Los compuestos activos son evaluados experimentalmente en animales y humanos. Finalmente se aprueban, para uso clínico, aquellas moléculas que cumplen de forma satisfactoria todas las etapas solicitadas por un ente regulatorio como la FDA (Food and Drug Administration). (Véase la figura 9).

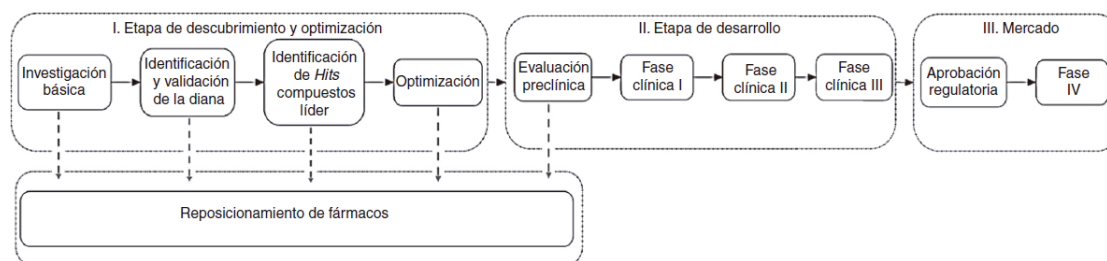


Figura 9. Etapas de desarrollo de un fármaco.

Fuente: Saldívar et al. (2017)

Diseño de Fármacos Asistido por Computadora.

El DIFAC o diseño de fármacos asistido por computadora, se le llama a aquel diseño farmacológico que aplica algún procedimiento realizado en una computadora, para relacionar la actividad de un compuesto con su estructura química. Tiene como objetivos fundamentales: encontrar moléculas activas, optimizar moléculas activas ya conocidas y escoger en un grupo determinado aquellas moléculas que tengan un potencial determinado de llegar a ser fármacos exitosos. Así, el método computacional puede contribuir a descubrir y diseñar estructuras químicas que posean las propiedades convenientes para entrar en el proceso de desarrollo de un fármaco (Saldívar, 2017).

Estrategias empleadas por el DIFAC.

De acuerdo con Saldívar *et al.* (2017), las estrategias empleadas por el DIFAC se dividen en dos partes principalmente, tomando en cuenta que la mayoría de fármacos ejercen su acción debido a su interacción con una macromolécula presente en el organismo.

- Diseño basado en la estructura del ligando. En este grupo se encuentra la investigación de estructuras químicas de moléculas con actividad biológica o ligandos.
- Diseño basado en la estructura del receptor. Este tipo de estrategia, tiene en cuenta la estructura tridimensional de la macromolécula o biomolécula con la que interactúa el ligando o receptores. Las diferentes estrategias de la DIFAC se presentan en la figura 10.

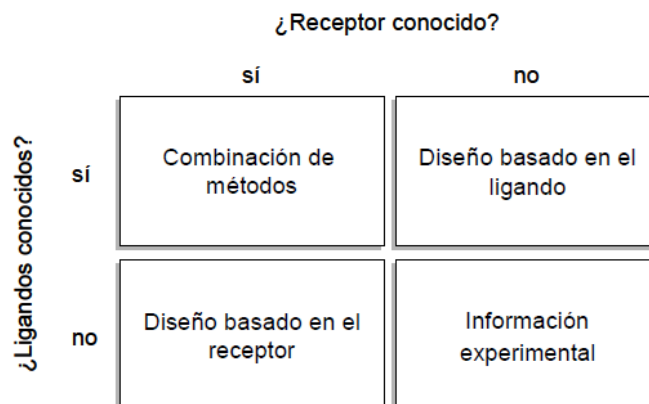


Figura 10. Estrategias generales del DiFAC

Fuente: López, Medina y Vallejo (2006)

Métodos computacionales comunes.

La mayor parte de las técnicas clásicas del DIFAC están centralizadas en las primeras etapas del desarrollo de los fármacos descritas anteriormente (Saldívar *et al.*, 2017). A continuación, se describen brevemente los métodos que se utilizan con mayor frecuencia en la identificación de compuestos líderes y su optimización.

Interacciones moleculares-Docking molecular.

El objetivo del acoplamiento molecular es encontrar el modo de unión más favorecido de un ligando con el receptor (Kitchen, 2004). En la figura 11 se expone la interacción de un fármaco como la clorfeniramina con el receptor de histamina 1; este es un ejemplo de modelo de acoplamiento de molécula pequeña, ligado a una diana molecular, en este caso a receptor de histamina 1, aunque también es posible llevar a cabo el docking molecular entre dos macromoléculas, como por ejemplo dos proteínas (López, 2006).

Si se tiene en cuenta la flexibilidad de las moléculas, el número de posibles conformaciones puede llegar a ser grande. Asimismo, dependiendo del tamaño de la cavidad del receptor, puede ser difícil encontrar la posición y orientación que llegará a tener la molécula pequeña en el receptor. De esta forma, el uso del modelo computacional contribuye a agilizar el proceso de búsqueda, y sugiere sitios de unión potenciales (López, 2006).

Según Saldívar *et al.* (2017), el acoplamiento molecular automatizado se compone de dos partes: el *docking* o proceso de exploración de la orientación y conformación de las moléculas, y el *scoring*, que consiste en determinar un valor o puntaje que evalúe la interacción entre las dos estructuras. Durante la etapa de *scoring*, el cálculo de la energía de interacción resulta más difícil de precisar. Por esto, modernamente, el acoplamiento molecular es muy útil para la comprensión y propuesta de modelos de unión de moléculas con su actividad biológica; sin embargo, conllevan a realizar cálculos adicionales más refinados.

En la actualidad, otra aplicación del acoplamiento molecular muy aprovechado es la evaluación en la computadora de una vasta cantidad de moléculas organizadas, llamadas bibliotecas virtuales, de las cuales se hablará más adelante. Si bien se deben hacer experimentos para probar las predicciones, estos se llevan a cabo con un número de compuestos relativamente bajo. Así el docking se usa para aumentar la eficiencia y bajar los costes asociados a la investigación (López, 2006).

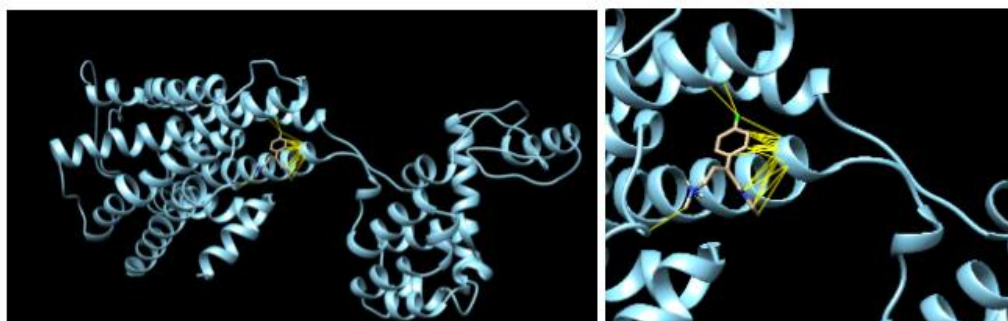


Figura 11. Interacción de la clorfeniramina (ligando) con el receptor de histamina 1. Código UNIPROT 3RZE

Fuente: Elaboración propia (2021)

Filtrado computacional de colecciones de compuestos (virtual screening).

El cribado virtual, como también se le llama, de acuerdo con Medina *et al.* (2016), se define como “un filtrado computacional (*in silico*) de moléculas para seleccionar candidatos, i.e., hits computacionales, para su evaluación experimental” (p.55). (Véase figura 12). Por lo tanto, el cribado virtual es de gran utilidad para reducir el número de ensayos biológicos que, en caso contrario, deberían hacerse sin una selección previa de compuestos. Desde luego, las predicciones llevadas a cabo deben complementarse con ensayos experimentales que ratifiquen los cálculos de los ensayos *in silico*.

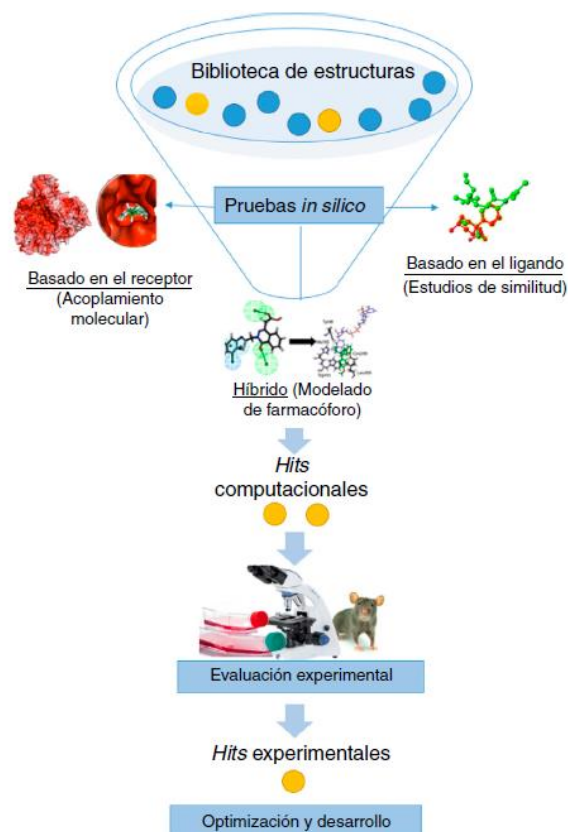


Figura 12. Imagen representativa del cribado virtual

Fuente: Saldívar *et al.*, (2017)

Hay muchos filtros que se emplean a la hora de hacer el cribado virtual, los cuales cambian de acuerdo con la complejidad de la biblioteca y con los datos experimentales con los que se cuenta. Por ejemplo, si solo se conocen los compuestos activos, pero el receptor no, se sugiere que la búsqueda sea basada en el ligando (análogo molecular). Si la estructura 3D del receptor es conocida, entonces se recomienda un cribado basado en la estructura (*docking* molecular) (Saldívar *et al.*, 2017).

Modelado del farmacóforo.

La International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) define farmacóforo como "un conjunto de características estéricas y electrónicas que es necesario para asegurar la óptima interacción supramolecular con un blanco biológico específico y para activar (o bloquear) su respuesta biológica" (Wermuth, Ganellin, Lindberg y Mitscher, 1998, p. 1140).

Ahora bien, el modelado del farmacóforo tiene como objetivo principal descubrir, de manera automatizada, el arreglo en tres dimensiones de las propiedades mínimas requeridas estéricas y electrónicas, para garantizar interacciones idóneas con un blanco farmacológico determinado (Sanders *et al.*, 2012). Se persigue que dichas características provoquen la respuesta biológica deseada.

Descripción de los métodos *in silico* para anclaje molecular.

Bibliotecas virtuales.

Generalmente, las bibliotecas virtuales abordan la necesidad de mejorar la calidad de los compuestos para identificar de manera eficiente los compuestos líderes (Karthikeyan y Vyas, 2014). Dadas estas circunstancias, el tamaño, la complejidad estructural y la diversidad de las bibliotecas virtuales ejercen un rol fundamental en el incremento de las probabilidades de que el descubrimiento y el desarrollo de un fármaco sean exitosos (Saldívar y Medina, 2020).

Por otra parte, un asunto crítico, en la elaboración de bibliotecas virtuales, es que los compuestos obtenidos deben caracterizarse por contener algo innovador y, sin duda, lo más importante, que se puedan sintetizar. Esta estrategia es especialmente llamativa para levantar bibliotecas de dianas moleculares nuevas y complejas (Medina, Martínez y Meurice, 2014).

Técnicas de transformación genética.

Al considerar que el vector que porta la molécula de ADN o ARN recombinante se encuentre preparado, se requiere una transferencia de esta molécula a la célula huésped; el rol de esta última es el de servir de sistema de almacenamiento o expresión de la información. Para esto se han desarrollado muchos sistemas de transformación de genes. En los microorganismos y células individuales, el cambio se lleva a cabo por medio de procesos naturales como la conjugación, la competencia, o la infección viral, aunque lo más común es hacerlo por medios artificiales (García, 2004).

Las metodologías artificiales para la inserción de genes en las células, hoy en día son muy variadas. Cabe mencionar la electroporación, la dinámica molecular, los liposomas catiónicos, las nanopartículas, el bombardeo de células con microproyectiles, la microinyección directa, las transfecciones hechas por virus, la magnetofección, los polímeros catiónicos, y los agregados químicos, y muchas otras (Pardines, 2017). Para esta investigación se tomarán en cuenta la electroporación y los liposomas catiónicos.

Electroporación.

Es el método físico más empleado; sin embargo, no se conoce exactamente el mecanismo (Inoue y Krumlauf 2001). Según García-Vicente (2019), la electroporación *in vivo* fue perfeccionada en 1982 por Wong y Neumann. Se clasifica dentro de los métodos de transfección como un método físico, en el que, al aplicar un campo eléctrico de forma externa a la membrana celular, por medio de pulsos cortos de alto voltaje, se producen múltiples poros transitorios de tamaño nanométrico en dicha estructura.

Liposomas catiónicos.

Una de las limitantes, a la hora de transferencia de ADN, es su tamaño y la carga negativa; además, las diversas barreras de membrana o enzimáticas, la transcripción al núcleo suele ser poco eficiente. Para aumentar estas eficiencias, se han investigado y continúan estudiándose una gran variedad de métodos. En el pasado, estos métodos han empleado fosfato cálcico, policationes condensadores de ADN, retrovirus, microinyección, entre otros. (García-Chaumont *et al.*, 2010).

Debido a que la mayoría de los métodos mencionados anteriormente presentan problemas de toxicidad celular, baja reproducibilidad, complejidad de ejecución o bajas eficiencias de transfección, para mejorar las bajas eficiencias de transfección a estos métodos, se han empleado varias técnicas, como la formación de complejos entre el ADN y los liposomas (García-Chaumont *et al.*, 2010).

La técnica de los liposomas catiónicos, se fundamenta en la formación de complejos entre lípidos catiónicos y el ADN. La afinidad del complejo por la membrana, permite la entrada del mismo al citosol. Actualmente, se encuentra múltiples lípidos que se utilizan en lipofección; sin embargo, existe una estructura estándar de un lípido catiónico sintético, a partir de la cual se han desarrollado otras variantes. Es esencial optimizar las condiciones específicas de transfección para obtener buenas eficiencias, que suelen ser en buenas condiciones de entre el 70 y el 90% de las células de la placa (García-Vicente, 2019).

Entre las desventajas del método se pueden mencionar los altos costos de los lípidos, la falta de especificidad de los lípidos, es decir, no todos los lípidos funcionan en cualquier tipo de célula, y se debe optimizar el ensayo para cada tipo celular. Los parámetros a optimizar son la relación entre lípido y ADN (relación de cargas), la cantidad de ADN utilizado, el tiempo que se exponen las células al complejo y la presencia o ausencia de suero (Pardines, 2017).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

Para hacer investigación, es necesario definir un método que permita dirigir los procesos de manera apropiada y eficiente; asimismo, que facilite la interpretación de los resultados y los fenómenos que se designan en el problema de investigación. De esta manera, surgen entonces los enfoques en investigación que pretenden orientar al analista hacia el logro de los objetivos planteados. De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), los enfoques “constituyen posibles rutas para resolver problemas de investigación” (p.2).

Según Hernández *et al.* (2014):

... los métodos mixtos representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada (metainferencias) y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio. (p.612).

La presente investigación se lleva a cabo bajo un enfoque mixto, porque para la fase cualitativa se deberá efectuar una revisión de documentación de los medicamentos antineoplásicos que se utilizan en la Caja Costarricense del Seguro Social, y analizar su relación con la aparición de las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapéuticos.

Mientras que, para la fase cuantitativa, se hará un análisis profundo de las proteínas, y también de los cambios que se le apliquen a las mismas. Asimismo, el estudio analítico contempla los péptidos que se logren enlazar al mímico para obtener, finalmente, la molécula que cumpla con las condiciones esperadas por el investigador a través de métodos computacionales (*in silico*).

Diseño

El diseño es el esquema que permite conseguir la información, con el objetivo de responder al planteamiento del problema. A partir de esto, se establece la resolución del problema planteado, siguiendo diseños de modulación de proteínas preestablecidos provenientes de sitios de internet especializados en este tipo de temas.

La investigación se enfoca en un diseño mixto, que es definido, según Hernández *et al.* (2014), como aquel que “implica un conjunto de procesos de recolección, análisis y vinculación de datos cuantitativos y cualitativos en un mismo estudio o una serie de investigaciones para responder a un planteamiento del problema” (p. 610). El diseño es transformativo secuencial, según lo indican Hernández *et al.* (2014): “incluye dos etapas de recolección de los datos. La prioridad y fase inicial puede ser la cuantitativa o la cualitativa, o bien, otorgarles a ambas la misma importancia y comenzar por alguna de ellas” (p.637).

Es cualitativa debido a que se hará un análisis de brechas o GAP (como también se le conoce por su término en inglés) de tratamientos sistémicos utilizados para la neuropatía periférica inducida por quimioterapia a nivel global. Sin embargo, como referencia también se utilizarán datos a nivel nacional. Para esto, se harán consultas vía correo electrónico a la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

De acuerdo a González (2016) “el análisis de brechas una herramienta que permite establecer una comparativa entre el estado y desempeño real de una organización, estado o situación en un momento dado, respecto a uno o más puntos de referencia seleccionados de orden local, regional, nacional y/o internacional” (parr. 2). Este análisis de brechas se lleva a cabo en tres pasos, utilizando preguntas como guía en cada fase, buscando una respuesta.

Para llevar a cabo el análisis de brechas se hará en tres pasos generales:

1. Decidir cuál es la situación actual que se desea analizar ("lo que es") y se quiere resolver.
2. Delinear el estado futuro deseado ("lo que debería ser").
3. Identificar la brecha entre el estado actual y el objetivo para posteriormente determinar el plan de acción requerido para alcanzar el estado deseado.

Por otro lado, se indagará acerca de los diferentes mecanismos fisiopatológicos de las principales clases de quimioterapéuticos que causan la neurotoxicidad en nervios periféricos tras iniciado el tratamiento. Para ello se utilizarán fuentes bibliográficas, para luego analizar toda la información recopilada.

El diseño es cuantitativo, al caracterizarse por el análisis y tratamiento de datos e información de las distintas propiedades fisicoquímicas. Asimismo, busca estudiar los resultados del anclaje o acople molecular entre la isoforma de NRG1 III y los derivados moleculares.

Una vez que se tengan los datos cualitativos y los cuantitativos, de igual peso dentro de la investigación, se hará la integración de ambos en la interpretación de los resultados por medio de la anidación; según lo indican Hernández *et al.* (2014): "los resultados de las etapas cuantitativa y cualitativa son integrados durante la interpretación" (p.637). Además, se caracteriza por tener una perspectiva teórica amplia (teorización) misma que conduce la investigación.

Fuentes de información

Se realizará una consulta bibliográfica de una variedad de artículos nacionales e internacionales, libros, investigaciones o estudios que permitirán conocer más acerca del tema en estudio, y que estén relacionados con el tema. Para lo anterior se emplearán bases de datos o repositorios como EBSCO, NCBI, PubMed, Redalyc, SciELO, Dialnet, Latindex, DOAJ, Portal de Revistas Académicas UCR, Repositorio TEC, Kérwá Repositorio, bibliotecas, entre otros. Se utilizarán además fuentes digitales y físicas de protocolos, guías y otra documentación de la CCSS que se considere pertinente para los propósitos de esta investigación.

Durante este trabajo de investigación será esencial el uso de computadoras, programas informáticos y técnicas virtuales para desarrollar la biblioteca y el cribado molecular, por lo que los datos son generados como herramientas en línea como Benchling, NCBI database, Addgene, Blast, Protein Blast, Clustal Omega, Swiss Model, programas como Chimera 1.14, Open Babel 3.0.0 y ClusPro 2.0. La información teórica, científica y conceptual es obtenida por medio de artículos científicos, revistas científicas, libros, bases de datos y revisiones bibliográficas.

La biblioteca virtual de los posibles ácidos nucleicos y los péptidos es el principal objeto de estudio y fuente poblacional para la búsqueda de la optimización de la molécula con actividad remielinizante y potencial uso farmacológico. El estudio se realiza sobre la molécula *hit* más estable y con mejores propiedades toxicológicas y farmacodinámicas, la cual es seleccionada como resultado del análisis de las características fisicoquímicas en el anclaje molecular.

Respecto a los criterios de inclusión, se tendrán en cuenta los artículos científicos que hayan sido publicados durante el período comprendido entre los años 2016 y 2021, los cuales tendrán información sobre las neuropatías inducidas por fármacos antineoplásicos (NPIQ), tratamientos para la NPIQ, isoformas de la NRG-1, vías de señalización de la NRG-1 de las diferentes isoformas de esta neuregulina, ingeniería genética y biotecnología.

Instrumentos

Para la elaboración del modelo de expresión génica, se usará Benchling (<https://www.benchling.com/>), el cual es una plataforma donde los científicos pueden diseñar, compartir y registrar experimentos en una sola interfaz. Es ampliamente utilizado por compañías farmacéuticas y de biotecnología, así como laboratorios con fines académicos y gubernamentales (Benchling, s.f.).

La herramienta *in silico* para manipular cadena peptídica y realizarle modificaciones para su visualización en tercera dimensión es ClusPro 2.0, una herramienta ampliamente utilizada para el acoplamiento proteína-proteína. Ofrece la posibilidad de análisis de estructuras moleculares y datos relacionados. El acoplamiento con cada conjunto de parámetros de energía da como resultado diez modelos definidos por centros de grupos densamente poblados de estructuras acopladas de baja energía. (ClusPro, s.f.).

Este servidor en línea, ofrece una serie de opciones avanzadas. Se pueden eliminar regiones de proteínas no estructuradas, aplicar atracción o repulsión, tener en cuenta las restricciones de distancia por pares y construir homo-multímeros. Asimismo, es posible considerar datos de dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS). y encontrar sitios de unión a heparina. Si se desea, también existe la posibilidad de utilizar seis funciones energéticas diferentes según el tipo de proteínas (Kosakov *et al.*, 2017).

El software o herramienta básica de búsqueda de alineamiento local (BLAST, por sus siglas en inglés) encuentra regiones de similitud local entre secuencias. El programa compara las secuencias de nucleótidos o proteínas con bases de datos de secuencias y calcula la importancia estadística de las coincidencias. BLAST se puede utilizar para inferir relaciones funcionales y evolutivas entre secuencias, así como para ayudar a identificar a los miembros de las familias genéticas. BLASTP, por su parte, compara secuencias de aminoácidos con una secuencia proteica de la base de datos (Blast, s.f.).

El cribado virtual (VS, del inglés Virtual Screening) *in silico* es el análisis computacional de bases de datos moleculares, dirigido a identificar y seleccionar un número definido de candidatos que tengan la actividad biológica esperada sobre un blanco terapéutico determinado. El cribado virtual puede mejorar significativamente el descubrimiento y desarrollo de medicamentos, especialmente disminuyendo el tiempo y los costos.

De esta forma se proyecta realizar una optimización de la molécula líder más estable con propiedades deseables regeneradoras y protectoras del nervio periférico, desde una biblioteca virtual disponible en línea en Protein Data Bank, Uniprot, etc. Además, este trabajo utilizará programas informáticos libres disponibles en la web, guiándose con información científica encontrada previamente.

Unidades de Análisis

Tabla 5. Matriz de codificación

Objetivo	Categoría de Análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento	Item
Realizar un análisis de brechas de tratamientos de la NPIQ que sustenten la selección de esta enfermedad como nicho para el diseño de un medicamento biotecnológico.	Tratamientos de la NPIQ	Neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos.	Reacción común a una variedad de medicamentos usados en el tratamiento del cáncer, que consiste principalmente en síntomas sensitivos, con componentes motores y cambios autonómicos (Velasco, 2014).	Guía de Revisión documental	1-25
	Diseño <i>in silico</i> de un medicamento biotecnológico	Medicamento biotecnológico	Aquel que necesita para su fabricación la intervención de organismos vivos o que proceden de extractos de ellos.		

Fuente: Elaboración propia (2021)

Tabla 6. Matriz de Conceptualización

Objetivo	Variable	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental
Desarrollar un mímico y su respectivo modelo de expresión génica ensamblado en un plásmido.	Mímico.	Identidad de secuencias de ADN y de polipéptidos.	Compuesto químico que estructuralmente es semejante a una sustancia bioactiva, pero que difiere funcionalmente de la misma, tanto por ser inactivo como por mostrar acciones opuestas o incrementadas respecto a la molécula original (Holenz, 2015).	Algoritmo de alineamiento de secuencias.	% de identidad de secuencias.
	Modelo de expresión génica.	Análisis <i>in silico</i> del modelo de expresión génica en el programa Benchling.	Proceso por el cual la información codificada en un gen se emplea para dirigir el montaje de una molécula de proteína (Holenz, 2015).	Algoritmo para visualización y simulación del modelo de expresión génica.	Velocidad de síntesis del mímico en modelo de expresión génica.
Modelar la interacción del mímico con receptores de las vías de señalización relacionadas con el efecto remielinizante en nervios periféricos mediante métodos <i>in silico</i> .	Interacción del mímico con los receptores de vías señalización.	Afinidad de unión a través de la medición de cambio en la energía libre de Gibbs.	Se refiere al grado de afinidad del mímico con los receptores o macromoléculas que intervienen en la señalización química entre células y en el interior de éstas (Holenz, 2015).	Algoritmo para predecir el anclaje molecular entre el mímico, los receptores de las vías de señalización.	Cambios de energía libre de Gibbs.

Fuente: Elaboración propia (2021)

Procedimiento de Recolección y Análisis de Datos

Fase cualitativa

Análisis de brechas

Se hará un análisis de brechas acerca de los fármacos que se usan para tratar la neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos que respalde la selección de la patología como segmento para el diseño *in silico* de un fármaco biotecnológico como tratamiento de NPIQ. Este análisis se hará en tres fases: 1. Sobre la situación actual de los tratamientos de la NPIQ para lo cual se hará una búsqueda de información de artículos científicos; 2. De la situación futura o deseada. 3. La diferencia entre el estado actual y el esperado (brecha) y 3. El plan de acción con el que se pretende cerrar o dar solución a la brecha.

Respecto a la fase 2, dicha recopilación de información corresponderá a las distintas clases de fármacos que causan la NPIQ, por medio de bases de datos y revistas indexadas dedicadas a la investigación; por ejemplo: EBSCO, NCBI, PubMed, Redalyc, SciELO, Dialnet, Latindex, DOAJ, Portal de Revistas Académicas UCR, Repositorio TEC, Kérwá Repositorio, bibliotecas, entre otros. Se utilizará una Guía de Revisión Documental para mayor facilidad de tabulación de la información (Apéndice J). A su vez, los datos recopilados, servirán como consulta para la puesta en marcha del plan de acción que se derivará del análisis de brechas.

También se harán consultas por correo electrónico dirigidas al departamento de Farmacoepidemiología de la C.C.S.S. con el fin de averiguar a nivel local el tipo de agentes antitumorales usados en los centros hospitalarios locales. Se utilizarán además fuentes digitales y físicas de protocolos, guías y otra documentación de la C.C.S.S. que se considere necesaria para la investigación.

Fase cuantitativa

Selección del organismo como vector de expresión.

El esquema de todo el proceso inicia con la elección de la célula huésped que producirá a la proteína de interés, además de definir los elementos tecnológicos requeridos como herramientas moleculares, equipos o reactivos necesarios para el proyecto. Ahora bien, hoy en día, existe una extensa diversidad de organismos o sistemas de expresión posibles para la producción de proteínas recombinantes. Esencialmente, se pueden dividir básicamente en dos categorías generales: sistemas procarióticos y sistemas eucarióticos.

La escogencia dependerá de las características de la proteína de interés, ya que todos tienen ventajas y desventajas. En el caso particular de la NRG1 tipo III, fundamentalmente se considerará que si el péptido de interés tuviese modificaciones postraduccionales eucariotas. Otros aspectos a considerar son el sistema de expresión, como tal, el conocimiento genético-fisiológico del hospedero, frecuencia de utilización en el laboratorio y rendimiento aceptable y costos.

Selección del plásmido.

La selección del plásmido para el organismo seleccionado, se llevará a cabo mediante un repositorio global de plásmidos llamada Addgene. Este repositorio es una plataforma de biología molecular, sin fines de lucro, creada con el objetivo de ayudar a la comunidad científica a crear y compartir plásmidos.

En Addgene la escogencia del plásmido se hará por tipo de plásmido, según corresponda al organismo seleccionado. Los pasos son sencillos: ingresar a Addgene.org, Examinar Catálogo>, Por tipo > Plásmidos > Colecciones de plásmidos. Escoger una categoría: expresión bacteriana, quimiogenética, CRISPR, backbones vacíos, proteínas fluorescentes, optogenética, plásmidos virales o ver todo.

Modelo de expresión génica para el mímico

Para efectuar los cambios a la proteína de estudio, se buscarán artículos de interés en páginas de revistas de distintas bases de datos y revistas indexadas dedicadas a la investigación; por ejemplo: SciELO, EBSCO, PudMed, Springer, Annual reviews y PNAS, en búsqueda de información acerca de la interacción de la isoforma III de la NRG-1 con su receptor.

Para la búsqueda de la cadena de aminoácidos de la NRG-1, se consultará la base de datos del Uniprot, para luego ser modificada según lo que expongan otros investigadores. Se identificarán los posibles cambios que se pueden realizar a la proteína y las posibles combinaciones de proteínas, además de integrar todas las partes que componen el constructo para obtener la expresión génica idónea por parte del microorganismo elegido.

Optimización de secuencias de ADN desde la proteína de interés.

El paso previo, al hacer el constructo en Benchling, es tomar la secuencia de la proteína de la neuregulina 1 tipo III (SDMF) y optimizarla para *E. coli*. Se empleará Protein Blast para hacer el alineamiento de la isoforma SDMF con la isoforma canónica. Seguidamente, la conversión de la secuencia a ADN se hará en EMBL-EBI, llevando a cabo una retraducción de las secuencias de ambas proteínas. Para ello se ingresará a EMBOSS Backtranseq para obtener la secuencia traducida.

Los pasos a seguir serán los siguientes:

Paso 1 - Secuencias de entrada: ingresar la secuencia a traducir directamente en el formulario. La secuencia puede estar en formato GCG, FASTA, PIR, NBRF, PHYLIP o UniProtKB / Swiss-Prot.

Paso 2: Seleccionar los parámetros: Cambiar *Homo sapiens* por el organismo vector que se seleccionado.

Paso 3 – Envío: Es posible identificar el resultado de la herramienta dándole un nombre. Este nombre estará asociado a los resultados y puede aparecer en algunas de las representaciones gráficas de los resultados.

Los resultados se envían directamente al navegador cuando están disponibles. También es posible recibir una notificación por correo electrónico cuando el trabajo haya finalizado simplemente marcando la casilla "Recibir una notificación por correo electrónico". La herramienta enviará un correo electrónico con un enlace a los resultados a la dirección especificada en el cuadro de texto correspondiente.

Formulación del vector de expresión

Para la elaboración del constructo, se escogerá un plásmido de Addgene, un depósito de plásmidos y artículos de revistas científicas que evidenciarán que las partes biológicas son de utilidad para el organismo escogido.

Se tomará la proteína modificada y se optimizarán los codones para expresar el organismo escogido. Asimismo, se elaborará el constructo tomando toda la información recopilada para finalmente integrarlo a Benchling. Para dicha incorporación se sube la secuencia del plásmido, se seleccionan enzimas de restricción, a continuación, se hace un proceso de simulación de digestión virtual para la apertura del plásmido y luego el modelado de los resultados.

- La búsqueda de las enzimas de restricción y visualización en el mapa de la secuencia de interés: Se abrirá la secuencia de ADN. Seguidamente, en el panel "Resúmenes" mediante el ícono de las tijeras, se buscará la enzima por nombre o por número de sitios de corte. Luego, se deberá saltar a la ubicación de la enzima en la secuencia. Para esto se tiene que pasar el cursor sobre la enzima para ver la información del búffer y saltar al sitio de corte en la secuencia.
- Simulación de una digestión virtual: este es el paso a seguir luego de la selección de enzimas de restricción. Una vez que haya seleccionado las enzimas, haga clic en Ejecutar resumen. Se abrirá una pestaña que muestra los fragmentos resultantes y los búferes a utilizar. Se deberá hacer clic en la primera fila de la tabla de fragmentos para seleccionarla en la

secuencia. Luego, para ver y guardar el resumen virtual, se abrirá la pestaña “Resumen virtual”. Para finalizar, se le asignará un nombre y se guardará. El resumen ahora se puede volver a abrir desde la sección Resúmenes.

Una vez que se ha dado la apertura del plásmido, se continuará con la incorporación la secuencia que se va a expresar ya traducida en el apartado optimización de secuencias de ADN desde la proteína de interés.

Anclaje Molecular

Se utilizará el servidor ClusPro 2.0 (<https://cluspro.org/>) para el anclaje molecular de la proteína de interés con la diana terapéutica. Se trata de una herramienta gratuita, muy usada para anclaje molecular de proteínas. Al usar el algoritmo de ClusPro, el usuario tiene la opción de seleccionar DOT o ZDOCK para realizar un acoplamiento de cuerpo rígido, base en las técnicas de correlación de la transformada rápida de Fourier (FFT).

Esta herramienta ofrece una página de inicio básica, que requiere solo dos archivos en formato Protein Data Bank. No obstante, ClusPro además brinda una variedad de opciones avanzadas para modificar la búsqueda, como aplicar atracción o repulsión, eliminación de regiones de proteínas no estructuradas, construir homo-multímeros, entre otros (Comeau, Gatchell, Vajda, y Camacho, 2004).

Se pueden aplicar seis funciones energéticas distintas de acuerdo con el tipo de proteínas. El acoplamiento con cada conjunto de parámetros de energía, da como resultado diez modelos definidos por centros de grupos densamente poblados de estructuras acopladas de baja energía. Aunque el servidor se usa mucho, las ejecuciones por lo general terminan en menos de cuatro horas (Kosakov *et al.*, 2017).

De acuerdo a Vadaja *et al.*, 2017, el servidor ejecuta tres pasos informáticos mediante:

1. Muestreo de millones de conformaciones para acoplamiento de cuerpo rígido.
2. Agrupación fundamentada en la desviación cuadrática media (RMSD) de las 1 000 construcciones de energía más baja generadas para descubrir las agrupaciones mayores que representarán los modelos más posibles del complejo, y
3. Refinamiento de construcciones seleccionadas utilizando minimización de energía

El paso de acoplamiento de cuerpo rígido utiliza PIPER, un programa de acoplamiento basado en el enfoque de correlación de la transformada rápida de Fourier (FFT). Se ha demostrado que los métodos de muestreo basados en la transformada rápida de Fourier (FFT) son muy eficaces para modelar interacciones proteína-proteína (Porter *et al.*, 2017).

El supuesto de que las proteínas tras unirse sufren cambios conformacionales mínimos, abre la posibilidad de muestrear, de manera eficiente, las orientaciones mutuas de las proteínas usando una mecánica molecular como la funcionalidad energética. Esta suposición ha sido conveniente en la evaluación crítica de la predicción de interacciones (CAPRI), un experimento de acoplamiento en toda la comunidad donde los enfoques basados en FFT han estado invariablemente entre los de mejor desempeño (Lensink *et al.*, 2016). ClusPro es ampliamente utilizado y tiene más de 17 000 usuarios, que han desarrollado más de 150 000 trabajos en años recientes (Desta *et al.*, 2020).

Procedimiento para el acoplamiento molecular en ClusPro 2.0

1. Registrarse para obtener una cuenta e iniciar sesión en el servidor.
2. Elegir un nombre de trabajo o dejarlo en blanco para que el ID del trabajo sea predeterminado.
3. Cargar el receptor y el ligando. Se puede elegir una estructura presente en PDB (Protein Data Bank) o cargar una propia haciendo clic en Cargar PDB.

4. Elegir qué cadenas usar en el acoplamiento especificándolas a continuación donde se eligió el archivo pdb. Si no se especifican cadenas, se utilizarán todas las cadenas del archivo.
5. Dependiendo de la cola en la supercomputadora y el tamaño de la proteína, el acoplamiento generalmente se completará en unas pocas horas. Se notificará por correo electrónico cuando el trabajo se haya completado.
6. Al hacer clic en el ID del trabajo, se accederá a los resultados. Ver y descargar los resultados del acoplamiento haciendo clic en “descargar todos los modelos”. Si tiene información adicional sobre la naturaleza de su complejo, puede ver los resultados de los conjuntos de coeficientes que favorecen la electrostática o la hidrofobicidad.
7. Para analizar estos resultados, se deberá usar el programa Chimera 1.14 para cada modelo y obtener las visualizaciones. Tanto el receptor como el ligando se denominarán como modelo más un número. De forma predeterminada, el servidor solo muestra los 10 mejores modelos.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

El capítulo que se presenta a continuación, detalla los resultados obtenidos en este trabajo de investigación. Asimismo, se hace la discusión de las diferentes observaciones resultantes que se consiguieron de acuerdo con los objetivos planteados. Para lo anteriormente descrito, este capítulo se ha subdividido en varias secciones. Fase cualitativa: fármacos quimioterapéuticos implicados en el desarrollo de la NPIQ, fármacos quimioterapéuticos más utilizados a nivel nacional por la CCSS y análisis de brechas sobre tratamientos de la NPIQ. Fase cuantitativa: Selección del organismo como vector de expresión, selección del plásmido, optimización de secuencias de ADN desde la proteína de interés, modelado de expresión génica y ensamblado, docking molecular.

Fase cualitativa

Fármacos quimioterapéuticos implicados en el desarrollo de la NPIQ.

La neuropatía inducida por quimioterapia, es una complicación usual que involucra varios agentes antineoplásicos administrados con alta frecuencia (Addington, 2016). Se ha planteado que alrededor de la mitad de los pacientes desarrollan NPIQ durante el tratamiento de acuerdo con un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes (Seretny *et al.*, 2014).

Asimismo, la aparición de la neuropatía inducida por agentes antineoplásicos es producto de una serie de factores. Es conocido que enfermedades como la diabetes y la obesidad, el fumado y el consumo crónico de alcohol incrementan el riesgo de presentar la NPIQ como efecto secundario de una terapia anticancerígena (Bao, Li, y Mao, 2016).

La edad avanzada, las deficiencias de vitamina B, las infecciones preexistentes (enfermedad de Lyme, herpes zóster, virus de Epstein-Barr, hepatitis B / C, VIH), las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus), los trastornos renales, hepáticos o tiroideos, los antecedentes familiares de neuropatía, son algunos otros factores de riesgo a considerar de igual manera, ya sea para evitar o prevenir la aparición de este padecimiento (Laforgia, *et al*, 2021).

Por otro lado, la dosis administrada es un factor que influye en la gravedad y la incidencia de la NPIQ (Boyette, Hou, Abdi, y Dougherty, 2018). A pesar de que los índices de toxicidad neuronal de los fármacos difieren, en la actualidad se conoce que existen algunas que presentan mayor riesgo de NPIQ que otras. De hecho, uno de los predictores más importantes de la NPIQ es el tipo de agente quimioterapéutico empleado, siendo los derivados del platino, los taxanos, los alcaloides de vinca, eribulina, bortezomib y talidomida, los medicamentos que más probablemente produzcan síntomas (Maihöfner, Diel, Tesch, Quandel, y Baron, 2021).

Los medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores más importantes que causan la NPIQ, y que son los más utilizados en la CCSS, se presentan en la tabla 9. Ésta se basa en una lista general, la cual se ubica en el apéndice F. Se utilizó la aplicación de Lexicomp ® para la categorización de cada uno y filtrar los fármacos. Cada agente antitumoral es capaz de producir síntomas particulares que difieren en características clínicas, gravedad y recuperación (Boyette *et al*, 2018). Además, los mecanismos neurotóxicos varían según el agente antineoplásico utilizado.

Antineoplásicos a base de platino (oxaliplatino, cisplatino y carboplatino).

Cada fármaco antitumoral es capaz de producir síntomas particulares que difieren en características clínicas, gravedad y recuperación (Boyette *et al.*, 2018). Asimismo, los mecanismos neurotóxicos varían según el agente antineoplásico utilizado. A continuación, se detallan los principales grupos farmacológicos implicados en la aparición de la NPIQ.

Mecanismo antitumoral: el mecanismo más importante de los antineoplásicos derivados de platino, es el del enlace covalente al ADN, lo que da lugar a la formación de uniones cruzadas de ADN, y, consecuentemente la replicación del ADN se inhibe, el ciclo celular se detiene y la multiplicación de las células tumorales cesa (Sazanova, 2021).

Mecanismo de la NPIQ: la investigación fundamental, acerca de los mecanismos neuropatológicos periféricos inducidos por la quimioterapia basada en platino, se ha concentrado en el deterioro neurotóxico de las neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal. Los compuestos a base de platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y análogos) deterioran las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, al formar aductos con ADN nuclear y mitocondrial (Staff, 2017).

Los aductos son entidades químicas que se producen por la unión de dos moléculas mediante un enlace covalente (Ongania, 2021). La formación de esos aductos de platino-ADN, conduce a la detención del ciclo celular y la apoptosis por acumulación de dichas sustancias. El ADN dentro del cuerpo celular del ganglio de la raíz dorsal, se encuentra vulnerable a este tipo de agentes tóxicos debido a la falta de protección por la barrera hematoencefálica, El daño causado se manifiesta como una neuronopatía sensorial con degeneración axonal anterógrada (Addington, 2016).

El oxaliplatino, compuesto de tercera generación derivado del platino, se usa frecuentemente en el tratamiento por carcinoma de colon, ocasiona neurotoxicidad aguda y transitoria en la mayoría de los pacientes tratados con este fármaco. Este fármaco daña la función de los canales iónicos y su nivel de expresión. Estimula una excitación desproporcionada, estrés oxidativo y neurogeneración por medio de diversos mecanismos (véase la figura 17):

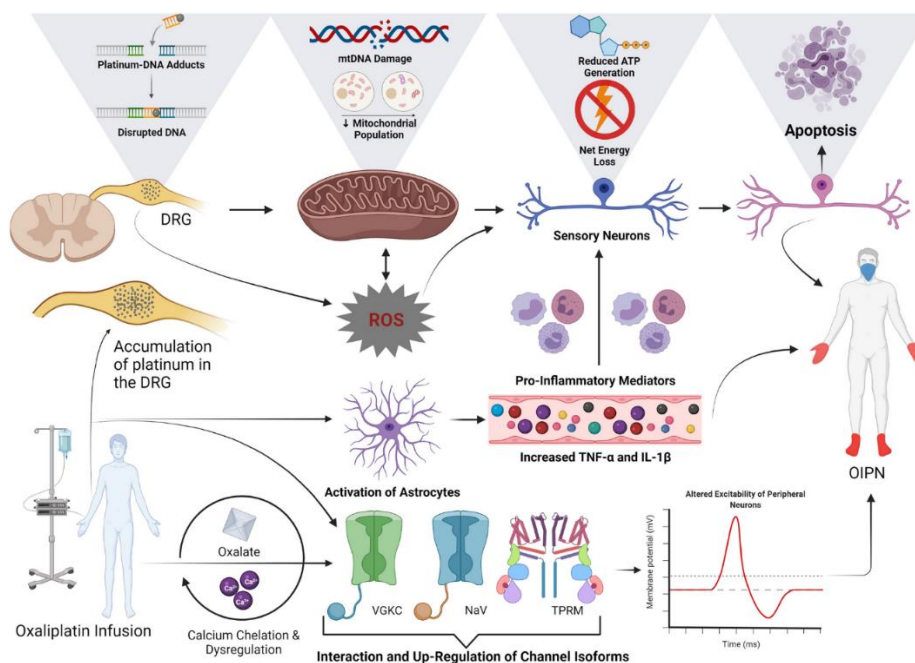


Figura 133. Hipótesis actual del origen de la neuropatía inducida por oxaliplatino (OIPN)

Fuente: Burgess (2021)

Nota: ATP: adenosín trifosfato, Ca^{2+} : calcio, ADN: ácido desoxirribonucleico, DRG: ganglio de la raíz dorsal, NaV: sodio controlado por voltaje, OIPN: neuropatía periférica inducida por oxaliplatino, ADNmt: ADN mitocondrial, ROS: especies reactivas de oxígeno, IL-1B: interleucina 1B, IL-4: interleucina 4, IL-10: interleucina 10, TRPM: potencial receptor transitorio melastatina, TNF- α : factor de necrosis tumoral- α , VGKC: canal de potasio controlado por voltaje

La desregulación de los canales iónicos: la terapia con oxaliplatino afecta las funciones de los canales de iones dependientes de voltaje y los canales iónicos activados por ligando, como la de los canales del potencial receptor transitorio (TRP). Los subtipos responsables del frío, TRP melastatina 8 (TRPM8) y TRP anquirina 1 (TRPA1), igualmente favorecen a la hipersensibilidad al frío estimulada por oxaliplatino.

El oxalato es un agente quelatante del Ca^{+2} dentro de las células; esta quelación de calcio altera los potenciales de la membrana de las neuronas, y consecuentemente, la actividad de los canales iónicos dependientes de voltaje se ve desregularizada por la falta de calcio intracelular (Yamamoto y Egashira, 2021).

Malfuncionamiento mitocondrial y estrés oxidativo: la neuropatía inducida por oxaliplatino se relaciona con artefactos morfológicos mitocondriales, descenso en la producción de ATP y reducción de los niveles de respiración en los complejos mitocondriales I y II. Los agentes de platino y sus metabolitos forman aductos con el ADN mitocondrial (ADNmt), lo que modifica la replicación y la transcripción, disminuyendo la cantidad de mitocondrias del cuerpo de células neuronales (Burgess, 2020).

La acumulación de especies reactivas de oxígeno intracelulares, provocan que la energía de las neuronas disminuya y que la muerte celular aumente. Se ha demostrado que la reducción del estrés oxidativo con fenil N-terc-butilnitrona disminuye la hiperalgesia mecánica inducida por oxaliplatino y la alodinia por frío (Yamamoto y Egashira, 2021). El oxaliplatino también provocó la pérdida del potencial de membrana mitocondrial en las células de Schwann (Imai *et al.*, 2017).

Otro aspecto es la influencia sobre las vías de señalización del calcio y la función de las familias de proteína quinasas (MAPK, proteína quinasas activadas por mitógenos; JNK, quinasa N-terminal c-Jun; PKC, proteína quinasa C; AKT, serina-treonina quinasas), lo que lleva a la apoptosis de las células tumorales.

De acuerdo con Zajączkowska *et al.* (2019). el mecanismo exacto de la neuropatía periférica inducida por quimioterápicos a base de platino aún no está bien establecido; a pesar de ello, se cree que los mecanismos antitumorales son los responsables del efecto neurotóxico, debido a que los agentes antineoplásicos inducen múltiples cambios en la estructura o el funcionamiento de las células neuronales y gliales.

Se considera que los quimioterapéuticos inducen numerosos cambios en las organelas intracelulares, especialmente en las mitocondrias, en los receptores de membrana y en los canales iónicos. Lo anterior está acompañado de variaciones en la homeostasis dentro de la célula, señalización y neurotransmisión, las cuales pueden manifestarse en neuroinflamación, daño del ADN y degeneración axonal (Zajaczkowska *et al.*, 2019).

Síntomas, incidencia y prevalencia: la neurotoxicidad en cualquiera de estos medicamentos, puede agravarse después de la suspensión del fármaco, lo que se conoce como “*coasting*”. La neuropatía inducida por oxaliplatino puede eventualmente mejorar en un subconjunto de pacientes, pero el alivio de los síntomas puede tomar más de un año, y la recuperación suele ser incompleta (Ibrahim y Erlich, 2020).

Los síntomas asociados a la neuropatía periférica inducida por los medicamentos derivados de platino varían de acuerdo con el agente. Por ejemplo, el cisplatino es el más neurotóxico, mientras que el carboplatino induce muy levemente efectos secundarios neurotóxicos a nivel periférico. Asimismo, la sintomatología depende de la vía de administración y de la dosis. Se ha visto que la infusión intrarterial suele tener mayores ventajas y menos efectos adversos que las infusiones intravenosas (Laforgia *et al.*, 2021).

La neuropatía periférica inducida por cisplatino, depende de varios factores, entre ellos el tiempo, la dosis y el paciente. Los síntomas aparecen posteriormente a la primera dosis o luego de 12 ciclos de tratamiento, indistintamente de la edad, el sexo, el tipo de neoplasia, tratamientos previos o concomitantes. En general, se ha identificado que las neuropatías periféricas inducidas por cisplatino aparecen luego de dosis acumuladas mayores a los 350 mg/m²; asimismo, se ha descrito una forma de esta neuropatía periférica crónica en el 5-20% de los pacientes al año finalizada de la terapia (Laforgia *et al.*, 2021).

Los pacientes tratados con carboplatino, desarrollan una neuropatía menos grave encontrada en el 13-42% de los pacientes, en tanto que el oxaliplatino induce una neuropatía aguda y transitoria en el 65-98% de los pacientes en las horas posteriores de cada infusión, en un rango de dosis de 85 a 130 mg/m² y con una duración de hasta 5 a 7 días, con una mayor persistencia de los síntomas en aquellos que reciben 12 ciclos de quimioterapia (Laforgia *et al*, 2021).

La neuropatía periférica inducida por oxaliplatino aguda se manifiesta con parestesias en manos y pies asociadas a exposición al frío, disestesias faringolárgicas, espasmos de mandíbula, fasciculaciones y calambres musculares. La diferencia más significativa, entre la neuropatía causada por el oxaliplatino y la neuropatía causada por cisplatino es, precisamente, la neuropatía inducida por el frío (Gordon-Williams y Farquhar-Smith, 2020).

La gravedad en las primeras fases de exposición se ha relacionado con la forma crónica de neuropatía periférica inducida por oxaliplatino (OIPN), experimentada un año después en el 50-70% de los pacientes, dependiendo de la intensidad de los síntomas evaluados en su presentación clínica aguda (Laforgia, 2021). Se ha informado que la OIPN puede estar presente en el 26-46% de los pacientes en el seguimiento de 12 meses, en el 24% de los pacientes en el seguimiento de 15-18 meses, e inclusive en el 84% de las personas en el seguimiento de 24 meses (Beijers *et al*, 2014).

En un estudio reciente con 436 pacientes de varios centros franceses, se evaluó la prevalencia de la NPIQ, así como sus derivaciones (dolor neuropático, ansiedad, depresión y calidad de vida en sobrevivientes de cáncer durante los cinco años posteriores al final de la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino. Los resultados acerca de la prevalencia de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, fueron del 31,3% (Selvy *et al*, 2020).

Durante el periodo de esos cinco años, no se identificó una mejoría significativa en los pacientes respecto a su NPIQ; en cambio sí se encontró que el 36,5% de los pacientes con NPIQ presentaron dolor neuropático. También este padecimiento se asoció con ansiedad, depresión y deterioro de la calidad de vida. Respecto al tratamiento, en ningún caso el tratamiento incluyó duloxetina (el cual es recomendado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica), y solo el 3,2%, 1,6% y 1,6% fueron tratados con pregabalina, gabapentina y amitriptilina, respectivamente (Selvy *et al.*, 2020).

Taxanos.

Mecanismo antitumoral: los taxanos docetaxel y paclitaxel se utilizan con mucha frecuencia para el tratamiento de cáncer de ovario, mama, pulmón. entre otros (Maloney, 2020). De acuerdo con Barbuti y Chen (2015), el principal mecanismo de los taxanos es la promoción de la apoptosis celular mediante la unión de la tubulina y la inhibición del desmontaje de los microtúbulos, que son necesarios para la segregación de los cromosomas y la división celular. Es por ello que se les conoce como agentes dirigidos a microtúbulos. Estas estructuras son heterodímeros de tubulina, implicados en procesos celulares trascendentales.

La producción de tubulina y el ensamblaje de microtúbulos ocurre durante la fase G2 del ciclo celular (Mukhtar *et al.*, 2014). Según Bates y Eastman (2017), los agentes dirigidos a los microtúbulos se pueden subdividir en agentes estabilizadores de microtúbulos (taxanos) y agentes desestabilizadores (alcaloides de la vinca). Sin embargo, a pesar de que ambos grupos provoquen la apoptosis y tengan un uso muy difundido como anticancerígenos, tienen mecanismos de acción opuestos. Es por ello, que en las células expuestas a taxanos, se interrumpe el ciclo celular, inhibiendo la proliferación (Zhang y Kanakkanthara, 2020).

El paclitaxel, por su parte, es uno de los agentes citotóxicos más eficaces para el tratamiento clínico del cáncer. Li *et al.* (2018) determinaron que el beneficio clínico de este fármaco, con frecuencia está restringido por la toxicidad dependiente de la dosis y la resistencia a los medicamentos. Este medicamento induce la actividad anticancerígena al inhibir la proliferación celular e inducir la apoptosis celular, con deterioro ineludible de las células normales, reacciones graves de hipersensibilidad anafiláctica y neuropatía periférica.

Sin embargo, la dosis baja de paclitaxel detiene el progreso y la metástasis del cáncer a través de sus actividades antiangiogénicas, en lugar de inducir la apoptosis de células tumorales (Li, 2018). El ciclo celular en este caso se detiene en G0/G1 en distintos tumores; por ejemplo, células de carcinoma de colon HT29-4D, células de leucemia promielocítica HL-60 y cáncer de ovario, regulando de forma indirecta la expresión del oncogén c-Myc (Othman *et al.*, 2001).

Mecanismo de la NPIQ: los taxanos actúan sobre los microtúbulos interfiriendo con el ciclo normal de la despolimerización y repolimerización de los microtúbulos, lo que causa un daño en la división celular del cáncer y, por lo tanto, a la apoptosis celular. Esta clase incluye paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel. Han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de próstata (Sazonova, 2021).

De acuerdo con Zajaczkowska (2021) en una revisión sistemática de que los mecanismos de neurotoxicidad de los taxanos son multifactoriales, menciona que dichos procesos incluyen las siguientes vías:

Interrupción de microtúbulos: es su principal mecanismo, aunque también se relaciona con el desarrollo de la NPIQ. La agregación y agrupación de microtúbulos genera modificaciones en la forma y estabilidad celular. También se les atribuye ser agentes causales del daño en el transporte axonal de vesículas sinápticas llenas de componentes celulares básicos, como lípidos, proteínas y canales iónicos.

Disfunción mitocondrial: se produce estrés oxidativo y producción de especies reactivas de oxígeno, debido al daño producido a las mitocondrias neuronales y no neuronales. Radicales tales como hidroxilo, peróxido, superóxido y oxígeno único son algunos ejemplos de estas sustancias. El incremento de los niveles de especies reactivas provoca la activación de los procesos de muerte celular, la interrupción de la estructura celular y la desmielinización.

Estos procesos conllevan al daño en la transmisión de señales y la activación del sistema inmune, y en especial se da un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias. De esta forma, este mecanismo se vuelve aún más dañino para las mitocondrias. En una serie de estudios con paclitaxel, se han comprobado procesos como la hinchazón, la vacuolación y la pérdida de la estructura de las mitocondrias.

Degeneración del axón: efectos adversos del paclitaxel han sido descritos por múltiples autores, como por ejemplo el daño directo de los nervios periféricos, la pérdida de fibras neuronales y la desmielinización. La interrupción de los microtúbulos y, por consiguiente, el transporte axonal dañado de los componentes celulares principales, provocan la degeneración de los segmentos nerviosos distales (degeneración walleriana) y la remodelación de la membrana axonal.

Homeostasis cálcica alterada: en diferentes estudios hechos con paclitaxel, se ha comprobado que la patogénesis de la NPIQ está relacionada estrechamente con la desregulación de la homeostasia del Ca^{2+} intracelular, tanto en células neuronales como en no neuronales. Las mitocondrias y el Retículo Endoplásmico (RE) son depósitos intracelulares de Ca^{2+} . El paclitaxel puede causar la liberación de Ca^{2+} de las mitocondrias; este mecanismo es probable que se dé por la activación del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP), y consecuentemente por una despolarización muy rápida de las mitocondrias. Posiblemente paclitaxel puede estimular la liberación de Ca^{2+} del RE, por medio del receptor 1,4,5-trifosfato (IP3R).

Cambios en la excitabilidad de los nervios periféricos: otro mecanismo que favorece el desarrollo de la NPIQ es el cambio en la expresión y función de los canales activados por voltaje (sodio, NaV; potasio, KV y receptores de potencial transitorio, TRP). Se identificó una reducción de la expresión de los canales de potasio que generan la actividad espontánea de los nociceptores, en el ganglio de la raíz dorsal en un modelo de NPIQ inducido por paclitaxel.

La activación de los canales catiónicos, TRPV1 y TRPA1, agentes importantes de la señalización del dolor, se determinaron en las neuronas de la DRG. Por otro lado, se ha comprobado que la inflamación, la alodinia fría, y la hiperalgesia inducida por paclitaxel, se alivian con antagonistas de TRPA1. El tratamiento con paclitaxel incrementa la cantidad de canales de NaV1.7, que pueden ser responsables del desarrollo de NPIQ.

Procesos inmunes y neuroinflamación: con el fin de investigar el nuevo concepto de la participación de la neuroinflamación en la aparición de la NPIQ inducida por paclitaxel (NPIP), se han llevado a cabo diferentes estudios preclínicos. La mayor parte de las investigaciones abordan el rol de las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en los comportamientos de dolor inducidos por paclitaxel, que se evalúan básicamente a través de pruebas de umbrales mecánicos o térmicos.

El paclitaxel genera un incremento en la elaboración de citocinas proinflamatorias (TNF alfa e IL-1 beta) y un descenso de las citoquinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10). Debido a este proceso, las células inmunes se activan, dando lugar a la neuroinflamación. Se ha observado, en estudios con ratones, que la liberación de citocinas estimula el receptor TLR4 en las células DRG, y el bloqueo de este receptor disminuye los comportamientos de dolor en ratones (Li, 2014).

Síntomas, incidencia y prevalencia: la neuropatía causada por taxanos usualmente se manifiesta como una neuropatía sensorial dominante. La afectación se da principalmente en las fibras sensoriales de diámetro pequeño, con síntomas como entumecimiento, hormigueo y, en algunas ocasiones, dolor punzante o ardiente, propiocepción alterada y disminución de destrezas en especial en manos y pies, lo que se conoce como distribución de guante-calzetín. Aunque menos frecuente, la afectación motora y autonómica también pueden desarrollarse (Zajackowska, 2019).

Los síntomas pueden aparecer días posteriores a la primera dosis, además de que dependen de la misma. Las distintas manifestaciones tienden a mejorar al finalizar el tratamiento. Sin embargo, en algunos pacientes, podrían seguirse presentando hasta de uno a tres años luego del cese de la terapia, y otros pueden padecerla de forma crónica (Eckhoff, Knoop, Jensen y Ewertz, 2015). Respecto a la intensidad de los síntomas, los más agudos se manifiestan con el uso de paclitaxel y los más leves con el docetaxel (Cioroiu y Welmer, 2017).

Otros síntomas incluyen parestesia, dolor neuropático, disestesia inducida por el frío y calambres musculares, que suelen empeorar con el tratamiento y mejoran gradualmente con el cese de la terapia, aunque el 31-44% de los pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel notificaron los síntomas después de hasta seis años de seguimiento. La incidencia de los taxanos se encuentra entre el 11 y el 87% con los porcentajes más altos para el paclitaxel (Zajackowska, 2019). El docetaxel, por lo general, se considera menos neurotóxico que el paclitaxel (Burgess, 2021). La figura 18 resume las actuales hipótesis que se han planteado como posibles mecanismos acerca de la patogénesis de la neuropatía periférica inducida por taxanos (TNPIQ).

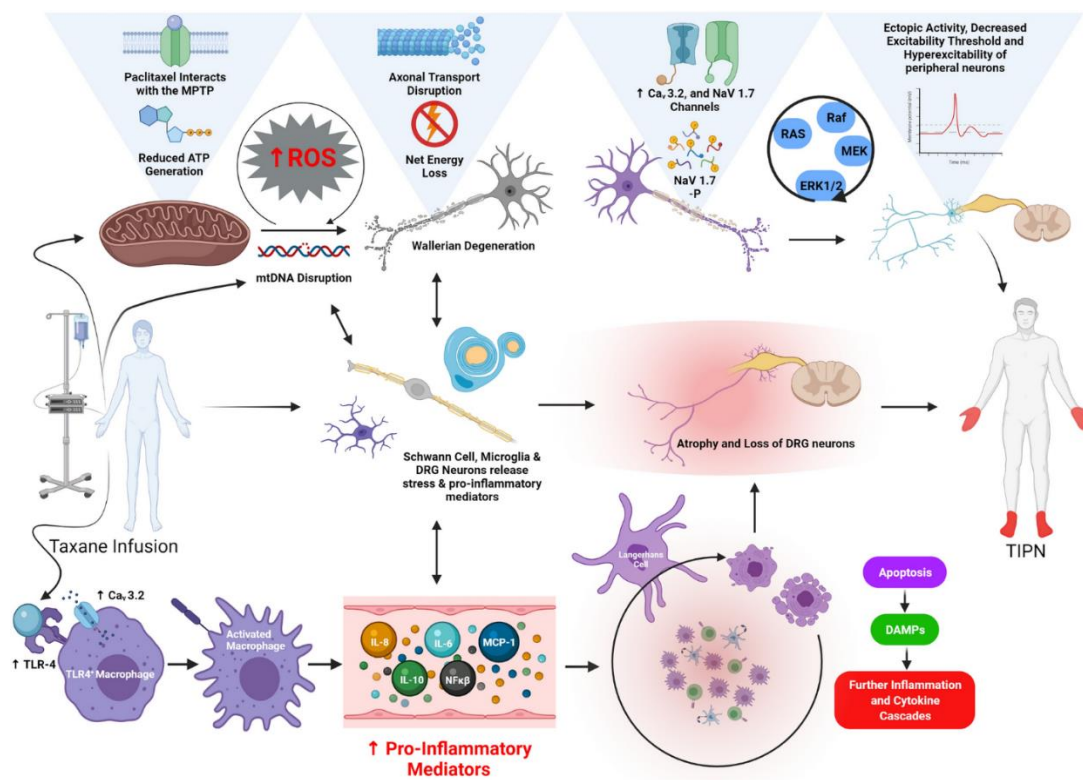


Figura 14. La hipótesis actual para la patogénesis de la neuropatía periférica inducida por taxanos TIPN

Fuente: Burgess. 2021

Nota: ATP: adenosin trifosfato, CaV: canal de calcio de tipo T activado por bajo voltaje, CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, DAMP: patrón molecular asociado al daño, DRG: ganglio de la raíz dorsal, ERK1/2: quinasa regulada por señal extracelular, IB4: glicoproteína de unión a la isolectina B4, IL-6: interleucina 6, IL-8: interleucina 8, IL-10: interleucina 10, NaV: sodio dependiente de voltaje, NF-kB: factor nuclear kappa B, MCP-1: proteína quimioatráctora monocito-1, MEK: proteína quinasa activada por mitógenos, ROS: especies reactivas de oxígeno, TIPN: neuropatía periférica inducida por taxanos, TLR-4: receptor tipo toll 4.

Vinca alcaloides.

Los alcaloides de la vinca son agentes que han mostrado eficacia en los distintos tratamientos de cáncer. Se dividen en naturales (vincristina y vinblastina) y semisintéticos (vindesina y vinorelbina). Tienen un potente efecto supresor de la médula ósea; debido a esto, se emplean con mucha frecuencia en neoplasias hematológicas, particularmente en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica (LLA). Con el pasar de los años, se han incluido a esquemas de quimioterapia en combinación con otros fármacos para linfomas, mieloma, neuro-retinomeduloblastomas, sarcomas, cáncer de hígado, pulmón, cerebro, riñón, testículo y mama (Islam *et al.*, 2019).

Los pacientes que reciben vincristina presentan cierto grado de neuropatía periférica inducida por este agente (abreviada VIPN) a una dosis acumulada mayor a 4mg/m^2 . Esto se debe a que la vincristina es el más neurotóxico de todos los alcaloides de la vinca. No obstante, existe una vincristina liposomal que es más segura y con mayor penetración tisular. También está disponible la vinorelbina, que es menos neurotóxica, ya que por su mecanismo de acción tiene preferencia por los husos mitóticos de las células en división, aunque la NPIQ puede desarrollarse con exposiciones acumulativas aumentadas (Islam *et al.*, 2019).

Mecanismo antitumoral: el mecanismo de acción más importante de la citotoxicidad del alcaloide de la vinca es por medio de la unión a la tubulina para evitar la polimerización y el ensamblaje microtubular. Estos agentes intervienen directamente en el ciclo celular, en particular en la fase M, para interrumpir la división celular. A diferencia de los taxanos, los sitios de unión de los alcaloides de la vinca son diferentes. El efecto sobre el ensamblaje de los microtúbulos de estos antineoplásicos es opuesto a los de los taxanos, pues la desestabilización de los microtúbulos, por los alcaloides de la vinca, también surte efecto contra el cáncer (Ibrahim y Erlich, 2020).

Mecanismo de la NPIQ: Similar a la clase de taxanos, los alcaloides de la vinca actúan específicamente en el microtúbulo durante el ciclo celular, lo que conlleva a la interrupción del ciclo. Pese a que el objetivo son los tumores, los efectos indiferenciados en el sistema nervioso periférico pueden estimular la aparición de reacciones adversas indeseables (Addington, 2016).

Según Ibrahim y Erlich (2020), los alcaloides de la vinca interfieren el citoesqueleto neuronal por medio de su acción sobre la tubulina, lo que conduce a una pérdida de microtúbulos axonales intactos y variaciones en su extensión, distribución y orientación. Como consecuencia se da un daño del transporte neuronal y la degeneración axonal.

En general, este grupo de medicamentos generan cambios en los axones de mayor tamaño y en las neuronas del DRG, lo que produce degeneración walleriana, alteración en el funcionamiento de los canales iónicos e hiperexcitabilidad de las neuronas periféricas. También se inhibe el transporte axonal, que ocasiona una axonopatía distal a través de una inhibición de la polimerización en los microtúbulos. Estos procesos trastornan la excitabilidad de las neuronas periféricas, en tanto que la atracción y activación de las células inmunes por estos agentes, inician la liberación e incremento de citocinas inflamatorias (quimiocinas e interleucinas), lo que deriva en neuroinflamación (Ibrahim y Erlich, 2020).

La vincristina, como se mencionó antes, es el más neurotóxico. Esta se une al sensor de calcio neuronal 1 (NCS1, por sus siglas en inglés), activa la calpaína y degrada las proteínas dentro de la célula, resultando en un mal funcionamiento de las neuronas (Benbow *et al.*, 2012). La vincristina, asimismo, modifica la función de las mitocondrias, alterando la homeostasis del calcio aguas abajo de su enlace con el NCS1, y por medio del efecto en la membrana mitocondrial en el interior de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. Todos los procesos anteriores, producen especies reactivas de oxígeno y limitación de la excitabilidad de las neuronas (Canta, Pozzi y Carozzi, 2015).

Las fibras sensoriales parecen estar mayormente afectadas en etapas más tempranas que las fibras motoras con el uso de vincristina (Ibrahim y Erlich, 2020). En estudios realizados recientemente, se han elaborado modelos de alodinia inducida por vincristina, los cuales probaron que existe una baja en los niveles de endomorfina-2, una amida peptídica con la mayor afinidad y especificidad conocidas por el receptor opioide μ . Este péptido se encuentra fundamentalmente en la médula espinal y al unirse a receptores μ , producen un efecto analgésico. Se plantea que dichas modificaciones pueden conducir a la hipersensibilidad y alodinia observada en los pacientes (Yang, *et al.*, 2014). Por otra parte, este fármaco anticancerígeno, se propaga hacia los nervios craneales, habitualmente al nervio oculomotor (Nazir *et al.*, 2017).

En resumen, los principales mecanismos reconocidos del desarrollo de la NPIQ por alcaloides de la vinca son:

- Cambios en axones grandes y neuronas del ganglio de la raíz dorsal, ocasionando una degeneración walleriana o desestructuración del axón y de su vaina de mielina tras una lesión en la parte proximal del axón o del soma neuronal;
- Actividad alterada de los canales iónicos e hiperexcitabilidad de las neuronas periféricas;
- La inhibición de la polimerización en microtúbulos inhibe el transporte axonal, generando distal;
- Axonopatía y excitabilidad alterada;
- La atracción y activación de las células inmunes inician la liberación de citoquinas proinflamatorias (interleucinas y quimiocinas), induciendo neuroinflamación.

Síntomas, incidencia y prevalencia: los alcaloides de la vinca no pueden atravesar la barrera hematoencefálica de manera sencilla. Sin embargo, logran ejercer su acción sobre el cuerpo de los nervios periféricos, provocando una neuropatía sensorial y motora dependiente de la dosis. Por lo general, el dolor en manos y pies son las manifestaciones clínicas experimentadas por los pacientes tratados con estos antineoplásicos, y suelen aparecer dentro de los primeros meses de la terapia. Otros síntomas son calambres, debilidad muscular, incluso extensores de la muñeca y debilidad dorsiflexora (Laforgia, 2021).

La vincristina puede producir la neuropatía más grave, con síntomas de entumecimiento distal y hormigueo, que comúnmente comienzan aproximadamente 4-5 semanas después del tratamiento. La neuropatía tiende a involucrar tanto las fibras motoras como las sensoriales; las modalidades de fibra pequeña se ven notablemente afectadas. Las fibras autonómicas también se ven afectadas. La debilidad distal puede ocurrir rápidamente y limitar el tratamiento adicional (Zajackwoska, 2019).

Se ha visto que, a largo plazo, la neuropatía inducida por vincristina puede ser reversible con un pronóstico discretamente bueno. El hormigueo, el entumecimiento y el dolor neuropático en extremidades superiores e inferiores suelen ser frecuentes. La neuropatía autónoma se identifica de manera característica por estreñimiento, retención de orina e hipotensión ortostática (Ibrahim y Erlich, 2020).

En algunas ocasiones, luego del cese de la administración del medicamento, los síntomas pueden empeorar y luego mejoran con el tiempo, lo que se conoce con el nombre de “*coasting*”. Cuando se trata de casos leves, es usual esperar una mejoría completa durante un lapso de tiempo variable, ya sean semanas o meses. Por otra parte, si son casos graves se lleva a cabo una resolución incompleta del cuadro durante meses o incluso años (Ibrahim y Erlich, 2020).

De acuerdo con Burgess (2021), la incidencia de neuropatía periférica inducida por vincristina o vinorelbina que conduce a neuropatía sensorial es de aproximadamente el 20%, con daño motor en el 17,5% de los pacientes adultos. En la VIPN, la neuropatía más común es la neuropatía sensorial dependiente de la longitud, daño motor importante y alteración circunstancial de pares craneales. El 91% de los pacientes advirtieron síntomas continuos posterior a la terminación del tratamiento, y existe evidencia de pérdidas sensoriales y motores distales a largo plazo en los supervivientes de cáncer tratados con vincristina.

Inhibidores de proteasoma: Bortezomib.

El bortezomib es un ácido dipeptidil borónico que inhibe selectivamente la vía del proteasoma de ubiquitina, desempeña un papel en la degradación de muchas proteínas intracelulares. Se utiliza habitualmente como fármaco anticanceroso de primera línea en el tratamiento del mieloma múltiple (MM), y de forma más reciente, como tratamiento para el linfoma de células del manto. (Robak y Robak, 2016).

Mecanismo antitumoral: Bortezomib es el primer inhibidor selectivo y reversible del proteasoma 26S, con acción antiproliferativa y contra el cáncer. Las proteasomas son enzimas encontradas en todas las células, y desempeñan una función importante en la función y el crecimiento celular. Su actividad anticancerígena la realiza mediante la inhibición de los componentes de la vía del factor nuclear- κ B asociados con la proliferación celular, la apoptosis y la angiogénesis (Xie, Chen, Chen, y Pan, 2017).

Mecanismo de la NPIQ: se ha confirmado que la inducción de la lesión oxidativa dentro de las mitocondrias y el retículo endoplásmico ejerce un papel transcendental en el proceso de toxicidad neuronal periférica, ya que bortezomib puede activar la vía apoptótica intrínseca mitocondrial. (Fumagalli, Monza, Cavaletti, Rigolio, y Meregalli, 2021).

Asimismo, bortezomib inhibe una serina proteasa dependiente de ATP en las mitocondrias: HtrA2/Omi. Las células nerviosas están protegidas por HtrA2, una proteasa en las mitocondrias inducible por estrés de muerte celular, y su inhibición en apariencia puede ser el origen de la neuropatía en el mieloma múltiple (Ibrahim y Erlich, 2020).

El bortezomib es capaz de aumentar el metabolismo de los esfingolípidos dentro de los astrocitos, incrementándose a su vez los niveles de ceramida, fosfato de esfingosina-1 (S1P) y dihidroesfingosina-1-fosfato, que poseen potentes funciones inflamatorias y nociceptivas. Este mecanismo se ha planteado para tratar de explicar la neuropatía periférica inducida por bortezomib (Stockstill *et al.*, 2018).

El dolor neuropático inducido por bortezomib, se produce debido a un aumento en la liberación de glutamato presináptico a nivel de la asta dorsal de la médula espinal. Este fármaco se engancha al S1P libre, a través de las vías de señalización del receptor S1P-1, contribuyendo al dolor neuropático (Stockstill *et al.*, 2018).

El bortezomib puede incrementar el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina- 1β , en la periferia. Estos tienen un rol significativo en el metabolismo de los esfingolípidos, Cabe resaltar que las alteraciones en el metabolismo de los esfingolípidos a menudo se asocian con la degeneración neuronal y el dolor. Al igual que los taxanos o las sales de platino, la función mitocondrial se encuentra alterada, debido a la formación de especies reactivas de oxígeno (Laforgia, 2021).

La vía apoptótica es activada gracias al mecanismo de acción citotóxico del bortezomib. Esta vía está basada en mitocondrias. Incluso, desregula la homeostasis de Ca^{+2} mediada por mitocondrias, causa cromatólisis de neuronas del ganglio de la raíz dorsal, sucesiva de cúmulos yuxtannucleares de densidad electrónica, depósitos de material eosinofílico en el citoplasma, y en los eurofilamentos. Se han descrito algunos polimorfismos de un solo nucleótido y otras enfermedades clínicas para dilucidar la gravedad y la neuropatía por bortezomib de inicio tardío versus temprano, lo que comprueba el papel probable de factores genéticos preexistentes (Laforgia, 2021).

Además, un microarray de expresión génica utilizando células de Schwann tratadas con bortezomib mostró un aumento sustancial en las proteínas de estrés ER acompañado de desregulación de las expresiones del gen de la mielina y aumento de la secreción de quimioatrayentes de macrófagos (Fumagalli, *et al.*, 2021).

Síntomas, incidencia y prevalencia:

El dolor neuropático asociado con bortezomib es comúnmente muy debilitante, que implica dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia en las extremidades distales (Fumagalli, *et al.*, 2021). En pacientes bajo tratamiento con bortezomib, usualmente se desarrolla una neuropatía sensorial grave y dolorosa (Addington, 2016). Produce neurotoxicidad en hasta el 80,5% de los pacientes, y hasta el 33% experimenta neuropatía periférica grave (Li, *et al.*, 2021)

La neuropatía periférica inducida por bortezomib (BIPN) es una neuropatía sensitivomotora axonal distal, simétrica y dependiente de la longitud caracterizada por pérdida sensorial leve a moderada, dolor neuropático leve a severo y debilidad motora leve de las extremidades inferiores distales. Los ensayos de fase II han identificado una incidencia de BIPN del 31-37%, con neuropatía de grado ≥ 2 presente en el 28% de los participantes. A pesar de que ixazomib y carfilzomib muestran una incidencia más baja de NPIQ, se necesita un tratamiento a largo plazo añadiendo otros quimioterapéuticos, con el fin de conservar la remisión (Burgess, 2021).

Inmunomoduladores: Talidomida.

La talidomida salió al mercado por primera vez a finales de los cincuenta como sedante, y se utilizó en el tratamiento de las náuseas durante el embarazo. Al poco tiempo de un uso extendido en Japón, Australia y Europa, cerca de 10 000 niños nacieron con focomelia. Debido a esto, en 1961 la talidomida quedó prohibida en la mayor parte de los países (Misawa, *et al.*, 2016).

Además de las anomalías en la reducción de las extremidades, otros efectos atribuidos posteriormente a la talidomida incluyeron cardiopatías congénitas, malformaciones del oído interno y externo y anomalías oculares. La tragedia de la talidomida se evitó en los Estados Unidos, debido a que la Dra. Frances Kelsey, de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, suspendió su aprobación (Vargesson, 2019).

La decisión de la Dra. Kelsey de obtener la aprobación de la talidomida no se debió a los defectos de nacimiento, que aún no se habían atribuido a la talidomida, sino a su preocupación por la neuropatía periférica (a veces irreversible) en la paciente embarazada y los efectos potenciales que podría tener un fármaco biológicamente activo (Misawa, *et al.*, 2016).

Mecanismo de acción antitumoral: la talidomida es un derivado del ácido glutámico y un agente inmunomodulador aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del mieloma múltiple (Zajęzkowska, 2020). El mecanismo de acción de la talidomida ha sido investigado extensamente durante más de 50 años, así como también se han propuesto muchas hipótesis y a pesar de ello actualmente no está esclarecido completamente (Fernández, *et al.*, 2018).

La talidomida muestra propiedades terapéuticas antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. Existen varios mecanismos responsables de dichos efectos. Se ha observado que la talidomida inhibe la inducción de la formación de nuevos vasos sanguíneos al inhibir los efectos de dos moléculas fundamentales para la angiogénesis: el factor de crecimiento de fibroblastos 2 y el factor de crecimiento endotelial vascular (Fargolia, 2020).

Los datos de estudios *in vitro* y pruebas clínicas sugieren que los efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y anti-neoplásicos de talidomida pueden estar relacionados con la supresión de la producción excesiva del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la regulación negativa de la expresión de determinadas moléculas de adhesión intercelular, involucradas en la migración de leucocitos y en la actividad anti-angiogénica (Kerckhove, 2018).

Existen investigaciones nuevas sobre la talidomida describen que este fármaco podría modular otras vías de señalización como NF- κ B, que están implicadas en la supervivencia de diversos tipos de cáncer. El factor de transcripción NF- κ B está desregulado y se ha verificado ser un actor crítico en la supervivencia celular en leucemias (LLC y LLA), linfomas y neoplasias mieloides malignas (LMAy LMC). Por lo tanto, la talidomida tiene una gran promesa para una mayor exploración de su uso en otras neoplasias hematológicas malignas (Kale, *et al.*, 2021).

Por otro lado, también en otros estudios se identificó el cereblon (CRBN). Esta proteína funciona como un receptor de sustrato único de cullin-RING ligasa 4 (CRL4). Diversos ligandos, entre ellos la talidomida, se unen a CRBN y modifican la especificidad del sustrato dependiendo de la forma del compuesto, obteniéndose muchos efectos benéficos y teratogenicidad (Asatsuma-Okumura, Ito, y Handa, 2019).

Además, en el año 2016, se publicó un estudio en el que se evaluó la seguridad y eficacia de la talidomida para el tratamiento del síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos (por sus siglas en inglés POEMS). Esta enfermedad es una causa rara de neuropatía desmielinizante afectando a varios órganos, que se caracteriza por discrasia de células plasmáticas y sobreproducción de VEGF. La talidomida suprime el VEGF y la proliferación de células plasmáticas. En dicha investigación se observó que la talidomida reduce las concentraciones en sangre de VEGF. Por esto, se constituye una alternativa para los pacientes con síndrome de POEMS que no son elegibles para un trasplante de células madre (Misawa, 2016).

Mecanismo de la NPIQ: si bien la talidomida y el bortezomib constituyen avances sustanciales en el abordaje del mieloma múltiple, lastimosamente de la misma forma se acompañan de un incremento en la aparición de efectos secundarios ligados a la terapia. En particular, provocan frecuentemente una NPIQ limitante de la dosis (Kerckhove, *et al.*, 2018).

El mecanismo anticancerígeno de los fármacos inmunomoduladores, aunque es poco conocido, se ha expuesto que el bloqueo de la producción del factor de necrosis tumoral alfa y de la activación del factor nuclear kappa B, da lugar a la desregulación de las neurotrofinas con sus receptores, lo que activa la apoptosis neuronal (Kerckhove, *et al.*, 2018).

También se ha relacionado su mecanismo antiangiogénico con la aparición de la NPIQ. La inhibición del factor de crecimiento básico de fibroblastos y del factor de crecimiento endotelial vascular causa isquemia secundaria e hipoxia a las fibras nerviosas. Finalmente, produce daño irreversible a las neuronas sensoriales (Zajackowska, 2019).

Síntomas, incidencia y prevalencia: los síntomas asociados a la neuropatía periférica inducida por la talidomida, afecta a las fibras pequeñas y grandes asociadas con hormigueo, entumecimiento de miembros inferiores. Parece que también existe una leve alteración motora, en los casos más graves. Generalmente, se presentan manifestaciones autónomas, como trastornos gastrointestinales y cardiovasculares (Laforgia, 2021).

Se ha comprobado, por medio observaciones clínicas, que la talidomida puede tener una función dual en individuos a quienes se les administra una combinación con bortezomib, en tanto que, es neurotóxica cuando la reciben de forma única (Kerckhove, 2018). Debido a la teratogenicidad y a la neuropatía sensorial causada por la talidomida en 1961, esta fue retirada del mercado en la mayoría de los países.

Algunas décadas más tarde se volvió a utilizar como agente antiangiogénico, antiinflamatorio y antineoplásico. La incidencia de la neuropatía sensorial se encuentra entre el 25-75% de los pacientes, con una prevalencia y gravedad dependientes de la dosis, en particular en pacientes de edad avanzada con neuropatía preexistente, responsable de una duración limitada del tratamiento (Laforgia, 2017).

La predisposición genética resulta ser un riesgo mayor que la dosis acumulada y el período que dura el tratamiento con talidomida (Ibrahim y Erlich, 2020), aunque otros autores mencionan que la dosis no es tan influyente para el desarrollo de la enfermedad, como en la mayoría de los antineoplásicos (Cioroiu y Weimer, 2017).

El resumen de las quimioterapias que inducen a las neuropatías periféricas, utilizados en la CCSS se encuentra en las tablas 10 y 11, según se describen en la literatura.

Tabla 7. Quimioterapias asociadas con neuropatías periféricas

Tipo	Clase	Dosis umbral	Neuropatía Sensorial	Neuropatía Motora	Neuropatía Autonómica
Paclitaxel	Taxano	> 300 mg / m ²	Neuropatía predominantemente sensorial.	En dosis más altas, mialgia y miopatía.	Raro
Docetaxel	Taxano	> 100 mg / m ²	Neuropatía predominantemente sensorial.	En dosis más altas, mialgia y miopatía.	Raro
Oxaliplatino	Platino	> 550 mg / m ²	Síntomas sensoriales agudos y neuropatía sensorial crónica.	Calambres agudos y fasciculaciones.	Raro
Cisplatino	Platino	> 350 mg / m ²	Neuropatía predominantemente sensorial.	Raro.	Raro
Vincristina	Alcaloide de la vinca	> 2-6 mg / m ²	Neuropatía sensorial.	Calambres musculares y debilidad distal leve.	sí
Talidomida	Agente inmunomodulador / antiangiogénico.	> 20 g	Neuropatía sensorial.	Calambres y debilidad distal leve.	Raro
Bortezomib	Inhibidor del proteasoma.	> 16 mg / m ²	Neuropatía sensorial dolorosa de fibras pequeñas.	Raro	sí

Fuente: Park (2013)

Tabla 8. Agentes antineoplásicos: clasificación según su mecanismo de acción

Clase de medicamentos	Mecanismo de acción	Aplicación en Oncología	Mecanismo NPIQ Inicio	Prevalencia de NPIQ	Factores de riesgo
Sales de platino (oxaliplatino y cisplatino)	Efecto antimetabólico debido a la alquilación del ADN N7 Guanina.	Colon, páncreas, gástrico, pulmonar, ovárico,	Neuroinmunidad, inflamación (NO, IL-1, TNF α , COX2), producción de ROS, remodelación del canal iónico, señalización de Ca $^{++}$, disfunción mitocondrial, activación de la proteasa, alteración de las células endoteliales cerebrales.	Motor agudo/crónico, sensorial.	Alteraciones genéticas en GSTP1, GSTM1, glutatión-S-transferasa, canales de Na $^{+}$ voltaje, neuropatía preexistente.
Taxanos (paclitaxel docetaxel)	Efecto antimetabólico debido a la unión a la tubulina (estabilizador de microtúbulos).	Cáncer de mama, ovario, útero, cáncer gástrico, NSCLC, sarcomas,	Deterioro de microtúbulos, pérdida de la función de transporte de axones, neuroinmunidad, inflamación (NO, IL-1, TNF α , COX2), producción de ROS, remodelación del canal iónico, señalización de Ca $^{++}$, disfunción mitocondrial.	Sensorial crónica.	Predisposición genética, edad avanzada, fumado, neuropatía preexistente diabetes, autoinmunidad.
Alcaloides de la Vinca (vincristina, vinblastina)	Efecto antimetabólico debido a la unión a la tubulina (previniendo la polimerización de microtúbulos).	Linfomas, cáncer de mama.	Deterioro de los microtúbulos, pérdida de la función de transporte de axones, alteración de los canales iónicos, neuroinflamación.	Sensorial aguda motora y autonómica.	Mutación del gen ERG2, polimorfismo en el gen CEP72, diabeto, fumado, disminución del nivel sérico de ácido fólico y vitamina B12, neuropatía preexistente, aclaramiento de creatinina bajo
Bortezomib	Inhibidor del proteasoma 26S.	Mieloma múltiple, linfomas.	Aumento del metabolismo esfingolípido en astrocitos, inflamación (TNF α , IL-1), daño mitocondrial, producción de ROS, alteración en la señalización de Ca $^{++}$	Sensorial crónica.	Alteraciones de los genes SPT, PKNOX1 y CBS, bajos niveles de vitamina D, inhibición de NF κ B.
Talidomida	Efecto inmunomodulador.	Mieloma múltiple.	Producción de ROS.	Agudo/crónico; motor y autonómica.	Edad avanzada, neuropatía preexistente, alteración del grupo génico ADME, SNP.

Fuente: Adaptada de Laforgia, *et al.* (2021).

Situación actual de los agentes quimioterapéuticos en Costa Rica

Los resultados obtenidos luego de solicitar información a la Dirección de Farmacoepidemiología de la C.C.S.S., corresponden a una lista de los medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores más utilizados por el sistema de salud público costarricense y su consumo durante los años 2019, 2020 y parte del 2021. En la figura 19 se representan los datos que se extrajeron de la lista provista por la C.C.S.S. respecto a los fármacos anteriormente señalados.

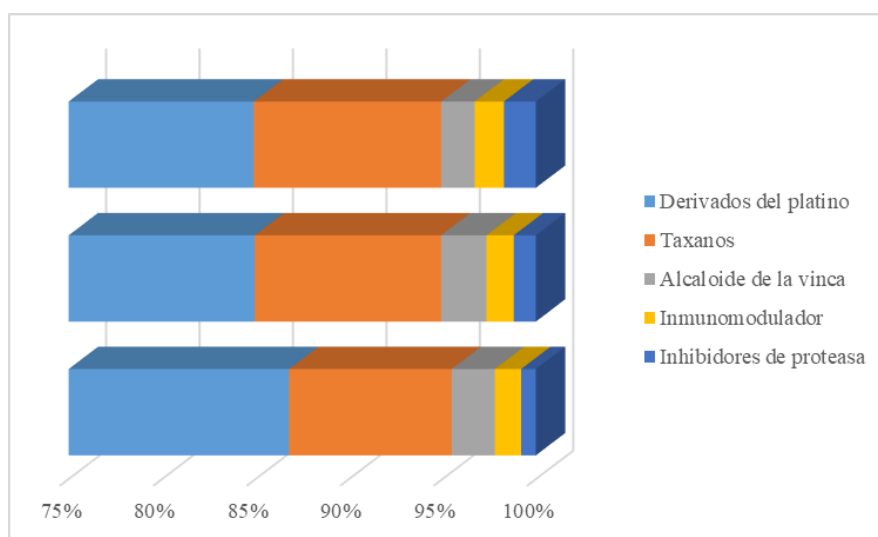


Figura 15. Consumo de medicamentos que causan neuropatía inducida por quimioterapia en hospitales de la CCSS

Fuente: Elaboración propia (2021)

Los medicamentos más utilizados en las distintas redes de atención del cáncer del país, sin duda son en orden descendente: los derivados del platino, seguido de los taxanos, alcaloides de la vinca, talidomida y bortezomib. En particular, los agentes más neurotóxicos son los fármacos a base de platino, taxanos y talidomida; otros fármacos menos neurotóxicos, pero igualmente de uso frecuente, son los bortezomib y alcaloides de la vinca (Zajęzowska,2019). En este trabajo se analizarán los dos grupos principales de agentes neurotóxicos más utilizados en el sistema de salud público costarricense: derivados de platino y taxanos.

Por otro lado, en la figura 20, se observan los porcentajes que corresponden únicamente al grupo de los derivados del platino, siendo de los más neurotóxicos. De acuerdo con Li, Mizrahi, Goldstein, Kiernan y Park (2021), la incidencia de neuropatía periférica inducida por platinos es del 84.5%. Para el caso especial del oxaliplatino (el más neurotóxico) es del 94%, y el cisplatino del 55%. Para el caso del carboplatino, el de menor toxicidad, es de alrededor del 13-42% (Laforgia, 2021).

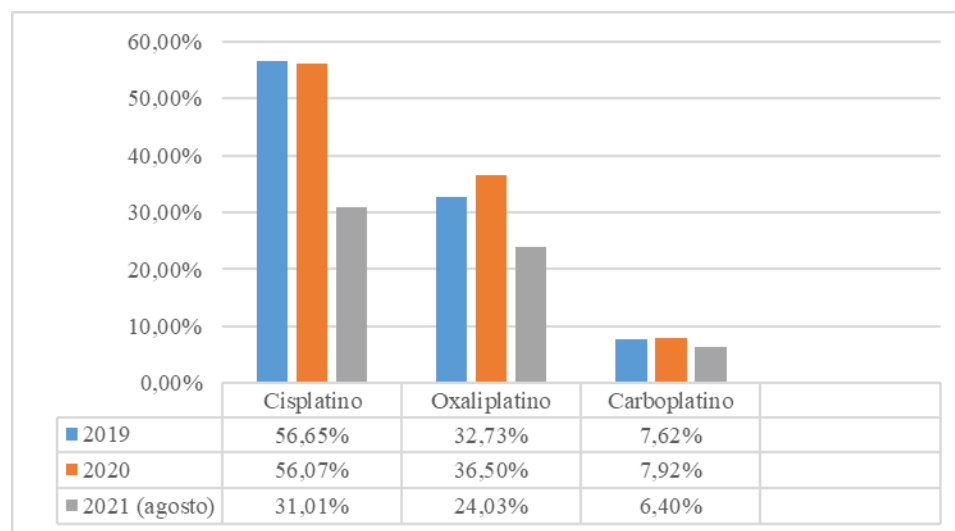


Figura 16. Consumo anual de derivados de platino en hospitales de la CCSS, 2019, 2020 y 2021 (a agosto).

Fuente: Elaboración propia (2021)

Adicionalmente, el uso de estos medicamentos se puede vincular a los datos de incidencia de cáncer en Costa Rica, tal y como se aprecia en las tablas 12 y 13. Entonces, el cisplatino y el carboplatino se utilizan en cáncer de pulmón, testicular, ovario, útero y vejiga; mientras que el oxaliplatino es para cáncer colorrectal, esófago, estómago, hígado y páncreas. Existe una alta probabilidad que sean estos pacientes los que desarrollen una NPIQ.

Cabe resaltar de la tabla 12, que, dentro de los cánceres con más incidencia para el caso de las mujeres, existen tres tipos de cáncer que se tratan con derivados de platino, según la literatura. En concreto con oxaliplatino (el más neurotóxico): estos son estómago y colon. Y con cisplatino o carboplatino el de ovario. Según el Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica, (2014), se puede administrar en el caso de cáncer de estómago una combinación de 5Fluorouracilo con cisplatino, y también se consideran a los taxanos como opción farmacológica de quimioterapia.

El cáncer de colon está bajo esquemas que usan FOLFOX 4 y FOLFOX 7 (oxaliplatino). Por su parte, en la Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de mama (2012) son opciones de tratamiento para cáncer de mama: paclitaxel, docetaxel, carboplatino y cisplatino. Por consiguiente, es de esperar que estos grupos de pacientes representen un porcentaje alto, quienes estarían en riesgo de desarrollar la neuropatía por derivados del platino.

Tabla 9. *Incidencia de tumores más frecuentes en la población femenina según localización anatómica y grupo de edad en Costa Rica, 2013.*

LOCALIZACION	GRUPOS DE EDAD																
	TOTAL	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
TOTAL	5901	23	12	32	47	115	195	262	354	378	536	615	602	596	586	475	1073
PIEL	1278	0	0	1	2	5	11	10	26	43	73	85	113	154	156	149	450
MAMA	1195	0	0	0	0	0	11	23	53	94	157	187	168	144	123	95	140
CUELLO UTERINO	749	0	0	1	10	34	87	131	135	90	78	63	33	30	20	11	26
GLANDULA TIROIDES	581	0	0	3	9	30	41	47	56	56	83	80	67	51	31	10	17
ESTOMAGO	295	0	0	0	1	3	1	4	15	8	22	35	23	35	36	29	83
COLON	286	0	0	0	0	2	3	6	11	12	21	20	25	23	35	36	92
CUERPO UTERINO	205	0	0	0	1	1	1	3	7	12	16	22	37	34	29	16	26
GANGLIOS LINFATICOS	164	0	0	5	6	10	13	6	7	7	14	19	19	8	13	18	19
SISTEMAS HEMAT. Y RET.	140	10	7	4	4	5	4	6	3	4	5	11	17	13	20	8	19
OVARIO	123	0	0	2	2	7	3	4	11	9	8	13	10	14	13	11	16
OTROS	885	13	5	16	12	18	20	22	30	43	59	80	90	90	110	92	185

Fuente: M. Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad Seguimiento Indicadores de Salud, Registro Nacional de Tumores (2021)

Según el Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica (2014), se puede administrar en el caso de cáncer de estómago una combinación de 5Fluorouracilo con cisplatino, y también se consideran a los taxanos como opción farmacológica de quimioterapia. Para el cáncer de colon se usan esquemas FOLFOX 4 y FOLFOX 7 (oxaliplatino). Por su parte, en la Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de mama (2012) son opciones de tratamiento para cáncer de mama paclitaxel, docetaxel, carboplatino y cisplatino. Por esto, es de esperar que estos grupos de pacientes representen un porcentaje alto, quienes estarían en riesgo de desarrollar la neuropatía por derivados del platino.

Asimismo, sucedería en el caso de los hombres. Como se aprecia en la tabla 13, los tumores de más incidencia que se tratan con derivados del platino según la literatura son (en orden descendente): estómago, colon (oxaliplatino), pulmón, vejiga, recto, testicular (carboplatino y cisplatino). De la misma forma que con el grupo femenino, los tumores más incidentes se tratan con oxaliplatino.

Tabla 10. Incidencia de tumores más frecuentes en la población masculina según localización anatómica y grupo de edad en Costa Rica, 2013

LOCALIZACION	GRUPOS DE EDAD																
	TOTAL	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
TOTAL	4677	42	30	21	41	46	93	99	93	138	230	335	468	561	667	568	1245
PIEL	1238	0	0	0	0	1	17	15	22	26	66	80	97	139	171	163	441
GLANDULA PROSTATICA	960	0	0	0	0	0	0	0	0	10	17	53	103	156	221	163	237
ESTOMAGO	444	0	0	0	1	0	3	1	7	14	15	41	53	62	54	46	147
COLON	198	0	0	0	0	1	2	7	1	7	8	17	25	26	27	25	52
GANGLIOS LINFATICOS	189	1	3	3	5	6	11	11	6	13	15	12	23	22	15	18	25
SISTEMAS HEMATOP. Y RET.	182	25	16	7	8	6	6	5	5	6	8	6	14	15	12	10	33
BRONQUIOS Y PULMON	146	0	0	0	0	1	0	0	1	1	11	8	15	18	25	23	43
VEJIGA URINARIA	134	0	0	0	0	1	1	1	1	2	8	10	9	9	18	20	54
RECTO	104	0	0	0	0	0	2	2	4	1	3	11	21	12	11	10	27
TIROIDES	101	0	0	0	1	4	7	8	5	13	15	19	9	4	8	5	3
TESTICULOS	92	1	0	0	7	17	21	18	8	7	11	0	0	0	0	1	1
OTROS	889	15	11	11	19	9	23	31	33	38	53	78	99	98	105	84	182

Fuente: M. Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad Seguimiento Indicadores de Salud, Registro Nacional de Tumores. (2021)

Respecto a lo que señala el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica (MNTC), para neoplasias de pulmón (células no pequeñas), la quimioterapia de primera línea será un esquema basado en dupletas (taxanos-gemzar-vinorelbine) con cisplatino o carboplatino. Por su parte, en el cáncer de vejiga, se aplican combinaciones de dos y tres medicamentos de cisplatino o carboplatino, taxanos y gemcitabina. Se prefiere usar combinaciones de Gemcitabina + carboplatino o taxanos en aquellos pacientes de alto riesgo de morbilidad.

Por último, de acuerdo con ese mismo manual, el cáncer de recto sigue un régimen XELOX, el cual contiene los medicamentos capecitabina (Xeloda) y oxaliplatino. Cuando se trata de cáncer testicular, las recomendaciones apuntan a que se administre el esquema VIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) en algunos casos específicos.

En cuanto a la prevalencia de la NPIQ, dado que es dependiente del agente, se reportan tasas que oscilan del 19%-85%. La más alta es para los medicamentos a base de platino 70 -100%, taxanos 11-87%, talidomida y sus análogos 20-60%. Estudios actuales sitúan la prevalencia de NPIQ cerca del 68,1% cuando se evalúa en el primer mes posterior a la quimioterapia, el 60,0% a los tres meses y el 30,0% a los seis meses y después de seis meses (Zajączkowska *et al.*, 2019).

Un segundo grupo de quimioterapéuticos son los taxanos (paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel); este último no forma parte de la lista de los 100 medicamentos de la CCSS). Actualmente son tratamientos de primera línea en cáncer de mama, ovario, pulmón y vejiga, próstata y otros tumores sólidos. Todos ellos son tumores con una alta incidencia en Costa Rica, de acuerdo con los datos estadísticos de la tabla 13.

Finalmente, en la figura 21, se puede visualizar el consumo por año de los taxanos, los cuales se aplican en centros médicos como terapia anti cancerígena. Mientras que el uso del paclitaxel ha venido en descenso, el del docetaxel va incrementándose. Según el MNTC, paclitaxel y docetaxel se usan solos o combinados para ciertos tipos de cáncer: mama, estómago, unión gastroesofágica, pulmón de células no pequeñas, próstata y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

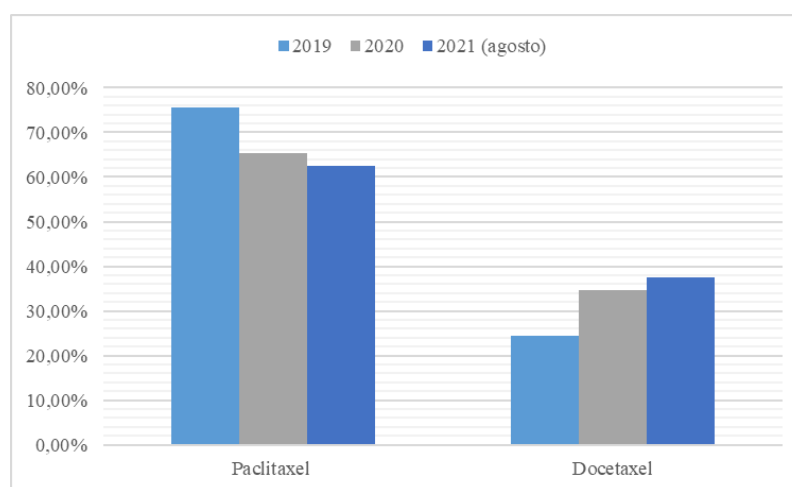


Figura 17. Derivados de platino de mayor consumo por año, en hospitales de la CCSS, 2019, 2020 y 2021 (a agosto)

Fuente: Elaboración propia (2021)

Tabla 11. Medicamentos antineoplásicos que causan neuropatía periférica inducida por quimioterapéuticos, utilizados en la CCSS y su consumo durante el periodo 2019-agosto de 2021

Posición	Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)	Grupo Farmacológico
2	110413300	Cisplatino 10 mg. Polvo liofilizado para inyección. Inyectable. Frasco ampolla o cisplatino 10 mg. Solución estéril. Inyectable. Frasco ampolla con 10 mL (1 mg/mL) o frasco ampolla con 20 mL (0.5 mg/mL)	Frasco Ampolla	38 063,30	37 673,00	20 834,30	Derivado del platino
4	110414353	Oxaliplatino 50 mg Polvo liofilizado para solución para infusión. Inyectable. Frasco ampolla u oxaliplatino 50 mg (5 mg/mL). Concentrado para solución para infusión. Inyectable. Frasco ampolla con 10 mL.	Frasco Ampolla	21 994,00	24 526,00	16 146,00	Derivado del platino
9	110414840	Vincristina sulfato 1 mg/mL. Solución estéril. Inyectable. Frasco ampolla con 1 mL o Vincristina sulfato 1 mg. Polvo en forma liofilizada para inyección. Frasco ampolla. Con o sin diluyente adjunto	Frasco Ampolla	10 602,88	10 160,60	7 012,20	Alcaloide de la vinca
10	110414395	Paclitaxel 6 mg/mL. Solución para inyección. Concentrado para infusión intravenosa. Inyectable. Frasco ampolla con 50 mL	Frasco Ampolla	10 492,00	9 720,00	5 682,00	Alcaloide de la vinca
28	110414160	Docetaxel anhidro 80 mg/4mL (como docetaxel trihidratado). Solución concentrada para inyección. Frasco ampolla con 4 mL	Frasco Ampolla	2 058,00	3 050,00	1 980,00	Taxano
29	110413390	Carboplatino 450 mg. Liofilizado para inyección. Frasco ampolla con o sin diluyente o Carboplatino 10 mg/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla con 45 mL.	Frasco Ampolla	2 739,00	2 963,50	1 950,00	Derivado del platino
30	110413395	Carboplatino 150 mg. Liofilizado para inyección. Frasco ampolla con o sin diluyente adjunto o Carboplatino 10 mg/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla con 15 mL	Frasco Ampolla	2 379,51	2 581,80	1 560,00	Derivado del platino

Posición	Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)	Grupo Farmacológico
34	110414155	Docetaxel anhidro 20 mg/mL (como docetaxel trihidratado). Solución concentrada para inyección. Frasco ampolla con 1 mL	Ciento	1 316,00	2 110,00	1 419,00	Taxano
36	110414837	Vinblastina sulfato 10 mg. Inyectable. Frasco ampolla de 10 mL a 14 mL con 10 mg del polvo liofilizado para inyección o Vinblastina sulfato 1 mg/mL. Solución estéril para inyección. Frasco ampolla con 10 mL.	Frasco	1 733,00	1 935,75	853,00	Alcaloide de la vinca
43	110411619	Talidomida 50 mg. Cápsulas ó Talidomida 100 mg. Tabletas		1 056,62	1 162,18	748,31	Inmunomodulador
47	111410057	Bortezomib 3.5 Mg, Frasco Polvo Liofilizado.	Frasco Ampolla	594,00	945,00	815,00	Inhibidor de proteasoma

Fuente: Jefatura del Área de Farmacoeconomía, CCSS.

Análisis de Brechas

Estado Actual.

No se conocen tratamientos efectivos para la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Asimismo, se sugieren pocos fármacos para el tratamiento de neuropatías existentes porque los mecanismos de la NPIQ aún no están del todo claros. (Yamamoto y Egashira, 2021). Es por eso que la neuropatía periférica representa un desafío importante en la terapia del cáncer. Se ha documentado que hasta un 60 % de los pacientes que reciben este tipo de tratamiento desarrollan neuropatía periférica (Klein, y Lehmann, 2021) y tienen un alto riesgo de cronicidad de aproximadamente el 30-40% (Maihöfner, Diel, Tesch, Quandt y Baron, 2021).

Estado Futuro Deseable.

La disponibilidad de terapias neuroprotectoras que detengan en gran parte el daño anatómico nervioso ocasionado por la quimioterapia. Pacientes que tengan un tratamiento exitoso contra el cáncer y que les permita disminuir los efectos secundarios a la terapia antineoplásica con un aumento en su calidad de vida.

Diferencia entre el estado actual y el deseable.

Las opciones de tratamiento farmacológico sistémico para el dolor neuropático incluyen agentes antiepilépticos, antidepresivos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), y antidepresivos tricíclicos, así como opioides. Sin embargo, en las guías existentes, solo la duloxetina se recomienda como terapia de la NPIQ, basándose en pruebas médicas de modesta eficacia. Para todas las demás opciones de tratamiento sistémico, la evidencia clínica en la NPIQ, aún no es concluyente. (Maihöfner, *et al.*, 2021). En la tabla 12 se puede observar las diferentes terapias utilizadas en la NPIQ actualmente.

Brecha.

Los mecanismos fisiopatológicos de los agentes quimioterapéuticos producen una neurotoxicidad inherente a su acción antineoplásica.

Los consorcios ACTION y CONCEPT desarrollaron recomendaciones para estudios de prevención de la NPIQ (por sus siglas en inglés, Analgésicos, anestésicos y adicciones, traducciones, innovaciones, oportunidades y redes de ensayos clínicos; y Criterios de valoración clínicos y procedimientos para ensayos de neuropatía periférica, respectivamente). Algunas de estas sugerencias, respaldan un enfoque de descubrimiento de tratamiento impulsado por el patomecanismo para NPIQ (Burgess *et al.*, 2020).

Brecha por conocimiento, habilidad o práctica.

- De conocimiento: hay un vacío de conocimiento sobre nuevas dianas terapéuticas para la neuroprotección en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. falta mayor estudio sobre otras posibles dianas terapéuticas como estrategia para un nuevo abordaje de tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.
- De habilidad y práctica: en la práctica clínica se han estado empleando ciertos tipos de medicamentos utilizados en otros tipos de neuropatías o padecimientos. Ningún fármaco ha sido aprobado por la FDA (U.S Food and Drugs Association) o la EMA (European Medicines Agency)

Métodos para identificar la brecha en la práctica profesional

El conocimiento actual sobre la incidencia y los predictores de la NPIQ, así como las terapias potencialmente útiles, se ha derivado principalmente de estudios longitudinales y estudios clínicos aleatorizados de prevención de la NPIQ. (Gewandter, et al., 2020)

Plan de acción del análisis

Propuesta del desarrollo *in silico* de un medicamento biotecnológico basado en NRG1 tipo III. En la figura 18 se resume el análisis de brechas realizado.

Tabla 12. Descripción general de las recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la NPIQ por las principales directrices de las sociedades de expertos (a octubre de 2020).

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
			Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017	Guía de Práctica de ASCO 2020	Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019
ISRS					
<i>Duloxetina</i>	<ul style="list-style-type: none"> Propiedades analgésicas debidas a la inhibición de la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> Náuseas, boca seca, somnolencia, dolor de cabeza, ansiedad 	+	+	+
UE: aprobado para la neuropatía periférica diabética dolorosa	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la activación del sistema inhibitorio de los nervios descendentes (inhibición del dolor) 				
EE.UU.: aprobado para el dolor neuropático periférico diabético					
<i>Venlafaxina</i>	<ul style="list-style-type: none"> Propiedades analgésicas debidas a la inhibición de la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> Náuseas, boca seca, somnolencia, dolor de cabeza, ansiedad, hipertensión 		n.e.	(+)
UE/EE.UU.: fuera de etiqueta	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la activación del sistema inhibitorio de los nervios descendentes (inhibición del dolor) 				
Antidepresivos tricíclicos					
<i>Amitriptilina, nortriptilina</i>	<ul style="list-style-type: none"> Bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje 	<ul style="list-style-type: none"> Somnolencia, fatiga, mareos, hipotensión, aumento de peso 	(+)	-	+

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
UE: Amitriptilina: aprobada para el dolor neuropático, nortriptilina: fuera de etiqueta	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de la recaptación presináptica de aminas biogénicas (por ejemplo, noradrenalina, serotonina) 		Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017	Guía de Práctica de ASCO 2020	Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019
Estados Unidos: fuera de etiqueta					
Anticonvulsivos					
Modulador del canal de calcio:	<ul style="list-style-type: none"> Unirse a canales de calcio dependientes de voltaje en neuronas nociceptivas en SNP y SNC con alta afinidad 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Gabapentina</i>: somnolencia, mareos 	(+) -		+
<i>Gabapentina</i> —UE: aprobado para el dolor neuropático periférico, EE.UU.: aprobado para la neuralgia postherpética	<ul style="list-style-type: none"> Reducir la activación de la afluencia de calcio en las neuronas periféricas/centrales 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Pregabalina</i>: somnolencia, edema periférico, aumento de peso 			

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
<p><i>Pregabalina</i>—UE: aprobada para el dolor neuropático periférico y central, EE.UU.: aprobada para el dolor neuropático periférico diabético; neuralgia postherpética; dolor neuropático asociado con lesión de la médula espinal</p>		<ul style="list-style-type: none"> • La administración de gabapentina se asocia con frecuencia con vértigo y debe considerarse con cuidado en caso de ciertas deficiencias funcionales (por ejemplo, trastorno de la marcha). 	<p>Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017</p>	<p>Guía de Práctica de ASCO 2020</p>	<p>Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019</p>
<p>Modulador de canal de sodio:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estabiliza las membranas en los canales de sodio dependientes de voltaje en neuronas nociceptivas sensibilizadas en SNP y SNC 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de efectos secundarios desfavorable 	-	-	-

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
<i>Carbamazepina</i>	• Reduce la actividad espontánea de estas neuronas	• En particular, se debe considerar la hiponatremia, así como las interacciones medicamentosas	Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017	Guía de Práctica de ASCO 2020	Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019
UE: aprobado para la neuralgia del trigémino y el dolor neuropático periférico diabético, EE.UU.: aprobado para la neuralgia del trigémino					
Opioides y cannabinoides					
<i>Opiáceos</i>	• Efectos agonistas en el receptor μ -opioide en el SNC	• Sedación, mareos, dolor de cabeza, estreñimiento, náuseas, picazón	(+)	n.e.	(+)
(por ejemplo, <i>tramadol</i> , <i>oxicodona</i> , <i>tapentadol</i>)	• Dependiente de la actividad intrínseca en el receptor: segregación en opioides de baja potencia (débil) y alto potente (fuerte)	• Dependencia, abuso			

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
UE/EE.UU.: aprobado para el dolor moderado a intenso	<ul style="list-style-type: none"> Algunos también actúan a través de la inhibición de la recaptación noradrenérgica y serotoninérgica en el sistema inhibitorio de los nervios descendentes (inhibición del dolor) 		Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017	Guía de Práctica de ASCO 2020	Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019
<i>Cannabinoides</i>	<ul style="list-style-type: none"> Agonistas en los receptores CB1 en el SNC, la médula espinal y los nervios periféricos 	<ul style="list-style-type: none"> Algunos compuestos cannabinoides son psicoactivos 	n.e.	n.e.	-
UE/EE.UU.: fuera de etiqueta	<ul style="list-style-type: none"> Actuar a través de la inhibición de la excitabilidad neuronal 	<ul style="list-style-type: none"> Los agonistas de los receptores cannabinoides sintéticos pueden tener un mayor potencial inductor de psicosis que el cannabis natural y deben considerarse con cuidado 			
Terapias tópicas					

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
			Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017	Guía de Práctica de ASCO 2020	Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019
<i>Parche de lidocaína (700 mg)</i>	<ul style="list-style-type: none"> Inhíbe los potenciales de acción ectópica a través del bloqueo de los canales de sodio Nav1.7 y Nav1.8 que funcionan de manera anormal (sensibilizada) en los nociceptores dérmicos 	<ul style="list-style-type: none"> Ardor, eritema, prurito o irritaciones de la piel en el sitio de aplicación 	(+)	n.e.	(+)
UE/EE.UU.: aprobado para la neuralgia postherpética	<ul style="list-style-type: none"> Puede tener propiedades antiinflamatorias a través de la regulación de la actividad de las células T y la supresión de la producción de óxido nítrico 	<ul style="list-style-type: none"> A diferencia de los parches de lidocaína convencionales, los parches de lidocaína desarrollados para aliviar el dolor no causan hipoestesia cutánea 			
	<ul style="list-style-type: none"> Actuar como barrera mecánica a la zona de la alodinia, impidiendo la estimulación 				

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
<i>Parche de capsaicina, 179 mg (UE)/8% (US)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Agonista altamente selectivo de TRPV1 que induce la activación de nociceptores cutáneos que expresan TRPV1 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor o eritema, así como sensación de ardor en el sitio de aplicación 	Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017	Guía de Práctica de ASCO 2020	Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019
UE: aprobado para el tratamiento tópico del dolor neuropático periférico como monoterapia o en combinación con otros productos farmacéuticos para el tratamiento del dolor	<ul style="list-style-type: none"> • La activación inicial de TRPV1 da como resultado una afluencia transitoria de iones (Na, Ca) con la posterior despolarización nerviosa y la propagación de potenciales de acción** 	<ul style="list-style-type: none"> • Las reacciones adversas suelen ser transitorias, autolimitadas y de intensidad leve a moderada 	(+)#	(+)#	(En caso de dolor neuropático localizado, se debe considerar el parche de capsaicina para la terapia de primera línea)
EE.UU.: aprobado para la neuralgia postherpética y el dolor neuropático periférico diabético	<ul style="list-style-type: none"> • La exposición prolongada a la capsaicina induce la desfuncionalización reversible de la función nociceptora, proporcionando así alivio del dolor durante un período prolongado 				

Procedimiento terapéutico para tratar la CIPN Aprobación para el tratamiento del dolor en la UE / EE. UU.	Modo de acción	Comentarios y efectos secundarios frecuentes	Recomendaciones de la sociedad experta		
			Terapia de apoyo de guía S3 (DKG / ASORS, DGHO, DEGRO) 2017	Guía de Práctica de ASCO 2020	Sociedad Alemana de Neurología (DGN) 2019
<i>Formulación en gel (baclofeno, amitriptilina y ketamina o amitriptilina y ketamina)</i>	• Modo de acción combinado, es decir, modulación GABAérgica, bloqueo de canales de sodio y receptores glutamatérgicos (NMDA)	No especificado	-	-	n.e.
<i>Formulación en crema (1% mentol)</i>	• Activa selectivamente TRPM8, que también se activa con sensación de temperatura fría y después de una lesión nerviosa sensorial	No especificado	(+)	-	n.e.

Fuente: Maihöfner et al., (2021)

Nota: +, recomendado para el tratamiento de NPIQ según la directriz indicada; -, no recomendado para el tratamiento de NPIQ por la directriz indicada; los corchetes indican una recomendación débil, por ejemplo, debido a la evidencia médica de baja calidad para la NPIQ o debido a un perfil de efectos secundarios desfavorable; *n.e.*, no especificado; *ISRS*, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina-noradrenalina; *SNC*, sistema nervioso central; *GABA*, ácido gamma-aminobutírico; *NMDA*, glutamatérgico N-metil-d-aspartato; *SNP*, sistema nervioso periférico; *TRPV1*, potencial receptor transitorio vanilloide 1; *TRPM8*, potencial del receptor transitorio melastatina 8

#Los datos de CIPN aún no estaban disponibles.

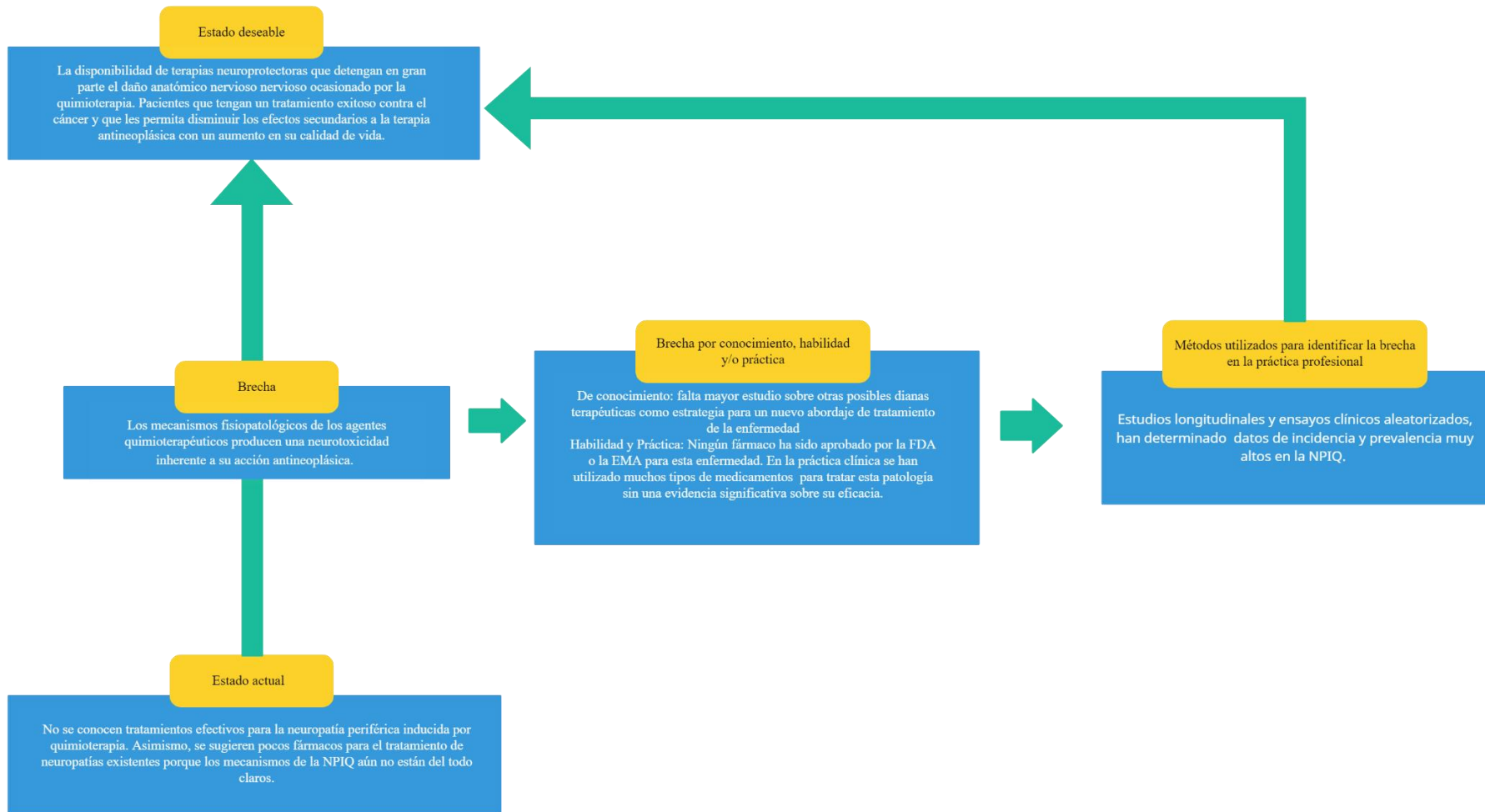


Figura 18. Análisis de brechas sobre los tratamientos en la NPIQ.

Fuente: Elaboración propia (2021)

Fase cuantitativa

En esta fase se describe el desarrollo del mímico o proteína recombinante y su respectivo modelo de expresión génica ensamblado en un plásmido. Los principales pasos para la producción del péptido fueron los siguientes:

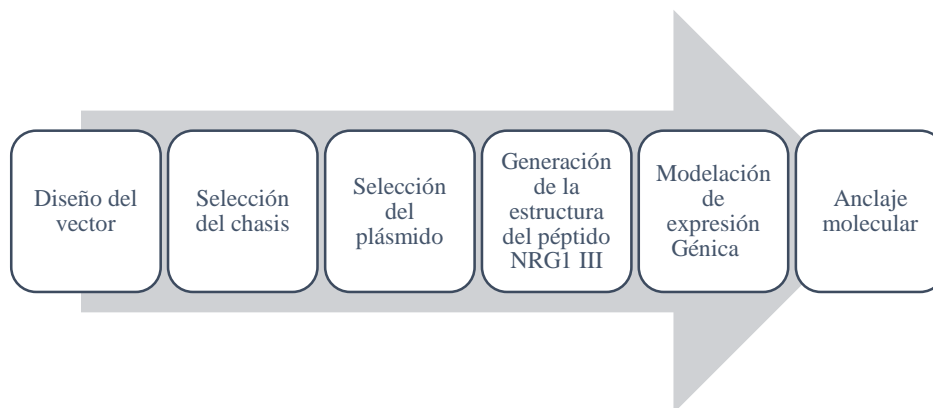


Figura 19. Resumen de los principales pasos para la producción del péptido de NRG1-III

Fuente: Elaboración propia (2021)

Selección del organismo como vector de expresión.

Las bacterias, las levaduras, los hongos filamentosos y las algas unicelulares son algunos de los microorganismos disponibles como sistemas hospedadores. y que se detallaron anteriormente en el capítulo II. La escogencia está sujeta a las características de la proteína de interés, ya que todos tienen ventajas y desventajas. En el caso particular de la NRG1 tipo III, fundamentalmente se consideró que este péptido requiriera modificaciones postraduccionales eucariotas, ya que, si hubiese sido el caso, un organismo procariota, bacteriano podría no haber sido el más adecuado.

Además de lo ya mencionado, para este trabajo de investigación se tomaron en cuenta aspectos técnicos del sistema de expresión, tales como: conocimiento genético-fisiológico del hospedero, frecuencia de utilización en el laboratorio y que produzca un rendimiento aceptable, es decir, que se pueda obtener la mayor cantidad de producto al menor costo posible.

Para la expresión de proteínas recombinantes se escogen células procariontes, como *Escherichia coli* como sistema hospedero debido a que brindan una serie de ventajas respecto a otros sistemas, tales como rápida acumulación de biomasa, requieren de fuentes de carbono más baratas y fáciles de acceder; el escalamiento del sistema es más o menos simple.

Como *Escherichia coli*, a causa de que es un organismo procariota de amplio uso en el laboratorio, y de los más importantes a nivel industrial, este hospedero ha facilitado los trabajos de clonaje y cultivo debido al amplio conocimiento acerca de su fisiología y genética. Las ventajas de utilizar *E. coli* como organismo huésped son bien conocidas. En primer lugar, tiene una cinética de crecimiento rápido y alto rendimiento en medios de cultivo económicos. Además, tiene una capacidad de expresar niveles altos de proteínas heterólogas, incluso de hasta el 30% del contenido proteico.

Las cepas de *E. coli* empleadas en la generación de proteínas recombinantes son consideradas huéspedes seguros para la fermentación a gran escala, ya que han sido tratadas genéticamente, delecionando los genes involucrados en los mecanismos de patogenicidad.

Selección del plásmido.

En los sistemas procarióticos es común que los vectores de expresión sean plásmidos genéticamente modificados y configurados escrupulosamente, con el objetivo de garantizar altos niveles de síntesis del péptido de interés. Estos vectores tienen una estructura definida, con los elementos indispensables para su replicación en el microorganismo y para la transcripción y traducción del gen clonado.

Los plásmidos tienen una disposición en la que se puede encontrar un origen de replicación, un promotor, el sitio de unión al ribosoma, la secuencia codificadora, terminadores de la transcripción, marcadores de resistencia a antibióticos que ayudan a la elección de los recombinantes, y aseguran la estabilidad del plásmido en el organismo hospedero por medio del cultivo en un medio selectivo.

En la figura 23 se aprecia un típico vector de clonación bacteriano. Para iniciar la replicación y la transcripción tiene secuencias bacterianas. También, tiene un sitio de clonación múltiple introducido (SCM) dentro del gen *lacZ* α , de manera que el inserto puede identificarse mediante complementación alfa. El gen de resistencia a los antibióticos le permite al investigador identificar cualquier célula de *E. coli* que tenga el plásmido.

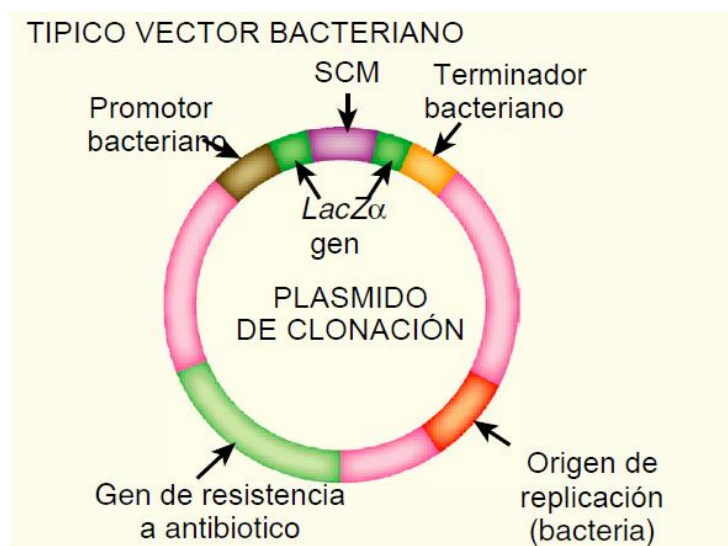


Figura 20. Vector de clonación bacteriano

Fuente: Adaptado de Clark (2016).

Nota: SCM: Sitio de clonación múltiple.

También poseen el gen regulador, que interviene sobre el promotor de forma directa (unión a operador) o indirecta, variando su actividad y permitiendo condicionar los niveles de expresión de acuerdo con lo que se espera de la síntesis de la proteína en cuestión. Asimismo, el vector de expresión podrá añadir determinadas secuencias de codones en el mismo marco de lectura del gen a expresar, que codifican pequeños péptidos o proteínas de fusión, que podrán cumplir múltiples fines.

Los plásmidos de expresión más frecuentes que se usan actualmente vienen de muchas combinaciones de replicones, promotores, marcadores de selección, múltiples sitios de clonación y estrategias de eliminación de proteínas de fusión. De esta forma, el inventario de vectores de expresión que existe es amplio, por lo que no es sencillo optar por uno apropiado. Para tomar una decisión informada, se deben evaluar estas características, deben evaluarse cuidadosamente de forma minuciosa de acuerdo con las necesidades individuales.

La selección del plásmido para *E. coli*, se hizo mediante el uso de un repositorio global de plásmidos llamada Addgene. Este sitio web es una plataforma creada para ayudar a la comunidad científica a crear y compartir plásmidos. Addgene es un repositorio global sin fines de lucro que se originó para ayudarles a los científicos a compartir plásmidos. Una vez que los investigadores publican artículos de sus trabajos, depositan los plásmidos correspondientes en Addgene, lo cual facilita a otros científicos a tener acceso a los plásmidos necesarios para hacer experimentos en el futuro.

Se encontró una gran variedad de plásmidos tanto en el tamaño como en la funcionalidad. Existe una colección de plásmidos agrupados según el tipo o la aplicación. También es posible encontrar vectores de expresión “backbones” y otros ya vienen con todo lo necesario para ser utilizados. Además, guías para que el usuario tenga información importante que le ayuda a tomar una decisión respecto a cuál se ajusta más a lo que desea. En la tabla 13 se indican algunas categorías de los plásmidos.

Tabla 13. Plásmidos disponibles en el catálogo Addgene

Ingeniería del genoma	Luminiscencia	Plásmidos virales
CRISPR	Proteínas fluorescentes	Lentivirus
Cre-lox	Luciferasa	Virus adenoasociado (AAV)
TALENs	Optogenética	γ -Retrovirus
Zinc fingers	Quimiogenética	Adenovirus
		Todos los plásmidos virales

Fuente: Addgene (2021)

Otras opciones son:

Kits: son grupos de plásmidos que se han organizado juntos porque están creados para usarse como un conjunto. Hay kits de:

- Proteínas fluorescentes.
- Clonación.
- Ingeniería del genoma.
- Vías y ORF.
- Biología sintética.

Bibliotecas agrupadas: son un conjunto de plásmidos, todos construidos con el mismo “backbone” y que se distinguen únicamente en una pequeña región. Existen varios tipos:

- ADNc.
- shRNA.
- ARNg CRISPR.

Colecciones de depositantes: es un conjunto modular de plásmidos de un depositante organizado para un uso común. Hay una variedad:

- CRISPR.
- Proteínas fluorescentes.
- Expresión de proteínas.
- Biología sintética.
- Vectores virales.

Plásmido pNH-TxrT.

Luego de hacer una lectura y revisión bibliográfica acerca de los distintos plásmidos ofrecidos en dicha plataforma, se tomó la decisión de escoger un *backbone*. Dentro de esta categoría, para efectos de la investigación, se requería que el plásmido tuviera un gen de resistencia a antibióticos y al menos dos sitios de reconocimiento de enzimas de restricción. Estas secciones ayudan a la propagación del plásmido dentro de las bacterias, y también a la filtración de bacterias que no lleven el plásmido con la proteína de interés.

Al tener en cuenta lo anterior, se optó por utilizar el pNH-TxrT código 26106 del apéndice G. El vector está basado en uno pET28a, impulsado por el operón de lactosa T7-LacO. Las proteínas clonadas en este vector se fusionan a una etiqueta amino-terminal de 23 residuos (MHHHHHSSGVDLGTENLYFQ * SM), que incluye una hexahistidina (His6) y un sitio de escisión de proteasa TEV, marcado con * (Savitsky *et al.*, 2010).

El plásmido pET28a es el plásmido de expresión más popular del mercado. Cuenta con un promotor T7 y una secuencia de operador lac adyacente, que se introduce para eliminar la expresión no inducida. La secuencia de codificación que se va a expresar se clona aguas abajo, y en particular con la secuencia de codificación para una etiqueta de purificación de poli-histidina y un sitio de reconocimiento de trombina proteasa, para que la proteína recombinante originada consiga purificarse de manera sencilla (Shilling, Mirzadeh y Cumming, 2020)

Segmento TrxT.

El sistema de expresión de pNH-TrxT ha demostrado ser eficiente, cuando se desea producir una gran cantidad de una proteína deseada. La escogencia de este vector se realizó debido a esta y otras muchas ventajas. En un ensayo para mejorar la producción heteróloga de proteínas ribosómicas humanas usando *E. coli*, se demostró que el uso de tiorredoxina mejora la solubilidad de pequeñas proteínas humanas. Estas mejoran la formación de enlaces disulfuro para contribuir a mantener la proteína soluble (Hammarstrom *et al.*, 2002).

Etiqueta polihistidina 6-His.

Otro punto a favor de este sistema, es que la tiorredoxina ayuda a evitar la acumulación de proteínas recombinantes en los cuerpos de inclusión bacterianos. Por otro lado, la etiqueta de polihistidina N-terminal también contribuye a la producción de proteínas solubles, para luego ser purificadas por cromatografía de afinidad, y consecuentemente, lograr un rendimiento óptimo (Correddu *et al.*, 2019).

Promotor T7/lac.

El promotor T7 es uno de los promotores más fuertes conocidos. Puede producir una gran cantidad de proteínas. El promotor T7 muy fuerte está regulado por el operador de LAC. Además, los plásmidos codifican su propio represor de lac, por lo que, si está trabajando con cepas inusuales u otros tipos de bacterias deficientes en el represor de lac, no tendrá problema. Esto también reduce la fuga del promotor (Clark, 2016).

Péptido señal: Sac B.

Las características adicionales incluyen sitios de clonación independiente de la ligación (LIC), separados por un fragmento de "relleno" que incluye el SacB, que es un péptido señal utilizado en la ruta Sec-SRP (partícula secretora de reconocimiento de señales) por *B. subtilis*. Los péptidos señal son los encargados de orientar las preproteínas (proteínas secretoras con una región del péptido señal) a través de una vía secretora apropiada (iGem, 2021).

Proteasa TEV.

Una de las proteasas mejor optimizadas es la proteasa del virus del grabado del tabaco (TEV). Tiene la ventaja de tener una alta especificidad, lo que la ha convertido en un reactivo útil para eliminar, de la proteína objetivo, las etiquetas de afinidad, ya que, aunque son herramientas indispensables para la expresión y purificación de proteínas, tienen el potencial de interferir con los estudios estructurales y funcionales (Kapust, Tözsér, Copeland, y Waugh, 2002).

Optimización de secuencias de ADN desde la proteína de interés

El paso previo, al hacer el constructo en Benchling, fue tomar la secuencia de la proteína de la neuregulina 1 tipo III (SDMF) y optimizarla para *E. coli*. Se utilizó Protein Blast, para hacer el alineamiento de la isoforma SDMF con la isoforma canónica. Seguidamente, la conversión de la secuencia a ADN se realizó en EMBL-EBI, llevando a cabo una retraducción de las secuencias de ambas proteínas. Para ello se ingresó a EMBOSS Backtranseq y se obtuvo la secuencia traducida.

Modelado de expresión génica y ensamblado en el plásmido pNH-TxrT.

El primer paso para el modelo de expresión génica de la NRG1 tipo III, consistió en obtener la secuencia de la proteína de interés en el repositorio de proteínas gratuito Uniprot. La búsqueda se hizo mediante la palabra clave NRG1. La lista de resultados arrojó varios tipos de esta proteína, de los cuales se filtró a secuencias humanas y que hubiesen sido verificadas por Uniprot. Posteriormente, se seleccionó la que tuviera la isoforma tipo III. Es así como se optó por la proteína con código Q02297.

Al revisar la información de que despliega la página de la proteína Q02297, se advierte que esta entrada tiene 11 isoformas descritas y 21 isoformas potenciales que se mapean computacionalmente, además de la canónica de NRG1. La neuregulina 1 tipo III, en Uniprot se encontró como isoforma 10 o SMDF.

El paso siguiente fue realizar algo similar con el receptor HER3 (o ErBb3), el cual es la diana de la NRG1 tipo III, la que se obtuvo de Protein Data Bank código P01133. Se bajaron las secuencias, tanto para la forma canónica de NRG1 como para la del tipo III, y la del receptor de Erbb3.

Posteriormente, se hizo un alineamiento entre la forma canónica y la SMDF en Protein Blast (Basic Local Alignment Search Tool), el cual es un programa informático de alineamiento de secuencias tanto de ADN, como de ARN o de proteínas. El propósito fue comparar la isoforma SMDF (secuencia *query*) contra la de secuencia de la canónica, para encontrar los puntos coincidentes, y también se realizó contra toda la base de datos.

Una segunda verificación se hizo en Clustal Omega, con el propósito de obtener un formato descargable. Finalmente, se consiguió la secuencia de ADN optimizada para que se produzca en *E. coli* empleando el código genético de este organismo. Para ello se utilizó la herramienta protein sequence back-translation con la secuencia de la isoforma 10.

Modelado en Benchling.

La primera parte consistió en crear la cuenta en Benchling, abrir un proyecto y subir la secuencia de la neuregulina 1-III. Esta plataforma admite diferentes métodos de importación de ADN, ya sea desde la computadora del usuario, bases de datos externas como el número de acceso de NCBI y URL de Addgene, entre otras. Los formatos de archivo también son variados, y los más usados son Fasta o GenBank. En este caso se realizó cargando el archivo desde el ordenador, en formato Fasta.

Posteriormente, se procedió a abrir el plásmido. Este proceso dependía de las enzimas de restricción. Esencialmente, funcionan como tijeras con la secuencia de interés cortando y pegando el ADN a conveniencia. El objetivo, en este modelado, era pegar una secuencia completa; por lo tanto, para poder cortar el plásmido y además de agregarle el ADN, se usó la misma enzima de restricción que corta a este ADN, en una región interna.

Un inconveniente que podría haberse presentado, era realizar un corte del ADN de interés en zonas no deseadas. Afortunadamente, a través de la misma herramienta se logró visualizar las enzimas apropiadas para hacer esta función. A continuación, para poder modificar la secuencia de la NRG1 tipo III a través de un análisis comparativo entre la isoforma tipo III y la básica, se logró visualizar las regiones transmembrana y las extracelulares.

El análisis se llevó a cabo en la herramienta de Swiss Model y ExPASy. El modelado resultante aportó cierta información sobre la región transmembrana, además de vincularlo con otra proteína en Uniprot, bajo el código 3U7U. Dicha proteína se asocia a la región extracelular de la NRG1 tipo III. Con esa secuencia, se hizo una nueva comparación entre las isoformas III completa y la del código 3U7U, y se logró obtener la región externa de la neuregulina 1-III. Los resultados se muestran en el apéndice H.

Pese a que NRG1 tiene un alto potencial para favorecer la regeneración nerviosa, existen problemas para mantener la liberación del factor de crecimiento a un nivel favorable durante la larga duración de la regeneración de los nervios. De ahí que, la administración constante de formas funcionales de NRG1 a un sitio lesionado durante un proceso de regeneración axonal, es una técnica atractiva para el tratamiento de lesiones de nervios periféricos inducidos por quimioterapia.

Un vehículo de administración dirigido y eficaz, que permita una expresión persistente del péptido en el sitio de administración, mejoraría en gran medida la recuperación de una lesión nerviosa. En el presente estudio, se investigó (i) si el dominio similar a EGF de HRG β solo es capaz de promover la regeneración axonal y (ii) si el adenovirus es un vehículo eficaz para la administración de este péptido a los nervios periféricos lesionados.

En vista de que la señalización paracrina o autocrina, que efectúa la NRG1 SDMF, la hace el segmento que contiene el dominio EGF se encuentra en la región extracelular, las escisiones externas las hacen BACE 1 y TACE, mientras que la alfa secretasa lo hace al interior de la célula. Es por ello, que se consideró en la investigación obtener solamente la región extracelular de la proteína, ya que el dominio similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF) se une y activa las tirosina quinasas del receptor ErbB, activación que juega un papel importante en la mielinización, determinando el destino de la envoltura de los axones.

Si bien es cierto, la mayor parte de las isoformas son proteínas de dominio transmembrana (TMD) único, NRG1 tipo III contiene dos dominios transmembrana formando una proteína similar a una horquilla con el dominio similar a EGF en su bucle extracelular. En la siguiente figura 24, se aprecian los sitios de corte y la forma de la estructura de la NRG1 III.

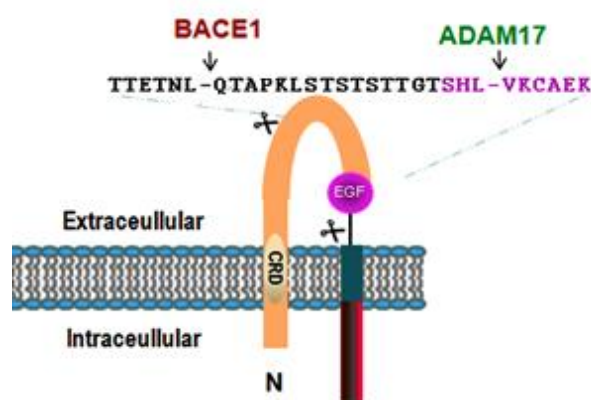


Figura 21. NRG1 tipo III y escisiones de BACE 1 y ADAM 17

Fuente: Adaptado de Clark, David P. (2016).

Fuente: SCM: Sitio de clonación múltiple.

Armado del constructo.

El constructo se armó a partir del plásmido ya mencionado anteriormente y la secuencia de la isoforma III de NRG1; sin embargo, se requería de un elemento adicional para la construcción del modelo de expresión. Los adaptadores se colocarían en los extremos del plásmido donde se realizó un corte, para introducir la secuencia como una nueva parte.

Las enzimas de restricción que harían el corte, se escogieron con base en una verificación previa de su ubicación en el plásmido. Estas endonucleasas debían colocarse después del TEV sin dañar a la proteína de interés. Se optó por utilizar la NcoI, los sitios de corte de estas enzimas son los enlaces C-C tanto en el extremo 3' como en el extremo 5', según Biolabs y Benchling:

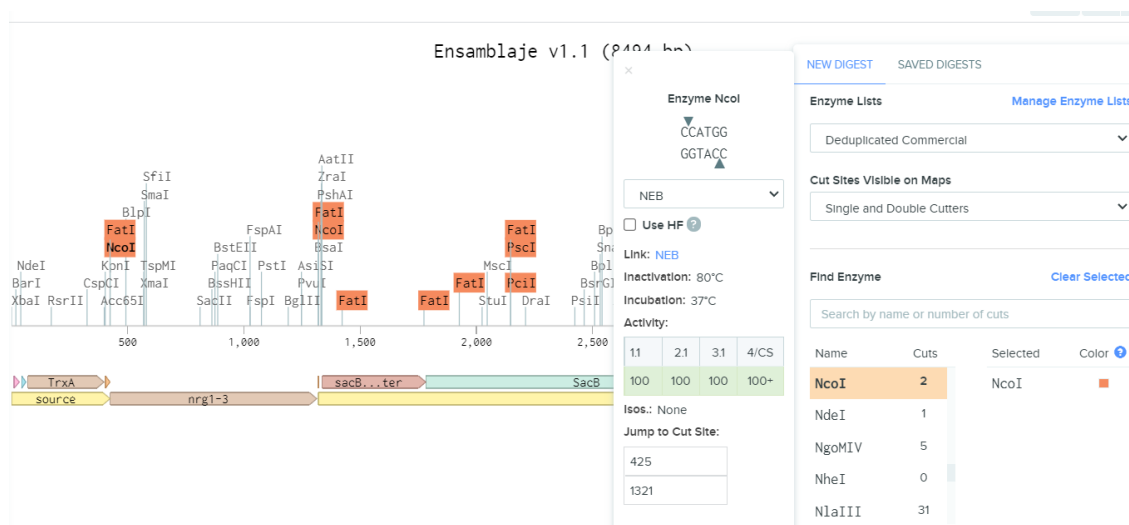


Figura 22. Adaptadores incorporados al plásmido y enzima de restricción utilizada NcoI

Fuente: Benchling Proyecto Tesis (2021)

Cuando se observa el ADN de la NRG1, y en comparación con el sitio de corte de la NcoI, los aminoácidos que se deben agregar son exactamente los mismos que posee el ADN, por lo que se copiaron algunos aminoácidos de esos extremos para hacer los adaptadores. (Véase la figura 26 a y b). Para concluir el armado del constructo se hizo una digestión de las enzimas, los adaptadores y la secuencia de NRG1, y se obtuvo el plásmido que se aprecia en la figura 27.

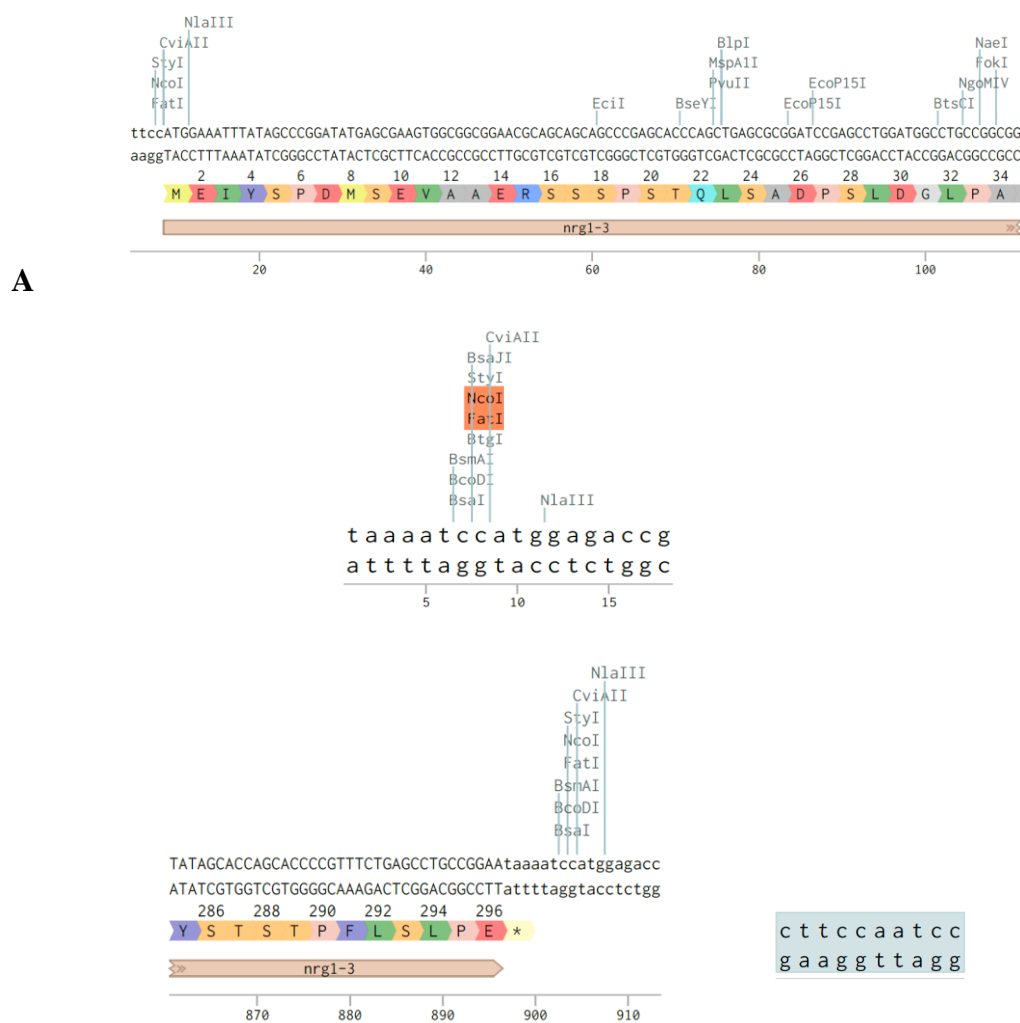


Figura 23. Adaptadores

Fuente: Elaboración propia (2021)

Anclaje molecular

Estructura de la diana y el ligando.

NRG1 se expresa mayormente en las neuronas y, como se mencionó antes, la isoforma NRG1 III contiene un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF), que se expresa en receptores ErbB2/3 y ErbB4. La proteólisis en sitios terminales N y C de EGF da como resultado la secreción de este dominio de NRG1 tipo III con dos tipos de variante α y β . Las isoformas EGF β son las que predominan en sistema nervioso (Ingil, 2010). EGF es funcionalmente activo y estimula la señalización de ErbB3 en ensayos de cultivo de tejidos (Fleck, 2013). En este trabajo se empleará como diana molecular el receptor ErbB3.

Para generar la estructura tridimensional del receptor, se recurrió a la base de datos de Protein Data Bank. El propósito fue obtener directamente la porción extracelular del péptido en su forma tridimensional. En efecto, el resultado fue una proteína del dominio extracelular de HER3 (ERBB3). El código de este receptor almacenado en esta herramienta es el 1M6B. En seguida, por medio del programa Chimera, la estructura fue preparada para el docking, tal y como se ve en la figura 28 en dos tipos de visualización: lineal y de superficie.

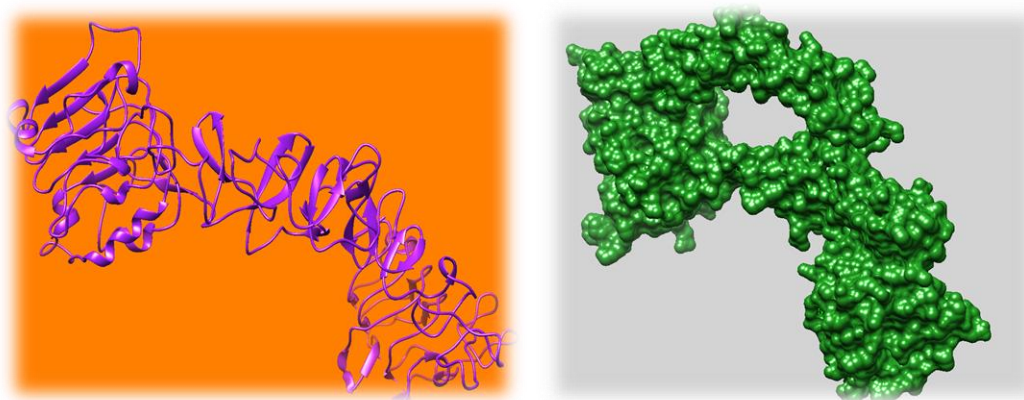


Figura 25. Visualizaciones de la diana o Receptor ErbB3

Fuente: Elaboración propia propia (2021)

Una vez hecho lo anterior, se utilizó la herramienta Open Babel para convertir el formato de la diana preparada de mol2 a formato PDB. Después de preparada la diana en PDB, se continuó con la preparación del ligando (NRG1 – III) para el docking molecular. Se efectuó el mismo procedimiento en Open Babel para cambiar el formato a PDB. El anclaje se llevó a cabo en ClusPro, junto con la diana ya preparada en PDB y en este caso el receptor de HER3.

El ligando como tal fue modificado con los cortes de BACE1, de acuerdo con lo que se documenta en Fleck *et al.* (2013). Se realizaron varios pasos:

Alineamiento en Protein Blast entre isoforma 10 (Q02297-10) y EGF (P01133), para conocer ubicación del dominio similar al EGF. Como resultado, se encontró similitud entre el 232-245. En la figura 29 se observa esta sección, donde Query corresponde al segmento del EGF y Subject a la isoforma III.

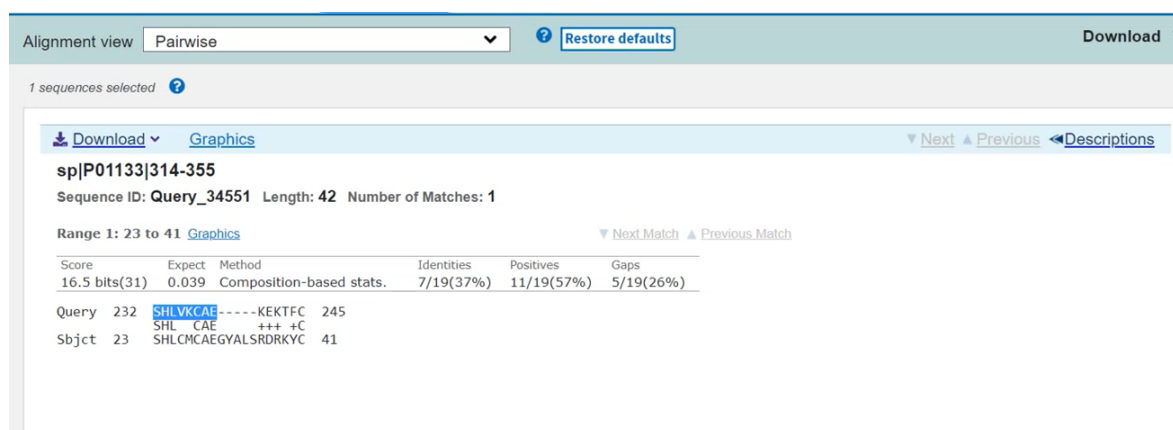


Figura 26. Resultado Alineamiento en Protein Blast entre NRG1 – III (P02297) y EGF (P01133) para conocer ubicación del dominio similar al EGF

Fuente: Elaboración propia (2021)

- **Selección de los aminoácidos.** Se hizo un recorte del péptido según los sitios de corte de BACE1 en la región del tallo de NRG1 tipo III. Lo resaltado en azul representa los aminoácidos que se conservaron.

```
>sp|Q02297-10|NRG1_HUMAN Isoform 10 of Pro-neuregulin-1, membrane-bound isoform OS=Homo sapiens OX=9606 GN=NRG1  
MEIYSPDMSEVAAERSSSPSTQLSADPSLDGLPAAEDMPEPQTEDGRTPGLVGLAVPCCA  
CLEAERLRGCLNSEKICIVPILACLVSLLCLCIAGLKWVFDKIFEYDSPTHLDPGGLGQD  
PIISLDATAASAVWVSEAYTSPVSRQSESEVQVTVQGDKAVVSFEPSSAAPTCKNRIFA  
FSFLPSTAPSPSPTRNPEVTRPKSATQPQTETNLQTAPKLSSTSTTGTSHLVKCAEK  
EKTFCVNGGECFMVKDLNPSRYLCKCPNEFTGDRQNYVMASFYSTSTPFLSLPE
```

- En Swiss Model se generó la estructura 3D en formato PDB, para luego pasarlo a Chimera, con el objetivo de prepararlo para el anclaje molecular. Una vez listo, utilizando Open Babel, se pasó de formato mol2 a PDB de nuevo. A continuación, el resultado final del ligando preparado se muestra en la figura 30.

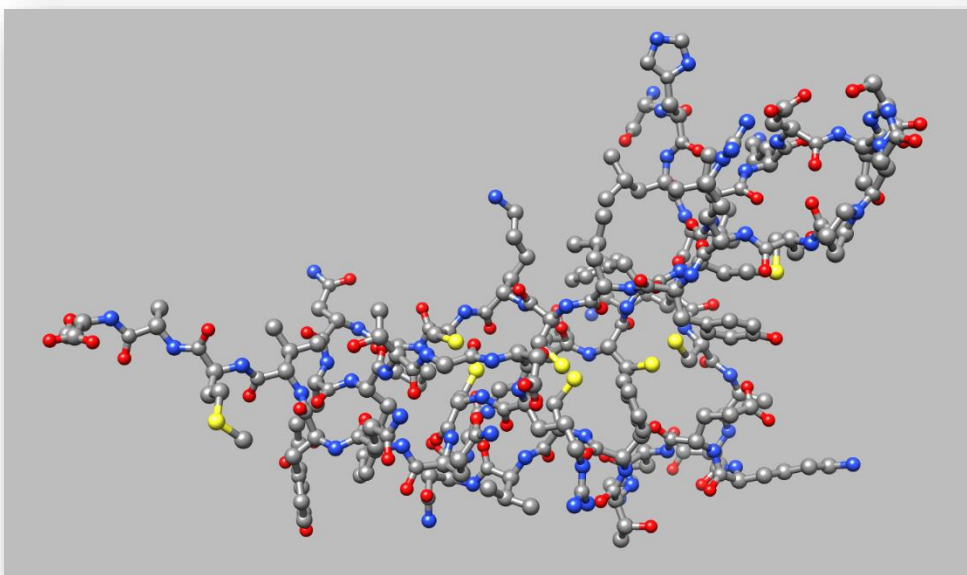


Figura 27. Visualización del péptido de NRG1-III preparado para el docking molecular

Fuente: Elaboración propia (2021)

Anclaje molecular

Las distintas conformaciones, así como las visualizaciones de las interacciones del ligando con la proteína (receptor) se hizo con Clus Pro y Chimera. El objetivo de los análisis de resultados de ClusPro fue identificar, entre la gran cantidad de conformaciones de acoplamiento, aquellas que cumplen mejor con los criterios propuestos por los desarrolladores de la herramienta.

El aspecto más importante fue comprobar si existen modelos de acoplamiento que forman grandes clústeres. En principio, se espera que la mejor solución fuese una conformación relacionada con el clúster más grande. Sin embargo, hay otros parámetros que cuentan. Uno importante es si el complejo predicho cumple con las restricciones de entrada; sin embargo, en este caso, no se conocían de previo los sitios de interacción, por lo que no fue verificable.

ClusPro ofrece distintas opciones para el acoplamiento, porque considera que los buenos resultados van paralelos al conocimiento experimental del complejo. Para el presente trabajo, se utilizaron los coeficientes equilibrados, según lo que recomienda la página web de ClusPro. Se escogió el modelo con el cluster más alto (0), con 84 miembros y la energía más baja. Por lo tanto, si la energía es baja, se considera que tiene la mayor estabilidad.

Esta forma de cálculo es solamente un predictor, y se utilizó para confirmar que, efectivamente, sí existe una interacción del mímico con los receptores ErbB3, una de las vías de señalización relacionadas con el efecto remielinizante en nervios periféricos. Además, ratifica que esta conformación sería una de las más probables. Los resultados generales de todos los modelos generados por ClusPro se encuentran en el apéndice I. En las figuras 31, 32 y 33 se aprecian algunas visualizaciones del docking molecular, hechas con la ayuda del programa Chimera.

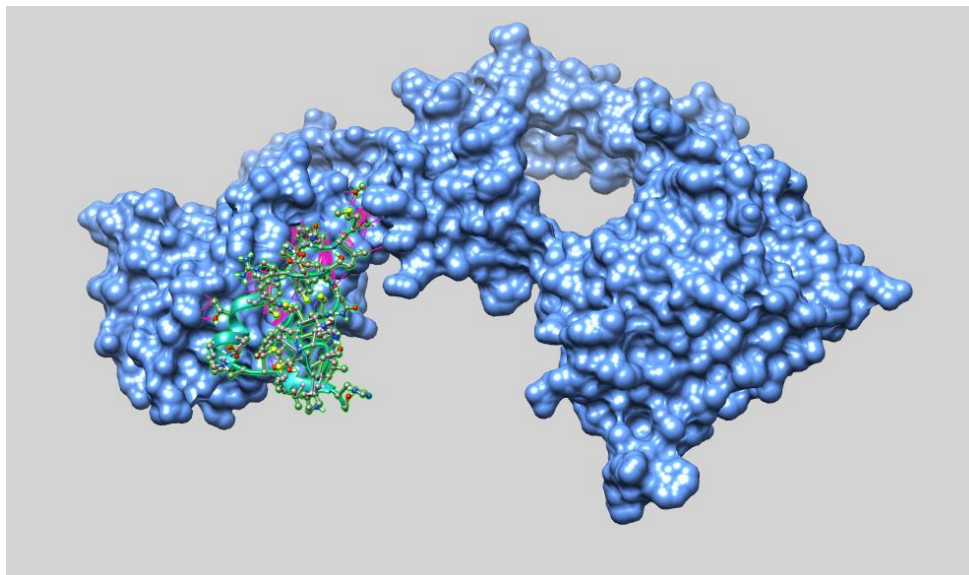


Figura 28. Visualización del anclaje molecular del péptido con el dominio similar al EGF de NRG1-III, con el receptor ErbB3

Fuente: Elaboración propia (2021)

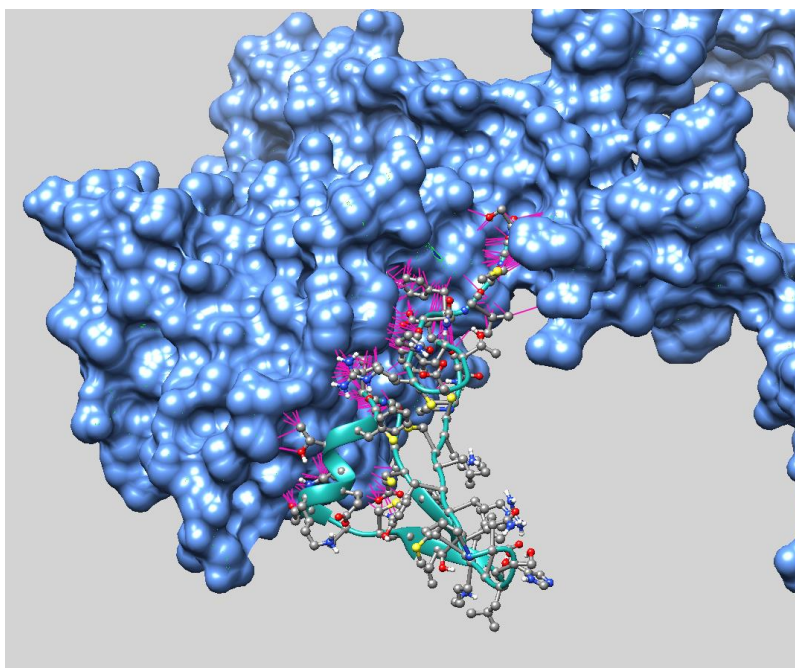


Figura 29. Visualización del anclaje molecular amplificada del péptido con el dominio similar al EGF de NRG1-III, con el receptor ErbB3

Fuente: Elaboración propia (2021)

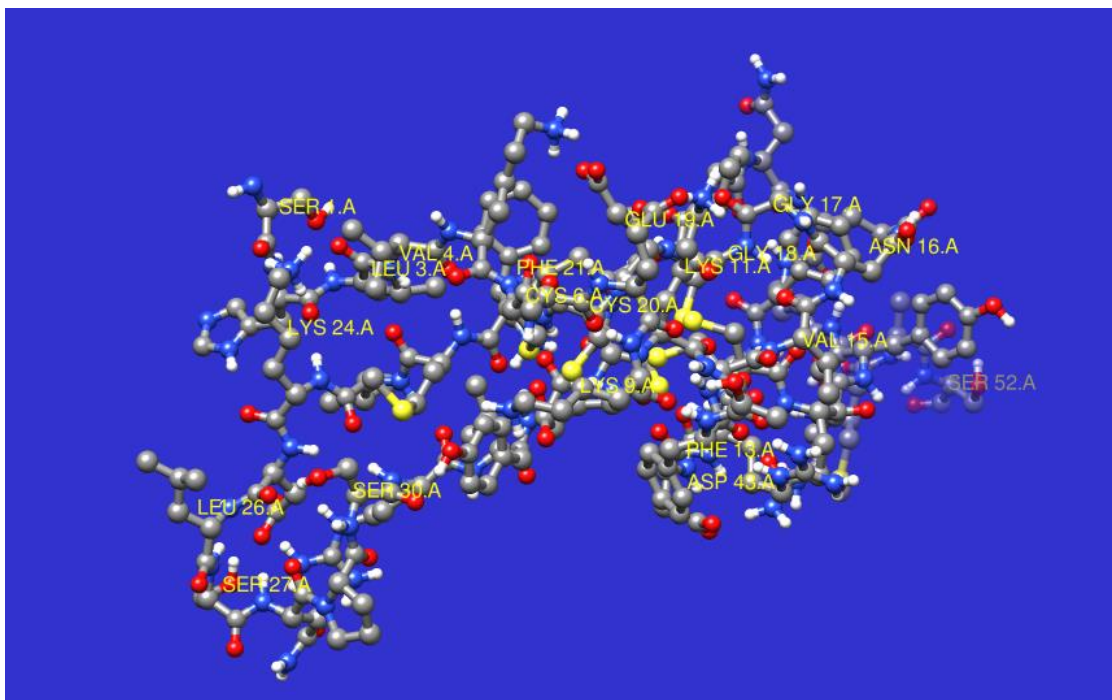


Figura 30. Visualización de las interacciones de los aminoácidos del dominio similar al EGF de NRG1-III, con el receptor ErbB3.

Fuente: Elaboración propia (2021)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

La NPIQ es un efecto secundario importante de la quimioterapia que limita la dosis, y que va en aumento paralelamente al aumento de la sobrevida al cáncer.

Dado que el mecanismo de acción inherente a los distintos medicamentos quimioterapéuticos, en especial de los platinos, los taxanos, los vinca alcaloides, los inhibidores del proteasoma, entre otros, originan la NPIQ, se requiere de un nuevo medicamento que tenga un efecto remielinizante de las células de Schwann en nervios periféricos.

Se sugiere el desarrollo de un medicamento biotecnológico, basado en una proteína de NRG 1 tipo III la cual ha mostrado en estudios previos, una implicación muy importante en el proceso de remielinización cuando existe un daño en nervio periférico, así como la regeneración de estas estructuras.

Los tratamientos actuales para el dolor neuropático se basan en gabapentinoides, antidepresivos, analgésicos, entre otros. Sin embargo, muchos autores señalan que la eficacia es poco sustancial para el alivio de los síntomas la NPIQ. Mientras que una estrategia de neuroprotección utilizando un fármaco biotecnológico, ofrece diversas ventajas: podría ser una alternativa para la carencia existente de una terapia efectiva contra la NPIQ pues utilizaría una proteína endógena como la NRG1 con efectos remielinizantes ya estudiados en otras investigaciones; podría ralentizar o detener en gran parte el daño anatómico nervioso ocasionado por la quimioterapia; y además, disminuiría el impacto en el tratamiento oncológico aumentando el éxito de la terapia oncológica.

Los medicamentos quimioterapéuticos más utilizados por la CCSS pertenecen al grupo farmacológico llamados platinos y taxanos. Otros son los alcaloides de la vinca, el bortezomib y la talidomida. En la actualidad, los platinos y los taxanos son considerados como los anti-tumorales que tienen la mayor incidencia (84.5% y 87% respectivamente) y la mayor prevalencia en el desarrollo de la NPIQ.

El proceso de síntesis del péptido de NRG1-III recombinante en *Escherichia coli*, es un organismo extensamente usado para la producción de proteínas recombinantes, ya que presenta una serie de ventajas importantes, entre ellas el vasto conocimiento sobre su fisiología y metabolismo, y vectores bien establecidos para la producción de proteínas de este tipo.

Se obtuvo un péptido derivado de la isoforma de NRG1 tipo III, modificada por métodos *in silico*. El mimico generado podría ser importante en la regeneración axonal y la remielinización en pacientes que han desarrollado neuropatía periférica. Concretamente, se ha demostrado que la estimulación de la fosforilación del receptor ErbB3 y la posterior activación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3-K) aguas abajo promueven la mielinización del sistema nervioso periférico.

El desarrollo de un fármaco biotecnológico para las neuropatías periféricas, podría responder a la falta de tratamientos efectivos para la NPIQ. En ese sentido, la NRG1-tipo III tiene un potencial terapéutico para mejorar la reparación nerviosa. Los datos de la literatura demuestran que la NRG1 transmembrana axonal es necesaria para la remielinización y la regeneración después de una lesión nerviosa.

Recomendaciones

Esta investigación puede complementarse, utilizando un adenovirus o un lentivirus como vector de expresión, para realizar el desarrollo del fármaco. Investigaciones anteriores han documentado haber hecho experimentos con NRG1, aunque no con la isoforma III, la cual es la que más se le ha implicado en la regeneración nerviosa periférica y la remielinización. Existen desventajas en ese sentido, ya que son bien conocidos los riesgos tóxicos de introducir un virus al interior de la célula.

Existe un esfuerzo institucional, por parte de la CCSS y de las autoridades sanitarias, para mantener datos farmacoepidemiológicos que permitan generar información importante acerca del estado de la salud de la población. No obstante, hay debilidades en cuanto al registro de los pacientes que la padecen (diagnóstico) y el tratamiento al que están siendo sometidos.

Se sugiere la incorporación de una evaluación del estado funcional de los pacientes oncológicos en tratamiento con estos fármacos, incorporando cada uno de los factores de riesgo que conllevan a una posible neuropatía inducida por quimioterapia. El propósito implica valorar la implementación de medidas que la prevengan, la derivación al servicio de medicina paliativa y estudios complementarios que permitan dar un diagnóstico fundamentado en análisis clínico. Dejar documentado e incorporar esta categoría en el sistema general de información generaría un mayor conocimiento sobre la verdadera situación de esta población de pacientes. Asimismo, desarrollar un control y ajuste del tratamiento necesarios para el control de la enfermedad y de los síntomas de la NPIQ.

REFERENCIAS

- Addington, J., y Freimer, M. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Research*, 5.
- Aguilar-Bultet, Lisandra, y Falquet, Laurent. (2015). Secuenciación y ensamblaje de novo de genomas bacterianos: una alternativa para el estudio de nuevos patógenos. *Revista de Salud Animal*, 37(2), 125-132. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2015000200008&lng=es&tlng=es.
- Alberts, B., Johnson, A. D., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., y Walter, P. (2014). *Molecular Biology of the Cell* (6th ed.). W. W. Norton & Company.
- Alberts, B., y Bray, D. (2006). Introducción a la biología celular. Ed. Médica Panamericana.
- Asatsuma-Okumura, T., Ito, T., y Handa, H. (2019). Molecular mechanisms of cereblon-based drugs. *Pharmacology & therapeutics*, 202, 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.06.004>
- Bao, T., Basal, C., Seluzicki, C., Li, S. Q., Seidman, A. D., & Mao, J. J. (2016). Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast cancer research and treatment*, 159(2), 327-333. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3939-0>
- Barbuti, A. M., & Chen, Z. S. (2015). Paclitaxel Through the Ages of Anticancer Therapy: Exploring Its Role in Chemoresistance and Radiation Therapy. *Cancers*, 7(4), 2360–2371. <https://doi.org/10.3390/cancers7040897>
- Barrera-Figueroa, B. E., y Peña-Castro, J. M. (2019). ¿Qué es la biotecnología? *Ecofronteras*, 2-5.

- Bates, D., y Eastman, A. (2017). Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(2), 255–268. <https://doi.org/10.1111/bcp.13126>
- Batt, C.A. (2014). Genetic Engineering. *Encyclopedia of Food Microbiology*. Elsevier. <https://www.elsevier.com/books/encyclopedia-of-food-microbiology/9780123847331>
- Barbuti, A. M., y Chen, Z. S. (2015). Paclitaxel through the ages of anticancer therapy: exploring its role in chemoresistance and radiation therapy. *Cancers*, 7(4), 2360–2371. <https://doi.org/10.3390/cancers7040897>
- Beijers, R., Buitelaar, J. K., & de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European child & adolescent psychiatry*, 23(10), 943–956. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0566-3>
- Bellingham, G. A., y Peng, P. W. (2010). Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 35(3), 294-303.
- Benbow, J. H., Mann, T., Keeler, C., Fan, C., Hodsdon, M. E., Lolis, E., DeGray, B., y Ehrlich, B. E. (2012). Inhibition of paclitaxel-induced decreases in calcium signaling. *The Journal of biological chemistry*, 287(45), 37907–37916. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.385070>
- Birmingham-McDonogh, O., Xu, Y. T., Marchionni, M. A., y Scherer, S. S. (1997). Neuregulin expression in PNS neurons: isoforms and regulation by target interactions. *Molecular and cellular neurosciences*, 10(3-4), 184–195. <https://doi.org/10.1006/mcne.1997.0654>
- Bernardini, M. C. S. (2019). Biotecnología para el estudio de enfermedades neuropsiquiátricas y la búsqueda de nuevos tratamientos: caso de las neuregulinas. *Tecnología en Marcha*, 32(4), 66-76.
- Betancor, L., Gadea, M., y Flores, K. (2008). Genética bacteriana. Instituto de Higiene, Facultad de Medicina (UDELAR). *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. (3ra ed.). Montevideo: Oficina del Libro FEFMUR, 65-90.
- Birchmeier, C., y Bennett, D. L. (2016). Neuregulin/ErbB signaling in developmental myelin formation and nerve repair. *Current Topics in Developmental Biology*, 116, 45-64.

- Bolinches Amorós, A. (2014). *Papel de la mitocondria en la neurodegeneración de las neuropatías periféricas*. (Tesis Doctoral Programa de Doctorado en Biotecnología). Universidad de Valencia,
- Boyette-Davis, J. A., Hou, S., Abdi, S., y Dougherty, P. M. (2018). An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy. *Pain management*, 8(5), 363–375. <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0020>
- Burgess, J., Ferdousi, M., Gosal, D., Boon, C., Matsumoto, K., Marshall, A., Mak, T., Marshall, A., Frank, B., Malik, R. A., & Alam, U. (2021). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncology and therapy*, 9(2), 385–450. <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>
- Caja Costarricense de Seguro Social (2015). *Plan Institucional para la Atención del Cáncer 2015-2018*. San José, Costa Rica: Proyecto de Fortalecimiento de la Atención Integral del Cáncer en la Red de la CCSS.
- Calvo Vera, A. B. (2019). *Estudio metaanalítico de la efectividad de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia* (Tesis Doctoral). Universidad de Salamanca, España.
- Calero, F., Pignolo, F., y Soto, G. (2016). Efecto de la perfusión de lidocaína intravenosa sobre el consumo de sevoflurano y fentanilo, parámetros hemodinámicos y repolarización ventricular. *Revista Argentina de Anestesiología*, 74(2), 49-56.
- Canta, A., Pozzi, E., y Carozzi, V. A. (2015). Mitochondrial dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (NPIQ). *Toxics*, 3(2), 198-223. <https://doi.org/10.3390/toxics3020198>
- Carozzi VA, Canta A, Oggioni N, Sala B, Chiorazzi A, y Meregalli C. (2010). Neurophysiological and neuropathological characterization of new murine models of chemotherapy-induced chronic peripheral neuropathies. 226: 301-9.
- Castelli, G., Desai, K. M., y Cantone, R. E. (2020). Peripheral neuropathy: evaluation and differential diagnosis. *American Family Physician*, 102(12), 732-739.

- Castillo, N., Daleffe, L. E., De Navarrete, E., Diacovetzky, J. E., Diaz, B., Gimenez, J., y Sala, H. (2010). *Biología e introducción a la biología celular: introducción al estudio de la biología*. Buenos Aires: Educando
- Cereghino, G.P.L. Cereghino, J. L., Ilgen, C., *et al.* (2002) Production of recombinant proteins in fermenter cultures of the yeast *Pichia pastoris*. *Curr. Opin. Biotechnol.*
- Cerdas Campos, W. D. (2018). Caracterización de los adultos mayores con neuropatía periférica a nivel de miembros inferiores documentada por estudios electrofisiológicos en Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología en el periodo comprendido entre abril 2014 a enero 2016 (Tesis Especialidad en Geriatria y Gerontología). Universidad de Costa Rica, Costa Rica
- Centa, A. (2018). *Dominios funcionales de las neuregulinas y su uso como diana terapéutica* (Disertación Doctoral). Universidad de Salamanca, España.
- Centa, A., Rodríguez-Barrueco, R., Montero, J. C., y Pandiella, A. (2018). The immunoglobulin-like domain of neuregulins potentiates ErbB3/HER3 activation and cellular proliferation. *Molecular oncology*, 12(7), 1061-1076.
- Chelini, A., Brogi, S., Paolino, M., Di Capua, A., Cappelli, A., Giorgi, G., *et al.* (2017). Synthesis and biological evaluation of novel neuroprotective pyridazine derivatives as excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) activators. *J. Med. Chem.* 60 (12), 5216–5221. doi:10.1021/acs.jmedchem.7b00383
- Chen, Z. L., Yu, W. M., y Strickland, S. (2007). Peripheral regeneration. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30, 209-233.
- Cioroiu, C., y Weimer, L. H. (2017). Update on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current neurology and neuroscience reports*, 17(6), 47. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0757-7>
- Clark, D. P., y Pazdernik, N. J. (2016). *Biotechnology: Academic Cell Update Edition (English Edition)*. Academic Cell.

- Comeau, S. R., Gatchell, D. W., Vajda, S., y Camacho, C. J. (2004). ClusPro: a fully automated algorithm for protein-protein docking. *Nucleic acids research*, 32(Web Server issue), W96–W99. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh354>
- Correddu, D., Montaña López, J. J., Vadakkedath, P. G., Lai, A., Pernes, J. I., Watson, P. R., y Leung, I. (2019). An improved method for the heterologous production of soluble human ribosomal proteins in *Escherichia coli*. *Scientific Reports*, 9(1), 8884. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45323-8>
- Demaré, S., Kothari, A., Calcutt, N. A., y Fernyhough, P. (2020). Metformin as a potential therapeutic for neurological disease: mobilizing AMPK to repair the nervous system. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 1-19.
- Dent, M. A. (2003). Daño y reparación del sistema nervioso. *CIENCIA ergo-sum*, 10(1), 68-79.
- Desta, I. T., Porter, K. A., Xia, B., Kozakov, D., y Vajda, S. (2020). Performance and its limits in rigid body protein-protein docking. *structure (London, England:1993)*, 28(9), 1071–1081.e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.06.006>
- Diezi, M., Buclin, T., y Kuntzer, T. (2013). Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. *Current Opinion in Neurology*, 26(5), 481-488.
- Durand, J. P., Deplanque, G., Montheil, V., Gornet, J. M., Scotte, F., Mir, O., ... y Goldwasser, F. (2012). Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of Oncology*, 23(1), 200-205.
- Duval, M., y Daniel, S. J. (2012). Meta-analysis of the efficacy of amifostine in the prevention of cisplatin ototoxicity. *Journal of Otolaryngology.Head & Neck Surgery*, 41(5).
- El Soury, M., y Gambarotta, G. (2019). Soluble neuregulin-1 (NRG1): a factor promoting peripheral nerve regeneration by affecting Schwann cell activity immediately after injury. *Neural Regeneration Research*, 14(8), 1374-1375. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.253516>

- Eckhoff, L., Knoop, A., Jensen, M. B., y Ewertz, M. (2015). Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *European Journal of Cancer*. (Oxford, England: 1990), 51(3), 292-300. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.11.024>
- Escuela Europea de Excelencia. (2019, 7 febrero). *3 Pasos para realizar un análisis de brechas en ISO 9001*. <https://www.escuelaeuropeaexcelencia.com/2019/02/3-pasos-para-realizar-un-analisis-de-brechas-en-iso-9001/>
- Fallon, M. T., Storey, D. J., Krishan, A., Weir, C. J., Mitchell, R., Fleetwood-Walker, S. M., Scott, A. C., y Colvin, L. A. (2015). Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol--a TRPM8 agonist. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(9), 2769–2777. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2642-8>
- Falls D. L. (2003). Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Experimental cell research*, 284(1), 14–30. [https://doi.org/10.1016/s0014-4827\(02\)00102-7](https://doi.org/10.1016/s0014-4827(02)00102-7)
- Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., y Longo, D. L. (2010). *Harrison manual de medicina*. McGraw Hill Educación.
- Fernández Vázquez, M. (2010). Entorno genético de β -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias.
- Fernández, P., Moreno, A., Leza, J., Lizasoain, I., Moro, M., y Portolés, A.V. (2018). *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Flatters, S., Dougherty, P. M., y Colvin, L. A. (2017). Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (NPIQ): a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 119(4), 737–749. <https://doi.org/10.1093/bja/aex229>
- Forcada, A. G. (2019). Neuropatías, radiculopatías y plexopatías. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(75), 4423-4436.
- Fornasari, B. E., Ronchi, G., Pascal, D., Visigalli, D., Capodivento, G., Nobbio, L., Perroteau, I., Schenone, A., Geuna, S., y Gambarotta, G. (2018). Soluble neuregulin1 is strongly

up-regulated in the rat model of Charcot-Marie-Tooth 1A disease. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 243(4), 370–374. <https://doi.org/10.1177/1535370218754492>

Fox, S. I., y Agud Aparicio, J. L. (2003). *Fisiología humana*. México: Mc Graw Hill.

French, C., y Kowal, M. (24 de setiembre de 2010). *Part:BBa K322921 - parts.igem.org*. IGen. http://parts.igem.org/Part:BBa_K322921

Fricker, F. R., y Bennett, D. L. (2011). The role of neuregulin-1 in the response to nerve injury. *Future Neurology*, 6(6), 809–822. <https://doi.org/10.2217/fnl.11.45>

Fricker, F. R., Lago, N., Balarajah, S., Tsantoulas, C., Tanna, S., Zhu, N., Fageiry, S. K., Jenkins, M., Garratt, A. N., Birchmeier, C., y Bennett, D. L. (2011). Axonally derived neuregulin-1 is required for remyelination and regeneration after nerve injury in adulthood. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(9), 3225–3233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2568-10.2011>

Fumagalli, G., Monza, L., Cavaletti, G., Rigolio, R., y Meregalli, C. (2021). *Proceso neuroinflamatorio implicado en diferentes modelos preclínicos de neuropatía periférica inducida por quimioterapia*. *Fronteras en inmunología*, 11,626687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>

Gaj, T., Gersbach, C. A., y Barbas III, C. F. (2013). ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in Biotechnology*, 31(7), 397-405.

Gambarotta, G., Fregnan, F., Gnani, S., y Perroteau, I. (2013). Neuregulin 1 role in Schwann cell regulation and potential applications to promote peripheral nerve regeneration. *International review of neurobiology*, 108, 223-256.

García-Chaumont, C., Seksek, O., Grzybowska, J., Borowski, E., y Bolard, J. (2010). Delivery systems for antisense oligonucleotides. *Pharmacology & Therapeutics*, 87(2-3), 255-277.

García, J. L. (2004). Ingeniería genética y biotecnología. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*.

- García-Robledo, J. E., Barrera, M. C., & Tobón, G. J. (2020). CRISPR/Cas: from adaptive immune system in prokaryotes to therapeutic weapon against immune-related diseases. *International reviews of immunology*, 39(1), 11–20. <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1677645>
- García-Vicente, R. (2019). Desarrollo de la técnica de electroporación de embriones para la generación de ratones modificados genéticamente mediante CRISPR/Cas9. (Tesis Maestría Biología Molecular). Universidad de Salamanca, España.
- Garrett, T. P., McKern, N. M., Lou, M., Elleman, T. C., Adams, T. E., Lovrecz, G. O., ... y Ward, C. W. (2002). Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor α . *Cell*, 110(6), 763-773.
- Gewandter, J. S., Kleckner, A. S., Marshall, J. H., Brown, J. S., Curtis, L. H., Bautista, J., Dworkin, R. H., Kleckner, I. R., Kolb, N., Mohile, S. G., & Mustian, K. M. (2020). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and its treatment: an NIH Collaboratory study of claims data. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(6), 2553–2562. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05063-x>
- Gewandter, J. S., Mohile, S. G., Heckler, C. E., Ryan, J. L., Kirshner, J. J., Flynn, P. J., ... y Morrow, G. R. (2014). A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (NPIQ): University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 22(7), 1807-1814.
- Goeddel, D. V., Kleid, D. G., Bolívar, F., Heyneker, H. L., Yansura, D. G., Crea, R., ... y Riggs, A. D. (1979). Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(1), 106-110.
- Gómez-Márquez, J. (2013). La revolución de la ingeniería genética. *Nova Acta Científica Compostelana*, 20.
- Gómez Sánchez, J. A. (2014). Implicación de la vía NRG-ErbB en la mielinización del sistema nervioso periférico (SNP), la neurofibromatosis y el desarrollo de tumores malignos del SNP.

- Gomis-Coloma, C., Velasco-Avilés, S., Gómez-Sánchez, J. A., Casillas-Bajo, A., Backs, J., y Cabedo, H. (2018). Class IIa histone deacetylases link cAMP signaling to the myelin transcriptional program of Schwann cells. *The Journal of Cell Biology*, 217(4), 1249-1268. <https://doi.org/10.1083/jcb.201611150>
- Gonzalez, H. (2016, 25 noviembre). *GAP Análisis para implementación de ISO 9001:2015*. Calidad & Gestion - Consultoría para Empresas. <https://calidadgestion.wordpress.com/2016/08/25/gap-analisis-para-implementacion-de-iso-90012015/>
- Gordon-Williams, R- y Farquhar-Smith, P. (2020). Recent advances in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-177. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21625>.
- Grisold, W., Cavaletti, G., y Windebank, A. J. (2012). Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-oncology*, 14(suppl_4), iv45-iv54.
- Guertin, A. D., Zhang, D. P., Mak, K. S., Alberta, J. A., y Kim, H. A. (2005). Microanatomy of axon/glia signaling during Wallerian degeneration. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(13), 3478-3487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3766-04.2005>
- Guillén Ponce, C., & Molina Garrido, M. J. (2019, 17 diciembre). *Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia*. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?showall=1>
- Gupta, V., Sengupta, M., Prakash, J., y Tripathy, B. C. (2016). An introduction to biotechnology. *basic and applied aspects of biotechnology*, 1-21. https://doi.org/10.1007/978-981-10-0875-7_1
- Gurney, J. G., Bass, J. K., Onar-Thomas, A., Huang, J., Chintagumpala, M., Bouffet, E., ... y Gajjar, A. (2014). Evaluation of amifostine for protection against cisplatin-induced serious

hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma. *Neuro-oncology*, 16(6), 848-855.

Hall, I. C., Sell, G. L., y Hurley, L. M. (2011). Social regulation of serotonin in the auditory midbrain. *Behavioral neuroscience*, 125(4), 501.

Hammarström, M., Hellgren, N., van Den Berg, S., Berglund, H., y Härd, T. (2002). Rapid screening for improved solubility of small human proteins produced as fusion proteins in *Escherichia coli*. *Protein science: a publication of the Protein Society*, 11(2), 313–321. <https://doi.org/10.1110/ps.22102>

Hanewinkel, R., Ikram, M. A., y Van Doorn, P. A. (2016). Peripheral neuropathies. *Handbook of clinical neurology*, 138, 263-282.

Hausheer, F. H., Schilsky, R. L., Bain, S., Berghorn, E. J., y Lieberman, F. (2006, February). Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In *Seminars in oncology* (Vol. 33, No. 1, pp. 15-49). WB Saunders.

Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., Lavoie Smith, E. M., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Gavin, P., Lavino, A., Lustberg, M. B., Paice, J., Schneider, B., Smith, M. L., Smith, T., Terstriep, S., Wagner-Johnston, N., Bak, K., Loprinzi, C. L., & American Society of Clinical Oncology (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(18), 1941–1967. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914>.

Holenz, J. (Ed.). (2015). *Lead generation: methods, strategies, and case studies*. Wiley-VCH. Estados Unidos: John Wiley and Sons.

Hu, L. Y., Mi, W. L., Wu, G. C., Wang, Y. Q., y Mao-Ying, Q. L. (2019). Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on NPIQ mechanisms. *Current Neuropharmacology*, 17(2), 184–196. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915143217>

- Huang, H., Ostroff, G. R., Lee, C. K., Wang, J. P., Specht, C. A., y Levitz, S. M. (2009). Distinct patterns of dendritic cell cytokine release stimulated by fungal β -glucans and toll-like receptor agonists. *Infection and immunity*, *77*(5), 1774-1781.
- Hsu, P. D., Lander, E. S., y Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, *157*(6), 1262-1278.
- Ibrahim, E. Y., y Ehrlich, B. E. (2020). Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Critical reviews in oncology/hematology*, *145*, 102831.
- Imai, S., Koyanagi, M., Azimi, Z., Nakazato, Y., Matsumoto, M., Ogihara, T., Yonezawa, A., Omura, T., Nakagawa, S., Wakatsuki, S., Araki, T., Kaneko, S., Nakagawa, T., y Matsubara, K. (2017). Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms. *Scientific reports*, *7*(1), 5947. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05784-1>
- Islam, B., Lustberg, M., Staff, N. P., Kolb, N., Alberti, P., y Argiriou, A. A. (2019). Vinca alkaloids, thalidomide and eribulin-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *24*, S63-S73.
- Itakura, K., Hirose, T., Crea, R., Riggs, A. D., Heyneker, H. L., Bolívar, F., y Boyer, H. W. (1977). Expression in *Escherichia coli* of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin. *Science*, *198*(4321), 1056-1063.
- Janes, K., Esposito, E, Doyle, T., Cuzzocrea, S., Tosh, D.K., Jacobson, K.A. *et al.* (2014). A3 adenosine receptor agonist prevents the development of paclitaxel-induced neuropathic pain by modulating spinal glialrestricted redox-dependent signaling pathways. *155*: 2560-67.
- Jessen, K. R., Mirsky, R., y Arthur-Farraj, P. (2015). The role of cell plasticity in tissue repair: adaptive cellular reprogramming. *Developmental Cell*, *34*(6), 613-620.
- Kale, V. P., Habib, H., Chitren, R., Patel, M., Pramanik, K. C., Jonnalagadda, S. C., Challagundla, K., y Pandey, M. K. (2021). Old drugs, new uses: drug repurposing in hematological malignancies. *Seminars in Cancer Biology*, *68*, 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.005>

- Kapust, R. B., Tözsér, J., Copeland, T. D., y Waugh, D. S. (2002). The P1' specificity of tobacco etch virus protease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 294(5), 949-955. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00574-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00574-0)
- Karlsson, J. O., Kurz, T., Flechsig, S., Näsström, J., y Andersson, R. G. (2012). Superior therapeutic index of calmagufodipir in comparison to mangafodipir as a chemotherapy adjunct. *Translational oncology*, 5(6), 492–502. <https://doi.org/10.1593/tlo.12238>
- Karp, G. (2019). *Biología celular y molecular: conceptos y experimentos* (Octava edición). McGraw-Hill. México.
- Karthikeyan, M., y Vyas, R. (2014). Chemoinformatics approach for the design and screening of focused virtual libraries. In *Practical Chemoinformatics* (pp. 93-131). Springer, New Delhi.
- Kawakami, K., Tunoda, T., Takiguchi, T., Shibata, K., Ohtani, T., Kizu, J., Nishio, M., Horai, T., Hama, T., y Taguchi, K. (2012). Factors exacerbating peripheral neuropathy induced by paclitaxel plus carboplatin in non-small cell lung cancer. *Oncology Research*, 20(4), 179–185. <https://doi.org/10.3727/096504012x13522227232192>
- Kedar, A., Cohen, M. E., y Freeman, A. I. (1978). Neuropatía periférica como complicación del tratamiento cis-diclorodiammineplatinum (II): un informe de caso. *Informes de tratamiento del cáncer*, 62(5), 819–821.
- Kerckhove, N., Collin, A., Condé, S., Chaletex, C., Pezet, D., Balayssac, D., y Guastella, V. (2018). Neuropathies périphériques chimio-induites: symptomatologie et épidémiologie [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology]. *Bulletin du Cancer*, 105(11), 1020–1032. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.07.009>
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., y Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 3(11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Klein, I., & Lehmann, H. C. (2021). Pathomechanisms of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Toxics*, 9(10), 229. <https://doi.org/10.3390/toxics9100229>

- Kozakov, Dima *et al.* (2017). “The ClusPro web server for protein-protein docking.” *Nature Protocols*.12(2) 255-278. doi:10.1038/nprot.2016.169
- Laforgia, M., Laface, C., Calabrò, C., Ferraiuolo, S., Ungaro, V., Tricarico, D., Gadaleta, C. D., Nardulli, P., y Ranieri, G. (2021). Peripheral neuropathy under oncologic therapies: a literature review on pathogenetic. Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1980. <https://doi.org/10.3390/ijms22041980>
- Lammoglia-Cobo, M. F., Lozano-Reyes, R., García-Sandoval, C. D., Avilez-Bahena, C. M., Trejo-Reveles, V., Muñoz-Soto, R. B., y López-Camacho, C. (2016). La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas. *Investigación en Discapacidad*, 5(2), 116-128.
- Lensink, M. F., Velankar, S., y Wodak, S. J. (2017). Modeling protein-protein and protein-peptide complexes: CAPRI (Sexta edición). *Proteins*, 85(3), 359-377. <https://doi.org/10.1002/prot.25215>
- Lensink, M.F., Velankar, S., Kryshchak, A., Huang, SY, Schneidman-Duhovny, D., Sali, A., ... y Wodak, SJ (2016). Predicción de complejos de homoproteínas y heteroproteínas mediante acoplamiento de proteínas y modelado basado en plantillas: un experimento CASP - CAPRI. *Proteínas: estructura, función y bioinformática*, 84, 323-348.
- Li, Q., y Loeb, J. A. (2001). Neuregulin-heparan-sulfate proteoglycan interactions produce sustained erbB receptor activation required for the induction of acetylcholine receptors in muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 276(41), 38068-38075.
- Li, T., Mizrahi, D., Goldstein, D., Kiernan, M. C., y Park, S. B. (2021). Chemotherapy and peripheral neuropathy. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(10), 4109–4121. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05576-6>
- Li, W., Zhu, W., Lv, C., Qu, H., Xu, K., Li, H., Li, H., Du, Y., Liu, G., Wang, Y., Wei, H. J., y Zhao, H. Y. (2018). Low-dose paclitaxel downregulates MYC proto-oncogene bHLH transcription factor expression in colorectal carcinoma cells. *Oncology letters*, 15(2), 1881–1887. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7525>

- Licht, T., Keilani, M.Y., y Crevenna, R. (2021). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (NPIQ). *Memo. Magazine of European Medical Oncology*, 14, 34-38. <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00688-3>
- Liu, B., Fan, L., Balakrishna, S., Sui, A., Morris, J. B., y Jordt, S. E. (2013). TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain. *PAIN®*, 154(10), 2169- 2177.
- Liu, L., Tian, D., Liu, C., Yu, K., y Bai, J. (2019). Metformin enhances functional recovery of peripheral nerve in rats with sciatic nerve crush injury. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Tesearch*, 25, 10067–10076. <https://doi.org/10.12659/MSM.918277>
- Liu, X. J., Zhang, Y., Liu, T., Xu, Z. Z., Park, C. K., Berta, T., ... y Ji, R. R. (2014). Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter. *Cell Research*, 24(11), 1374-1377.
- Loeza, P., Valdez, J., Baizabal, V., y López, J. (2004). Mecanismos de replicación de los plásmidos bacterianos. *REB*, 23(2), 71-78.
- Longart, M., & Buonanno, A. (2002). Las neuregulinas: una familia de factores con funciones críticas en el desarrollo del sistema nervioso y en la diferenciación y transformación celular [Neuregulins: A family of factors with critical functions during nervous system development and in the cellular transformation and differentiation]. *Revista de neurologia*, 34(1), 91–97. <https://doi.org/10.33588/rn.3401.2001446>
- López Lombana, A. D. P., y Hurtado Giraldo, H. (1993). La célula de Schwann. *Biomédica (Bogotá)*, 207-17.
- López, J. L., Sarmina, K. M. M., Sosa, D. P., y Monteon, A. L. (2017). Tecnología del ADN recombinante. *Kuxulkab'*, 23(47), 41-47.
- López Vallejo, F., Medina Franco, J. L., y Castillo, R. (2006). Diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*, 17(4), 452-457.
- Ludwig, P. E., Reddy, V., y Varacallo, M. (2020). Neuroanatomy, Neurons. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Luo, X., Prior, M., He, W., Hu, X., Tang, X., Shen, W., Yadav, S., Kiryu-Seo, S., Miller, R., Trapp, B. D., y Yan, R. (2011). Cleavage of neuregulin-1 by BACE1 or ADAM10 protein produces differential effects on myelination. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(27), 23967–23974. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.251538>
- Ma, J., Trinh, R. T., Mahant, I. D., Peng, B., Matthias, P., Heijnen, C. J., y Kavelaars, A. (2019). Cell-specific role of histone deacetylase 6 in chemotherapy-induced mechanical allodynia and loss of intraepidermal nerve fibers. *Pain*, 160(12), 2877-2890. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001667>
- Maeder, M. L., y Gersbach, C. A. (2016). Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*, 24(3), 430–446. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.10>
- Maihöfner, C., Diel, I., Tesch, H., Quandt, T., y Baron, R. (2021). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (NPIQ): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(8), 4223-4238. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06042-x>
- Maloney, S. M., Hoover, C. A., Morejon-Lasso, L. V., y Prosperi, J. R. (2020). Mechanisms of taxane resistance. *Cancers*, 12(11), 3323. <https://doi.org/10.3390/cancers12113323> .
- Martín, L. M. N., García, M. A., y Sánchez, C. A. R. Neuropatías Periféricas.
- Martin, L., Gonçalves Rocha, Silva, y Pessoa, M.D. (2011). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a literature review. *Einstein (São Paulo)*, 9(4), 538-544. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082011rw2220>
- Martínez-Gómez, A. (2014). Comunicación entre células gliales y neuronas I. Astrocitos, células de Schwann que no forman mielina y células de Schwann perisinápticas *Revista de Medicina e Investigación*, 2(2):75-84, DOI: 10.1016/S2214-3106(15)30002-9.
- Martínez, J. W., Sánchez-Naranjo, J. C., Londono-De Los Ríos, P. A., Isaza-Mejía, C. A., Sosa-Urrea, J. D., Martínez-Muñoz, M. A., López-Osorio, J. J., Marín-Medina, D. S., Machado-Duque, M. E., y Machado-Alba, J. E. (2019). Prevalence of peripheral neuropathy

associated with chemotherapy in four oncology centers of Colombia. Prevalencia de neuropatía periférica asociada a quimioterapia en cuatro centros oncológicos de Colombia. *Revista de Neurología*, 69(3), 94–98. <https://doi.org/10.33588/rn.6903.2019035>

Medina-Franco, J. L., Fernández-de Gortari, E., y Naveja, J. J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora. *Educación Química*, 26(3), 180-186.

Medina-Franco, J. L., Martínez-Mayorga, K., y Meurice, N. (2014). Balancing novelty with confined chemical space in modern drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(2), 151-165.

Misawa, S., Sato, Y., Katayama, K., Nagashima, K., Aoyagi, R., Sekiguchi, Y., Sobue, G., Koike, H., Yabe, I., Sasaki, H., Watanabe, O., Takashima, H., Nishizawa, M., Kawachi, I., Kusunoki, S., Mitsui, Y., Kikuchi, S., Nakashima, I., Ikeda, S., Kohara, N., ... Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group (2016). Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 15(11), 1129-1137. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30157-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30157-0)

Miyamoto, Y., Torii, T., Tanoue, A., Kawahara, K., Arai, M., Tsumura, H., ... y Yamauchi, J. (2017). Neuregulin-1 type III knockout mice exhibit delayed migration of Schwann cell precursors. *Biochemical and biophysical research communications*, 486(2), 506-513.

Montero, A. A., Vidal, P. I., Verdugo, A. A., y Calvo, E. T. (2019). Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 45(8), 535-545.

Moore, K. L., Dalley II, A. F., y Agur, A. M. R. (2018). *Anatomía con Orientación Clínica* (Octava edición). Lippincott Williams & Wilkins.

Morones Ramírez, R. (2010). Nueva tendencia en la biotecnología. *Ciencia UANL*, 13(3), 299-306.

Mukhtar, E., Adhami, V. M., y Mukhtar, H. (2014). Targeting microtubules by natural agents for cancer therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, 13(2), 275–284. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0791>

- Nazir, H. F., AlFutaisi, A., Zacharia, M., Elshinawy, M., Mevada, S. T., Alrawas, A., Khater, D., Jaju, D., y Wali, Y. (2017). Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. *Pediatric Blood & Cancer*, 64(12), 10.1002/pbc.26677. <https://doi.org/10.1002/pbc.26677>
- Ogiso, H., Ishitani, R., Nureki, O., Fukai, S., Yamanaka, M., Kim, J. H., ... y Yokoyama, S. (2002). Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell*, 110(6), 775-787.
- Othman, T., Goto, S., Lee, J. B., Taimura, A., Matsumoto, T., y Kosaka, M. (2001). Hyperthermic enhancement of the apoptotic and antiproliferative activities of paclitaxel. *Pharmacology*, 62(4), 208–212. <https://doi.org/10.1159/000056096>
- Ou, G. Y., Lin, W. W., y Zhao, W. J. (2021). Neuregulins in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 662474. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.662474>
- Pardines Juan, A. (2017). Electroporación in-vitro. Desarrollo de un nuevo sistema para la electroporación en superficie de células in-vitro. (Tesis Maestría en Biotecnología) Universidad Miguel Hernández, España.
- Park, S. B., Goldstein, D., Krishnan, A. V., Lin, C. S. Y., Friedlander, M. L., Cassidy, J., ... y Kiernan, M. C. (2013). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 63(6), 419-437.
- Pelley, J. W. (2011). Elsevier's integrated review biochemistry E-Book: with STUDENT CONSULT Online Access.
- Pérez, D. (2019). Modelo de expresión génica para la síntesis de un polipéptido del grupo farmacológico GLP-1 para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo II: acercamiento de la biología sintética (Tesis de licenciatura en Farmacia). Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.
- Pradilla, G. (2004). Diagnóstico y tratamiento de las neuropatías periféricas. *Diagnóstico y tratamiento de las neuropatías periféricas*, 131-143.

- Prieto-Martínez, F. D., y Medina-Franco, J. L. (2019). Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 21(2), 124-134.
- Porter, K. A., Xia, B., Beglov, D., Bohnuud, T., Alam, N., Schueler-Furman, O., y Kozakov, D. (2017). ClusPro PeptiDock: efficient global docking of peptide recognition motifs using FFT. *Bioinformatics* (Oxford, England), 33(20), 3299–3301. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx216>
- Reyes, M. Á. (2010). *Fundamentos de la biotecnología genómica* (No. QH506. F86 2010). <http://www.uam.mx/librosbiotec/fundamentos.pdf>
- Ramírez-Parra, E. (2007). *Arabidopsis thaliana*. *Investigación y Ciencia*, 376.36(. https://www.researchgate.net/publication/258870117_Arabidopsis_thaliana
- Robak, P., y Robak, T. (2019). Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs in R&D*, 19(2), 73–92. <https://doi.org/10.1007/s40268-019-0269-9>
- Ronchi, G., Haastert-Talini, K., Fornasari, B. E., Perroteau, I., Geuna, S., y Gambarotta, G. (2016). The neuregulin1/ErbB system is selectively regulated during peripheral nerve degeneration and regeneration. *European Journal of Neuroscience*, 43(3), 351-364.
- Roskoski R., Jr (2004). The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 319(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.04.150>
- Sada, H., Egashira, N., Ushio, S., Kawashiri, T., Shirahama, M., y Oishi, R. (2012). Repeated administration of amitriptyline reduces oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats. *Journal of pharmacological sciences*, 118(4), 547-551.
- Schlereth T et al (2019) Diagnosis and non-interventional therapy of neuropathic pain Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen; S2k-level guideline of the Deutsche Gesellschaft für Neurologie; *Guidelines for Diagnostics and Therapy in Neurology*. <https://www.dgn.org/leitlinien>
- Shah, A., Hoffman, E. M., Mauermann, M. L., Loprinzi, C. L., Windebank, A. J., Klein, C. J., & Staff, N. P. (2018). Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral

neuropathy in a population-based cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(6), 636–641. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317215>

Saldívar-González, F. I., y Medina-Franco, J. L. (2020). Chemoinformatics approaches to assess chemical diversity and complexity of small molecules. In *Small Molecule Drug Discovery* (pp. 83-102). Elsevier.

Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F. D., y Medina-Franco, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. *Educación química*, 28(1), 51-58.

Sánchez, A., y Gadea, J. (2014). Animales transgénicos para producción de proteínas humanas. In *Anales de Veterinaria de Murcia*, 30:7-18.

Sanders, M. P., Barbosa, A. J., Zarzycka, B., Nicolaes, G. A., Klomp, J. P., De Vlieg, J., y Del Rio, A. (2012). Comparative analysis of pharmacophore screening tools. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(6), 1607-1620.

Saravia Calderón, S. (12 de diciembre de 2019). *Hospital México asume con éxito reto de la cirugía oncológica en Costa Rica*. Caja Costarricense del Seguro Social. Recuperado 15 de octubre de 2021, de https://www.ccss.sa.cr/noticias/servicios_noticia?hospital-mexico-asume-con-exito-reto-de-la-cirugia-oncologica-en-costa-rica

Savitsky, P., Bray, J., Cooper, C. D., Marsden, B. D., Mahajan, P., Burgess-Brown, N. A., y Gileadi, O. (2010). High-throughput production of human proteins for crystallization: the SGC experience. *Journal of structural biology*, 172(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.06.008>

Sazonova, E. V., Kopeina, G. S., Imyanitov, E. N., y Zhivotovsky, B. (2021). Platinum drugs and taxanes: can we overcome resistance? *Cell Death Discovery*, 7(1):155. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00554-5>

Selvy, M., Pereira, B., Kerckhove, N., Gonneau, C., Feydel, G., Pétorin, C., Vimal-Bagué, A., Melnikov, S., Kullab, S., Hebban, M., Bouché, O., Slimano, F., Bourgeois, V., Lebrun-Ly, V., Thuillier, F., Mazard, T., Tavan, D., Benmammar, K. E., Monange, B., Ramdani, M., ... Balayssac, D. (2020). Long-term prevalence of sensory chemotherapy-induced peripheral neuropathy for 5 years after adjuvant FOLFOX chemotherapy to treat

- colorectal cancer: a multicenter cross-sectional study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2400. <https://doi.org/10.3390/jcm9082400>
- Seretny, M., Currie, G. L., Sena, E. S., Ramnarine, S., Grant, R., MacLeod, M. R., ... y Fallon, M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PAIN®*, 155(12), 2461-2470.
- Shilling, P.J., Mirzadeh, K., Cumming, A.J. *et al.* (2020). Improved designs for pET expression plasmids increase protein production yield in *Escherichia coli*. *Commun Biol* 3, 214). <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0939-8>
- Smith, E. M., Pang, H., Cirrincione, C., Fleishman, S., Paskett, E. D., Ahles, T., Bressler, L. R., Fadul, C. E., Knox, C., Le-Lindqwister, N., Gilman, P. B., Shapiro, C. L., & Alliance for Clinical Trials in Oncology (2013). Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 309(13), 1359–1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2813>
- Souza, F. I. D., Zumiotti, A. V., y Silva, C. F. D. (2010). Neuregulins 1-alpha and 1-beta on the regeneration the peripheral nerves. *Acta Ortopédica Brasileira*, 18(5), 250-254.
- Staff, N. P., Grisold, A., Grisold, W., & Windebank, A. J. (2017). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of neurology*, 81(6), 772–781. <https://doi.org/10.1002/ana.24951>
- Stassart, R. M., Fledrich, R., Velanac, V., Brinkmann, B. G., Schwab, M. H., Meijer, D., ... y Nave, K. A. (2013). A role for Schwann cell–derived neuregulin-1 in remyelination. *Nature Neuroscience*, 16(1), 48-54.
- Stockstill, K., Doyle, T. M., Yan, X., Chen, Z., Janes, K., Little, J. W., Braden, K., Lauro, F., Giancotti, L. A., Harada, C. M., Yadav, R., Xiao, W. H., Lionberger, J. M., Neumann, W. L., Bennett, G. J., Weng, H. R., Spiegel, S., y Salvemini, D. (2018). Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain. *The Journal of Experimental Medicine*, 215(5), 1301–1313. <https://doi.org/10.1084/jem.20170584>

- Thieman, W. J., y Palladino, M. A. (2010). *Introducción a la biotecnología*. Pearson Educación.
- Thomas, P.K. (1970) Peripheral neuropathy. *Br Med J*, 1, 349-352.
- Tobita, T., Guzman-Lepe, J., y Collin de l'Hortet, A. (2015). From hacking the human genome to editing organs. *Organogenesis*, 11(4):173-182.
- Vajda, S., Yueh, C., Beglov, D., Bohnuud, T., Mottarella, S. E., Xia, B., Hall, D. R., y Kozakov, D. (2017). New additions to the ClusPro server motivated by CAPRI. *Proteins*, 85(3), 435–444. <https://doi.org/10.1002/prot.25219>
- Vajda Lab & ABC Group Boston University and Stony Brook University. (s.f.). *ClusPro 2.0: protein-protein docking*. Clus Pro. Recuperado 18 de octubre de 2021, de <https://cluspro.org/login.php?redir=/results.php?offset=16>
- Valdespino-Gómez, V. M., Valdespino-Castillo, P. M., & Valdespino-Castillo, V. E. (2015). Interacción de las vías de señalización intracelulares participantes en la proliferación celular: potencial blanco de intervencionismo terapéutico [Cell signaling pathways interaction in cellular proliferation: Potential target for therapeutic interventionism]. *Cirugia y cirujanos*, 83(2), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.04.015>
- Vargas Thomas, J. G. (2016). Estudio descriptivo de la respuesta clínica obtenida con el uso de gabapentina en el manejo de la neuropatía inducida por quimioterapia mediante la Escala Visual Análoga (EVA) y las escalas funcionales Karnofsky y Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Scale (ECOG-PS) en los pacientes oncológicos del Servicio de Medicina Paliativa del Hospital México durante el período julio 2014 a agosto 2015. (Tesis Especialidad en Medicina Paliativa). Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
- Vargesson, N. (2019). The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 44(1), 88–95. <https://doi.org/10.1177/1753193418805249>
- Varona Sáez de Ibarra, R. (2020). Mecanismos implicados en el desarrollo de neuropatía periférica inducida por quimioterapia. (Tesis fin de grado). Universidad de Cantabria, España.

- Vásquez, G. R. (2008). *Biotecnología: generalidades, riegos y beneficios*. Uned: España.
- Velanac, V., Unterbarnscheidt, T., Hinrichs, W., Gummert, M. N., Fischer, T. M., Rossner, M. J., ... y Schwab, M. H. (2012). Bace1 processing of NRG1 type III produces a myelin-inducing signal but is not essential for the stimulation of myelination. *Glia*, 60(2), 203-217.
- Velasco, R., y Bruna, J. (2010). Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 25(2), 116-131.
- Villarreal Dolores, B. V., Castillo Martinez, J. R., y Mercado Jauregui, M. A. (2011). Conocimiento de la familia sobre los efectos adversos de la quimioterapia en pacientes con cáncer (Tesis Especialidad en Enfermería en Cuidado Enfermero en Oncología) Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.
- Walsh, G. (2013). *Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology*. John Wiley & Sons.
- Wang, J. Y., Miller, S. J., y Falls, D. L. (2001). The N-terminal region of neuregulin isoforms determines the accumulation of cell surface and released neuregulin ectodomain. *The Journal of biological Chemistry*, 276(4), 2841–2851. <https://doi.org/10.1074/jbc.M005700200>
- Wasilenko, J.L., Sarmiento, L., Spatz, S. and Pantin-Jackwood, M. (2010), Cell surface display of highly pathogenic avian influenza virus hemagglutinin on the surface of *Pichia pastoris* cells using α -agglutinin for production of oral vaccines. *Biotechnol Progress*, 26: 542-547. <https://doi.org/10.1002/btpr.343>
- Welch, M., Villalobos, A., Gustafsson, C., y Minshull, J. (2011). Designing genes for successful protein expression. *Methods in enzymology*, 498, 43-66.
- Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature*. 2012;482(7385):331-8. DOI 10.1038/nature10886.
- Wilkinson, J. L. (2014). *Neuroanatomy for medical students*. Butterworth-Heinemann. <https://www.sciencedirect.com/book/9780750614474/neuroanatomy-for-medical-students#book-info>.

- Xie, J. D., Chen, S. R., Chen, H., y Pan, H. L. (2017). Bortezomib induces neuropathic pain through protein kinase C-mediated activation of presynaptic NMDA receptors in the spinal cord. *Neuropharmacology*, *123*, 477-487. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.027>
- Yamamoto, S., y Egashira, N. (2021). Drug repositioning for the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a mechanism- and screening-based strategy. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 607780. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.607780>
- Yang, Y., Zhang, Y. G., Lin, G. A., Xie, H. Q., Pan, H. T., Huang, B. Q., Liu, J. D., Liu, H., Zhang, N., Li, L., y Chen, J. H. (2014). Spinal changes of a newly isolated neuropeptide endomorphin-2 concomitant with vincristine-induced allodynia. *PLoS one*, *9*(2), e89583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089583>
- Yarden, Y., y Sliwkowski, M. X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *2*(2), 127–137. <https://doi.org/10.1038/35052073>
- Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., & Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International journal of molecular sciences*, *20*(6), 1451. <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
- Zhang, D., y Kanakkanthara, A. (2020). Beyond the paclitaxel and vinca alkaloids: next generation of plant-derived microtubule-targeting agents with potential anticancer activity. *Cancers*, *12*(7), 1721. <https://doi.org/10.3390/cancers12071721>
- Zhang, H., y Dougherty, P. M. (2014). Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Anesthesiology*, *120*(6):1463-1475. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000176>

APÉNDICES

Apéndice A. Correspondencia de consulta al Departamento de Farmacoepidemiología 10 de agosto de 2021

Andrea Alvarez

De: Andrea Alvarez <alvarezandrea58@gmail.com>
Enviado el: martes, 10 de agosto de 2021 11:02
Para: Correspondencia Institucional CCSS
Asunto: RE: Consulta sobre estadísticas de incidencia de pacientes que recibieron quimioterapia
Datos adjuntos: CartaCCSSFcoepidemiologia.pdf; CédulaVigente_2021.pdf
Buenos días.

Adjunto lo solicitado.

Enviado desde [Correo](#) para Windows 10

De: [Correspondencia Institucional CCSS](#)
Enviado: lunes, 9 de agosto de 2021 13:23
Para: [Andrea Alvarez](#)
Asunto: RE: Consulta sobre estadísticas de incidencia de pacientes que recibieron quimioterapia

Estimado (a) usuario (a):

La información enviada, no puede ser tramitada, ya que debe hacerla llegar por este mismo medio a través de una nota formal firmada digitalmente o a puño y letra (escaneado) dirigida directamente a la unidad que atenderá su gestión; caso contrario, se recibirán documentos en formato físico impreso (papel) en la Plataforma de Correspondencia Institucional (COIN), ubicada en el sótano 1 del Edificio Laureano Echandi. Lo anterior, con fundamento en el artículo 4 inciso a) y artículo 7 inciso b) de la Ley de Regulación del Derecho de Petición, mismos que establecen:

“ARTÍCULO 4.- Formalidad en el ejercicio del derecho de petición

a) Las peticiones se formularán por escrito, debiendo incluir, necesariamente, el nombre, la cédula o el documento de identidad, el objeto y el destinatario de la petición. Cada escrito deberá ir firmado por el peticionario o los peticionarios”.

“ARTÍCULO 7.- Peticiones incompletas. Plazo de subsanación o inadmisión

(...)

b) Si el escrito de petición no reuniera los requisitos establecidos en el artículo 4, o no reflejara los datos necesarios con la suficiente claridad, se requerirá al peticionario para que subsane los defectos advertidos en el plazo de cinco días hábiles, con el apercibimiento de que, si así no lo hiciera, se le tendrá por desistido de su petición, notificándose entonces su archivo inmediato”.

GEGCH



Correspondencia Digital COIN

Subárea Archivo y Correspondencia

Área Publicaciones e Impresos

Teléfono: 2539-0903 | Central: 2539-0000 Ext. 7162

Correo: coincss@ccss.sa.cr

1

De: Andrea Alvarez <alvarezandrea58@gmail.com>

Enviado el: lunes, 9 de agosto de 2021 13:18

Para: Correspondencia Institucional CCSS <coincss@ccss.sa.cr>

Asunto: Consulta sobre estadísticas de incidencia de pacientes que recibieron quimioterapia

Buenas tardes

Mi nombre es Andrea Alvarez Hdez., soy estudiante de la Universidad Internacional de las Américas de la carrera de farmacia y me encuentro haciendo mi trabajo de graduación. Quería saber si ustedes podrían facilitarme alguna estadística (la más reciente de ser posible) sobre el número de pacientes que han recibido quimioterapia como tratamiento por cáncer. Adicionalmente, requiero una estadística sobre pacientes que han recibido gabapentina como tratamiento por neuropatía periférica.

Muchas gracias

Enviado desde [Correo](#) para Windows 10

San José, 9 de agosto de 2021

Señores

Dirección de Farmacoepidemiología

Caja Costarricense del Seguro Social

Estimados señores

Reciban un cordial saludo. Mi nombre es Andrea Tatiana Alvarez Hernández, cédula 110450224, soy estudiante de la Universidad Internacional de las Américas de la carrera de Farmacia y me encuentro haciendo mi trabajo de graduación. Quería saber si ustedes podrían facilitarme alguna estadística (la más reciente de ser posible) sobre el número de pacientes que han recibido quimioterapia como tratamiento por cáncer. Adicionalmente, requiero una estadística sobre pacientes que han recibido gabapentina como tratamiento por neuropatía periférica. Muchas gracias.

Saludos cordiales,

ANDREA TATIANA
ALVAREZ HERNANDEZ
(FIRMA)

Firmado digitalmente por ANDREA
TATIANA ALVAREZ HERNANDEZ
(FIRMA)
Fecha: 2021.08.09 14:34:19 -06'00'

Andrea Alvarez Hernández

Estudiante Carrera de Farmacia, UIA

Apéndice B. CCSS: Pacientes tratados en unidad de quimioterapia. Periodo 2015-2019

UNIDAD HOSPITALARIA	2015			2016			2017			2018			2019			Promedio Anual del Período		
	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente
Hospital Nacional de Niños	394	7860	19,9	335	8380	25	578	8373	14,5	437	8226	18,8	433	5430	12,5	435,4	7653,8	18,2
Hospital México		19877			20836			10062			23855			26386			20203,2	
Hospital San Juan de Dios		12046			18585			20434			21899			22763			19145,4	
Hospital Rafael Angel Calderón Guardia	1673	7769	4,6	1531	7961	5,2	1291	8578	6,6	1591	8252	5,2	1348	8043	6	1486,8	8120,6	5,5
Hospital Max Peralta Jiménez		6940		731	8758	12	1355	9711	7,2	1511	11946	7,9	1740	12089	6,9	1334,3	9888,8	8,5
TOTAL General	2067	54492	12,3	2597	64520	14,1	3224	57158	9,4	3539	74178	10,6	3521	74711	8,5	2989,6	65011,8	11

Fuente: Dirección de Farmacoepidemiología, CCSS.

Apéndice C. Respuesta a la consulta, correo del 18 de agosto del 2021

RE solicitud de
aclaración de consulta

Andrea Alvarez

De: Angélica Vargas Camacho <anvargasc@ccss.sa.cr>
Enviado el: miércoles, 18 de agosto de 2021 10:53
Para: Andrea Alvarez
Asunto: RE: solicitud de aclaración de consulta

Estimada Andrea

Muy buenos días, con todo gusto. Muchos éxitos ¡!



Dra. Angelica Vargas Camacho, Jefe

Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica

Dirección de Farmacoepidemiología. Enlace de Farmacovigilancia

Teléfono: 2539-1074 | Central: Ext. 8603

Correo: anvargasc@ccss.sa.cr

De: Andrea Alvarez <alvarezandrea58@gmail.com>

Enviado el: miércoles, 18 de agosto de 2021 10:47

Para: Angélica Vargas Camacho <anvargasc@ccss.sa.cr>

Asunto: Re: solicitud de aclaración de consulta

Estimada doctora Vargas.

Muchísimas gracias por la información que me envió, para mí es de mucho valor. Gracias también por su gentileza y amabilidad, de verdad que lo aprecio mucho. Que Dios la bendiga enormemente.

Espero que tenga una excelente semana y de nuevo muchas gracias.

Saludos cordiales,

Andrea Alvarez

Estudiante de Farmacia, UIA

El mar, 17 ago 2021 a las 10:10, Angélica Vargas Camacho

(<anvargasc@ccss.sa.cr>) escribió: Estimada Andrea

Muy buenos días. En atención a la información solicitada hace unos días sobre los pacientes que reciben gabapentina y tratamientos oncológicos, me permito remitirte la información elaborada por el área de Farmacoeconomía para lo que corresponda.

Consulta 1: “Estadística sobre pacientes que han recibido gabapentina como tratamiento por neuropatía periférica”

Actualmente la información disponible no nos permite relacionar el consumo de un medicamento y un diagnóstico específico. Sin embargo, según información extraída del cubo de EDUS, podemos indicar que 5 298 personas fueron atendidas en 2020 por “POLINEUROPATIAS Y OTROS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO”

(diagnósticos G60-G64 según clasificación CIE10), mientras que al 15/08/2021 dicha cifra era de 4 551 personas. Asimismo, en el siguiente cuadro se presenta la

cantidad de pacientes que, en promedio, recibieron tratamiento con gabapentina cada día:

CCSS: Cantidad promedio de pacientes en tratamiento con gabapentina cada día

Estimación según consumo y dosis diaria
definida de 1 800 mg Periodo 2007 - junio
de 2021

Año	Personas	Variación
2007	11	
2008	13	18,2%
2009	21	61,5%
2010	69	228,6%
2011	93	34,8%
2012	121	30,1%
2013	162	33,9%
2014	245	51,2%
2015	385	57,1%
2016	709	84,2%
2017	1496	111,0%
2018	2809	87,8%
2019	4187	49,1%
2020	5678	35,6%
2021 (junio)	7273	28,1%

Fuentes:

- Cubo de consumo del Sistema Informático de Contabilidad de Suministros (SICS), CCSS.
- https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX12

Consulta 2: “Número de pacientes que han recibido quimioterapia como tratamiento por cáncer”

Se dispone de la estadística sobre cantidad de pacientes atendidos en unidad de quimioterapia, sin embargo, alrededor del 10-15% podrían ser tratamientos no oncológicos.

CCSS: Pacientes tratados en unidad de quimioterapia

UNIDAD HOSPITALARIA	2015			2016			2017			2018			2019			Promedio Anual del Periodo		
	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente	Cantidad Pacientes atendidos primera vez en el año	Cantidad de Atenciones brindadas en el año	Promedio de atenciones por paciente
Hospital Nacional de Niños	394	7860	19,9	335	8380	25	578	8373	14,5	437	8226	18,8	433	5430	12,5	435,4	7653,8	18,2
Hospital Mexico		19877			20836			10062			23855			26386			20203,2	
Hospital San Juan de Dios		12046			18585			20434			21899			22763			19145,4	
Hospital Rafael Angel Calderon Guardia	1673	7769	4,6	1531	7961	5,2	1291	8578	6,6	1591	8252	5,2	1348	8043	6	1486,8	8120,6	5,5
Hospital Max Peralta Jiménez		6940		731	8758	12	1355	9711	7,2	1511	11946	7,9	1740	12089	6,9	1334,3	9888,8	8,5
TOTAL General	2067	54492	12,3	2597	64520	14,1	3224	57158	9,4	3539	74178	10,6	3521	74711	8,5	2989,6	65011,8	11

Fuente: Dirección de Farmacoepidemiología, CCSS.

En espera de que la información sea de utilidad, le saluda



Dra. Angelica Vargas Camacho, Jefe
 Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica
 Dirección de Farmacoepidemiología. Enlace de Farmacovigilancia
 Teléfono: 2539-1074 | Central: Ext. 8603
 Correo: anvargasc@ccss.sa.cr

Apéndice D. Oficio DFE AFEC 0323-2021



Oficio DFE AFEC
0323-2021 Solicitud d



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Dirección de Farmacoepidemiología
Área de Farmacoeconomía
Teléfono: 2539-0000 ext. 8602
Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr

DFE-AFEC-0323-2021
27 de septiembre de 2021

Atención:
Andrea Álvarez Hernández
Estudiante de Farmacia en Universidad Internacional de las Américas

ASUNTO: Información sobre consumo de fármacos quimioterapéuticos.

En atención a su carta del 20 de agosto de 2021, mediante la cual solicita información sobre los fármacos quimioterapéuticos más utilizados, me permito comunicarle que actualmente nuestros sistemas de información no nos permiten obtener reportes de consumo de medicamentos con el nivel de detalle que usted indica. No obstante, podemos proveer el consumo general de los medicamentos del grupo terapéutico denominado antineoplásicos e inmunomoduladores, los cuales se destinan para el tratamiento del cáncer. Adjunto a esta nota le remitimos el archivo Excel "ABC antineoplásicos 2019 - agosto 2021" el cual contiene el listado de los 100 medicamentos de mayor consumo para los años 2019, 2020 y acumulado hasta agosto de 2021.

En relación con el punto 2 de su solicitud, sobre los fármacos indicados en pacientes con diagnóstico de neuropatía periférica inducida por quimioterapia, le adjuntamos el documento "CCF-0712-02-16 Protocolos de manejo del dolor Neuropático en la CCSS".

Esperamos que la información sea de utilidad.

Atentamente,

ÁREA DE FARMACOECONOMÍA
HUGO
MARIN PIVA
(FIRMA)

Firmado digitalmente
por HUGO MARIN
PIVA (FIRMA)
Fecha: 2021.09.27
12:06:00 -06'00'

Dr. Hugo Marín Piva
Médico, Jefe

HMP/esm/smcf

C.
Dra. Marjorie Obando Elizondo, Directora, Dirección de Farmacoepidemiología
Archivo

Apéndice E. Protocolo Manejo del Dolor Neuropático



CCF-0712-02-16
Protocolos manejo de

Apéndice F. Caja Costarricense de Seguro Social. Top 100 medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores de mayor consumo. Periodo 2019 - agosto de 2021

Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)
1	110413825 Filgrastim 300 ug/mL (30 Millones UI). Solución estéril inyectable. Frasco ampolla con 1 mL o Filgrastim 300 ug/mL (30 Millones UI). Solución estéril inyectable. Jeringa prellenada con 1 mL o Filgrastim 300 ug/0.5 mL (30 Millones UI). Solución estéril inyectable. Jeringa prellenada con 0.5 mL. [El filgrastim es un agente hematopoyético biosintético por tecnología ADN recombinante. No contiene preservantes.]	FRASCO AMPOLLA	47 279,20	55 361,43	34 873,41
2	110413920 Fluorouracilo 500 mg. Solución inyectable. Ampolla o frasco ampolla con 10 mL (50 mg/mL) o 20 mL (25 mg/mL)	AMPOLLA	49 554,00	51 046,00	29 974,00
3	110410043 Micofenolato de mofetilo 250 mg. Cápsulas.	CIENTO	36 017,11	39 597,79	27 155,15
4	110413300 Cisplatino 10 mg. Polvo liofilizado para inyección. Inyectable. Frasco ampolla o cisplatino 10 mg. Solución estéril. Inyectable. Frasco ampolla con 10 mL (1 mg/mL) o frasco ampolla con 20 mL (0.5 mg/mL)	FRASCO AMPOLLA	38 063,30	37 673,00	20 834,30
5	110410150 Metotrexato 2.5 mg (como metotrexato base) o metotrexato (sódico) 2.5 mg. Tabletas.	CIENTO	28 297,67	30 538,44	21 162,30
6	110410220 Azatioprina 50 mg. Tabletas con o sin recubierta.	CIENTO	23 296,91	25 128,60	17 081,48
7	110414353 Oxaliplatino 50 mg Polvo liofilizado para solución para infusión. Inyectable. Frasco ampolla u oxaliplatino 50 mg (5 mg/mL). Concentrado para solución para infusión. Inyectable. Frasco ampolla con 10 mL.	FRASCO AMPOLLA	21 994,00	24 526,00	16 146,00
8	110413100 Metotrexato base 50 mg (como metotrexato sódico). Solución inyectable. Frasco ampolla con 2 mL ó 5 mL. Sin preservante	FRASCO AMPOLLA	27 703,78	22 224,18	16 647,40
9	110413280 Ciclofosfamida anhidra 500 mg (como ciclofosfamida monohidrato). Polvo para inyección. Frasco ampolla, con o sin diluyente	FRASCO AMPOLLA	17 703,10	18 057,60	10 710,00
10	111410091 Etanercept 50 Mg. Solución Inyectable. Jeringa Prellenada Con 1 MI. Para Dosis Única Ó Etanercept 50 Mg. Solución Inyectable. Pluma Prellenada Con 1 MI. Para Dosis Única.	FRASCO AMPOLLA	17 518,00	17 351,00	11 454,00
11	110414950 Epirubicina hidrocloreuro 50 mg. Polvo liofilizado para inyección. Frasco ampolla con o sin preservante, con o sin diluyente ó epirubicina	FRASCO AMPOLLA	16 132,00	15 884,00	9 488,20

Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)
	hidrocloruro 2 mg/mL. Solución inyectable sin preservante. Frasco ampolla con 25 mL.				
12	110410190 Anastrozol 1 mg tableta recubierta ó letrozol 2.5 mg tableta recubierta	CIENTO	12 119,05	13 466,61	9 370,38
13	110411618 Tacrolimus 1 mg. Cápsulas.	CIENTO	12 254,97	12 727,32	8 313,22
14	110414130 Interferón beta 1-a de origen ADN recombinante 30 ug (6 millones de UI /0.5 mL). Solución inyectable. Jeringa prellenada de 1 mL	FRASCO AMPOLLA	11 510,00	12 600,00	8 785,00
15	110414134 Interferon beta 1-b de origen ADN recombinante 0.25 mg (8.0 millones de U.I./mL). Polvo liofilizado para inyección. Frasco ampolla con diluyente adjunto en jeringa precargada.	FRASCO AMPOLLA	12 116,00	11 595,00	7 747,00
16	110416455 Ciclosporina 100 mg/mL. Solución oral con 100 mg/mL de ciclosporina A. Frasco con 50 mL.	FRASCO	10 330,00	11 198,00	7 056,00
17	110414840 Vincristina sulfato 1 mg/mL. Solución estéril. Inyectable. Frasco ampolla con 1 mL o Vincristina sulfato 1 mg. Polvo en forma liofilizada para inyección. Frasco ampolla. Con o sin diluyente adjunto	FRASCO AMPOLLA	10 602,88	10 160,60	7 012,20
18	110414395 Paclitaxel 6 mg/mL. Solución para inyección. Concentrado para infusión intravenosa. Inyectable. Frasco ampolla con 50 mL	FRASCO AMPOLLA	10 492,00	9 720,00	5 682,00
19	111410090 Tocilizumab 200Mg/10MI. Frasco Ampolla.	FRASCO AMPOLLA	7 830,00	8 437,00	1 727,00
20	110411615 Tamoxifeno base 20 mg (como citrato de tamoxifeno). Tabletas.	CIENTO	8 063,55	7 913,15	5 160,57
21	110413795 Etopósido 20 mg/mL. Solución inyectable. Ampolla o frasco ampolla con 5 mL	AMPOLLA	10 035,16	7 859,34	5 577,65
22	110414653 Trastuzumab 600 mg/5 mL (120 mg/mL). Solución inyectable. Frasco ampolla con 5 mL o Trastuzumab 440 mg. Concentrado para infusión, en polvo para inyección en forma liofilizada. Frasco ampolla. Con diluyente adjunto.	FRASCO AMPOLLA	7 348,00	7 806,00	5 434,00
23	110413315 Citarabina 500 Mg. Polvo Liofilizado Frasco Ampolla O Citarabina 500 Mg. Solución Inyectable. Frasco Ampolla Con 10 MI.	FRASCO AMPOLLA		7 678,00	7 374,00
24	110413310 Citarabina 100 mg (Sinónimo ARA-C). Polvo liofilizado.Frasco ampolla o ampolla, con o sin diluyente adjunto o Citarabina 100 mg/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla con 1 mL. Sin preservantes.	FRASCO AMPOLLA	22 938,75	7 677,49	5 378,45
25	111410093 Adalimumab 40 Mg/0,8 MI. Solución Inyectable. Jeringa Prellenada Con 0.8 MI. Para Uso Como Monodosis Ó Adalimumab 40 Mg/0,4 MI. Solución Inyectable. Pluma Precargada Con 0.4 MI.	FRASCO AMPOLLA	5 929,00	6 516,00	4 609,00
26	110414845 Irinotecan hidrocloruro 20 mg/mL (como sal trihidratada). Solución inyectable. Frasco ampolla con 5 mL	FRASCO AMPOLLA	4 929,00	6 368,00	4 624,00

Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)
27	110413375 Dacarbazina 200 mg. Polvo para inyección. Frasco ampolla de 20 mL con o sin diluyente adjunto	FRASCO AMPOLLA	4 808,00	5 724,00	3 174,00
28	110410285 Capecitabina 500 mg. Tabletas recubiertas	CIENTO	4 939,69	5 609,56	4 037,62
29	110410865 Hidroxicarbamida 500 mg. Cápsulas [Sinónimo: Hidroxiurea].	CIENTO	5 146,41	5 246,67	3 792,30
30	111410097 Tocilizumab 80Mg/4Ml. Frasco Ampolla.	FRASCO AMPOLLA	4 415,00	4 842,08	820,00
31	110414952 Gemcitabina base 200 mg (como hidrocloreto). Polvo liofilizado con o sin diluyente adjunto. Inyectable. Frasco ampolla.	FRASCO AMPOLLA	4 271,00	4 842,00	3 316,00
32	111410002 Citarabina 500 Mg. Frasco Ampolla. Inyectable. Con Diluyente (Con O Sin Preservante) O Sin Diluyente.	FRASCO AMPOLLA	8 641,72	4 794,88	2,00
33	110413236 Rituximab 500 mg. Solución inyectable. Concentrado para inyección para infusión intravenosa. Frasco ampolla con 50 mL.	FRASCO AMPOLLA	4 486,00	4 421,00	3 057,00
34	110414123 Ifosfamida 1 g ó 2 g. Polvo liofilizado para inyección con o sin diluyente. Frasco ampolla.	FRASCO	4 656,61	4 344,59	3 597,14
35	111410062 Omalizumab 150 Mg, Frasco	FRASCO	3 874,00	4 148,00	2 744,00
36	110414951 Gemcitabina base 1 gramo (como hidrocloreto). Polvo liofilizado con o sin diluyente adjunto. Inyectable. Frasco ampolla.	FRASCO AMPOLLA	3 954,00	4 034,00	3 110,00
37	110413230 Bleomicina base 15 unidades (como sulfato de bleomicina). Polvo para inyección. Frasco ampolla de 5 mL ó 10 mL ó ampolla de 5 mL, con o sin diluyente adjunto	FRASCO AMPOLLA	4 025,00	3 889,00	2 182,00
38	110413235 Rituximab 100 mg. Solución inyectable. Concentrado para inyección para infusión intravenosa. Frasco ampolla con 10 mL.	FRASCO AMPOLLA	3 702,00	3 738,00	2 366,00
39	110411617 Tacrolimus 0.5 mg. Cápsulas.	CIENTO	3 240,52	3 481,42	2 331,57
40	110414167 Asparaginasa 10.000 UI. Polvo liofilizado para solución inyectable	FRASCO AMPOLLA	4 068,00	3 468,00	1 450,00
41	110414160 Docetaxel anhidro 80 mg/4mL (como docetaxel trihidratado). Solución concentrada para inyección. Frasco ampolla con 4 mL	FRASCO AMPOLLA	2 058,00	3 050,00	1 980,00
42	110413390 Carboplatino 450 mg. Liofilizado para inyección. Frasco ampolla con o sin diluyente o Carboplatino 10 mg/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla con 45 mL.	FRASCO AMPOLLA	2 739,00	2 963,50	1 950,00
43	110414136 Interferón Beta 1-a de origen ADN Recombinante, 44 ug (12 millones de UI)/0.5 mL. No contiene albúmina humana. Contiene preservante. Fórmula. Solución inyectable. Jeringa prellenada de vidrio tipo I ó de plástico de 1 mL ó Interferón beta 1-a de origen ADN Recombinante 44 ug (12 millones de UI)/0.5 mL. Contiene albúmina humana. No contiene preservante. Fórmula. Solución inyectable. Jeringa prellenada de vidrio	UNIDAD	2 495,00	2 747,00	1 882,00

Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)
	tipo I ó de plástico de 1 mL ó Interferón beta 1-a de origen ADN Recombinante, 44 ug (12 millones de UI)/0.5 mL. No contiene albúmina. Contiene preservante. Fórmula. Solución inyectable. Cartucho de vidrio prellenado con 1.5 mL de solución inyectable para ser insertado en un auto-inyector. Para dosis múltiple (tres dosis).				
44	110413395 Carboplatino 150 mg. Liofilizado para inyección. Frasco ampolla con o sin diluyente adjunto o Carboplatino 10 mg/mL. Solución inyectable. Frasco ampolla con 15 mL	FRASCO AMPOLLA	2 379,51	2 581,80	1 560,00
45	111410136 Trióxido de Arsénico 0,5Mg/MI Solución Oral Frasco 20 MI.	FRASCO	2 673,00	2 474,00	1 544,00
46	110410775 Flutamida 250 mg. Tabletas.	CIENTO	2 650,34	2 463,56	1 414,31
47	111410142 Tocilizumab 162 Mg / 0,9 MI Solución Inyectable Subcutánea, Jeringa Prellenada.	UNIDAD	99,00	2 260,00	10 390,00
48	110414155 Docetaxel anhidro 20 mg/mL (como docetaxel trihidratado). Solución concentrada para inyección. Frasco ampolla con 1 mL	FRASCO AMPOLLA	1 316,00	2 110,00	1 419,00
49	111410032 Metotrexate 1 G. Frasco Inyectable	FRASCO	2 312,52	1 999,99	778,90
50	110414837 Vinblastina sulfato 10 mg. Inyectable. Frasco ampolla de 10 mL a 14 mL con 10 mg del polvo liofilizado para inyección o Vinblastina sulfato 1 mg/mL. Solución estéril para inyección. Frasco ampolla con 10 mL.	FRASCO AMPOLLA	1 733,00	1 935,75	853,00
51	111410070 Fulvestrant 250 Mg. Solución Inyectable. Jeringa Prellenada Con 5 MI. Dosis Única.	UNIDAD	1 315,00	1 760,00	1 245,00
52	111410134 Secukinumab 150Mg Polvo Para Solución Inyectable. Vial.	UNIDAD	1 165,00	1 745,00	1 477,00
53	110410935 Imatinib 400 mg (como mesilato). Tabletas recubiertas (film coated)	CIENTO	1 430,37	1 450,10	986,53
54	111410106 Pertuzumab 420Mg / 14 MI Fa	FRASCO AMPOLLA	877,00	1 398,00	1 218,00
55	111410125 Pembrolizumab 25Mg/MI Solución Para Infusión Intravenosa Fa 4 MI.	FRASCO	567,00	1 283,00	1 122,00
56	111410054 Cetuximab 100 Mg, Frasco Ampolla.	FRASCO AMPOLLA	893,00	1 210,00	941,00
57	110414121 Idarubicina hidrocloreuro 5 mg. Polvo liofilizado para inyección. Frasco ampolla	FRASCO AMPOLLA	1 164,00	1 168,00	1 007,00
58	110411619 Talidomida 50 mg. Cápsulas ó Talidomida 100 mg. Tabletas	CIENTO	1 056,62	1 162,18	748,31
59	110411140 Mercaptopurina 50 mg. Tabletas.	CIENTO	960,33	1 081,49	777,64
60	110414310 Mitomicina 5 mg o mitomicina 20 mg. Polvo para inyección. Frasco ampolla	FRASCO AMPOLLA	1 282,00	988,00	500,00
61	111410068 Nilotinib 200 Mg, Cápsula.	CIENTO	741,04	952,44	697,64

Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)
62	111410057 Bortezomib 3.5 Mg, Frasco Polvo Liofilizado.	FRASCO	594,00	945,00	815,00
63	111410102 Trastuzumab Emtansina 100 Mg. Frasco Ampolla.	FRASCO AMPOLLA	747,00	933,00	641,00
64	111410051 Inmuglobulina Antitimocítica 25 Mg/ 5 MI, de Origen de Conejos.	FRASCO	1 043,00	914,00	400,00
65	110410300 Ciclofosfamida 50 mg. Tabletas con o sin recubierta.	CIENTO	995,13	880,81	544,93
66	111410063 Doxorubicina 10 Mg, Fco-Ampolla Con Diluyente Adjunto.	FRASCO AMPOLLA	1 365,30	835,00	305,20
67	111410042 Bevacizumab 400 Mg, Inyectable.	AMPOLLA	655,00	777,00	621,00
68	110410350 Clorambucilo 2 mg. Tabletas recubiertas.	CIENTO	669,59	603,46	362,07
69	111410069 Inmunoglobulina Linfocítica (Globulina Antitimocítica [Equina]) 50 Mg/MI. Solución Inyectable. Ampolla Con 5 MI.	AMPOLLA	678,00	526,00	310,00
70	110413380 Dactinomicina 0.5 mg. Polvo para inyección con o sin diluyente adjunto	FRASCO AMPOLLA	409,00	518,00	342,00
71	111410055 Bevacizumab 100 Mg, Inyectable.	AMPOLLA	415,00	508,00	379,00
72	111410071 Sirolimus 1 Mg, Tabletas Recubiertas.	CIENTO	405,35	442,68	272,43
73	110410360 Exemestano 25 mg. Tableta recubierta.	CIENTO	416,70	427,17	320,60
74	111410019 Doxorubicina Clorhidrato 2 Mg / MI En Fórmula Liposomal Pegilada. Concentrado Para Solución Para Perfusión Inyectable. Frasco Ampolla.	FRASCO AMPOLLA	305,00	417,00	199,00
75	111410099 Acetato de Abiraterona 250 Mg Tabletas.	CIENTO	297,60	416,40	425,72
76	110413400 Melfalán 50 mg (como hidroclicloruro). Polvo liofilizado para inyección. Inyectable. Frasco ampolla con diluyente adjunto.	FRASCO AMPOLLA	514,00	414,00	528,00
77	111410124 Etanercept (de Origen Adn Recombinante) 25 Mg. Polvo Para Solución Inyectable En Forma Liofilizada. Frasco Ampolla. Se Adjunta Jeringa Prellenada Con 1 MI de Diluyente.	FRASCO AMPOLLA	323,00	387,00	318,00
78	111410104 Bendamustina 100 Mg Fa.	FRASCO	249,00	379,00	275,00
79	111410152 Alectinib 150 Mg Cápsulas Duras.	CIENTO	114,24	375,20	251,60
80	111410108 Fingolimod 0.5 Mg (Como Hidroclicloruro). Cápsula.	CIENTO	317,94	355,94	240,80
81	111410116 Enzalutamida 40 Mg Tabletas	CIENTO	182,10	343,20	235,80
82	111410017 Fludarabina 50 Mg/Frasco Inyectable.	FRASCO	404,08	309,92	306,00
83	111410053 Sorafenib (Tosilato) 200 Mg. Tabletas Recubiertas	CIENTO	299,70	300,96	189,60
84	111410045 Daunorubicina Base 20 Mg, Frasco-Ampolla.	FRASCO	457,70	285,10	255,70

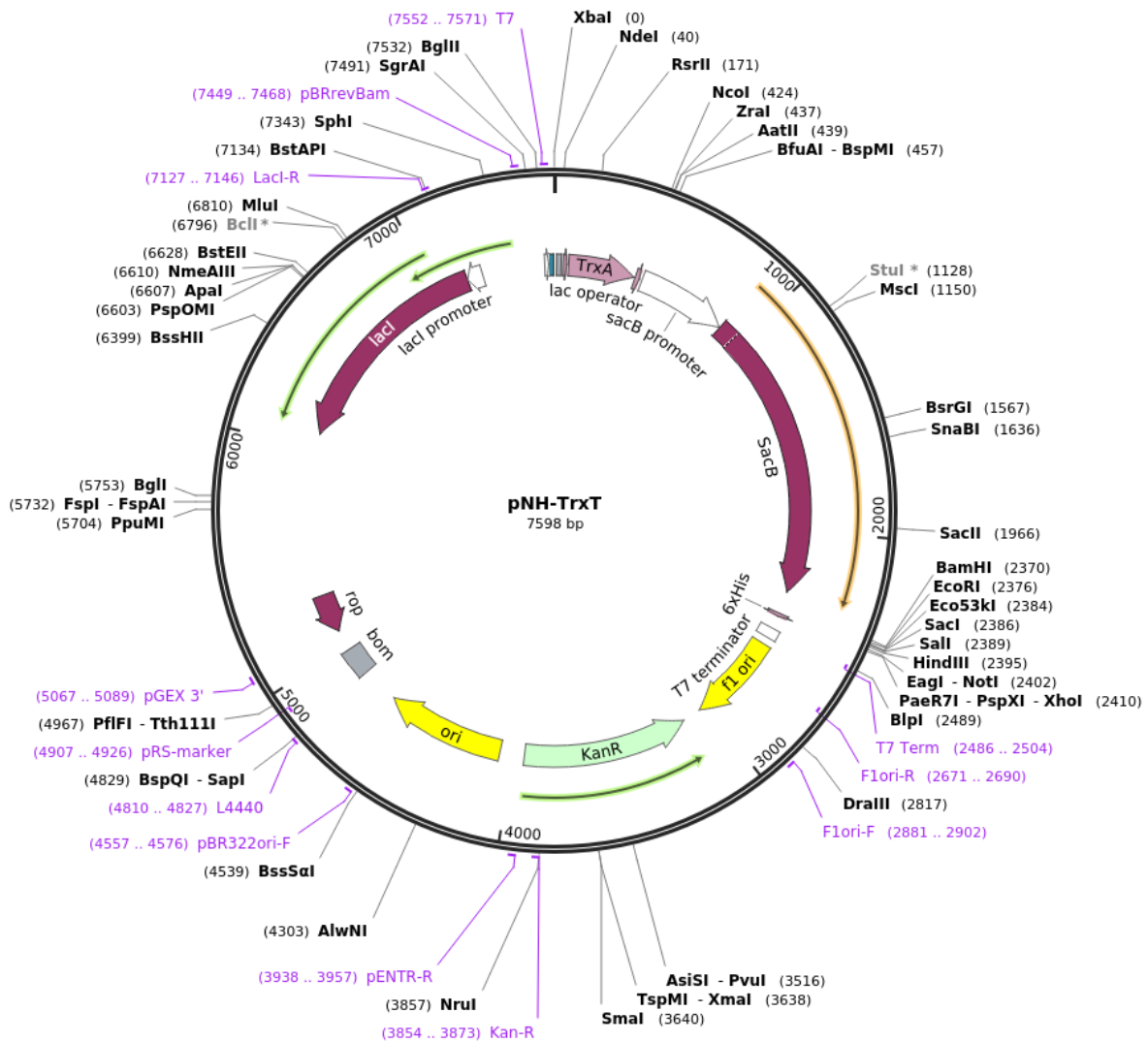
Código	Descripción	Unidades de Medida	2019	2020	2021 (agosto)
85	111410075 Anastrazol 1Mg, Tabletas. (Arimidex®)	CIENTO	72,80	279,18	172,20
86	111410135 Olaparib 50Mg Cápsulas.	CIENTO	273,44	274,40	25,76
87	111410086 Natalizumab 300 Mg, Concentrado Para Solución Para Infusión Frasco Ampolla.	FRASCO AMPOLLA	229,00	274,00	173,00
88	111410023 Bcg Intravesical 40 Mg, 50 Mg Ó 81 Mg, Fco Amp, Inyectable.	FRASCO AMPOLLA	71,00	254,00	112,00
89	110414305 Metotrexato 1000 Mg/10 MI (100 Mg/MI).	FRASCO AMPOLLA		228,00	603,50
90	111410140 Daratumumab 100Mg/5MI.Solución Para Infusión. Vial	FRASCO	153,00	213,00	84,00
91	111410048 Everolimus 0.75 Mg, Tabletas.	CIENTO	147,51	198,50	128,13
92	111410040 Pemetrexed 500 Mg Polvo Liofilizado estéril. Inyectable. Frasco Ampolla. Con O Sin Diluyente.	FRASCO	225,00	192,00	98,00
93	111410143 Interferón Alfa 2 Beta 5000 000 Ui/0.5MI Fa 2.5MI.	FRASCO		185,00	72,00
94	110411130 Melfalano 2 mg. Tabletas recubiertas.	CIENTO	130,62	173,04	106,29
95	110411291 Pazopanib 200 mg (como hidrocloreuro). Tableta recubierta.	CIENTO	215,12	171,40	125,40
96	111410170 Ribociclib 200 Mg Cápsulas	CIENTO	2,31	167,37	177,03
97	111410080 Everolimus 0.5 Mg, Tabletas.	CIENTO	152,66	154,08	96,05
98	111410146 Dabrafenib 75Mg Cápsulas.	CIENTO	27,60	127,20	53,40
99	111410127 Palbociclib 125Mg Cápsulas.	CIENTO	104,37	126,00	94,92
100	111410098 Vemurafenib 240Mg. Comprimidos Recubiertos.	CIENTO	96,32	117,60	77,28



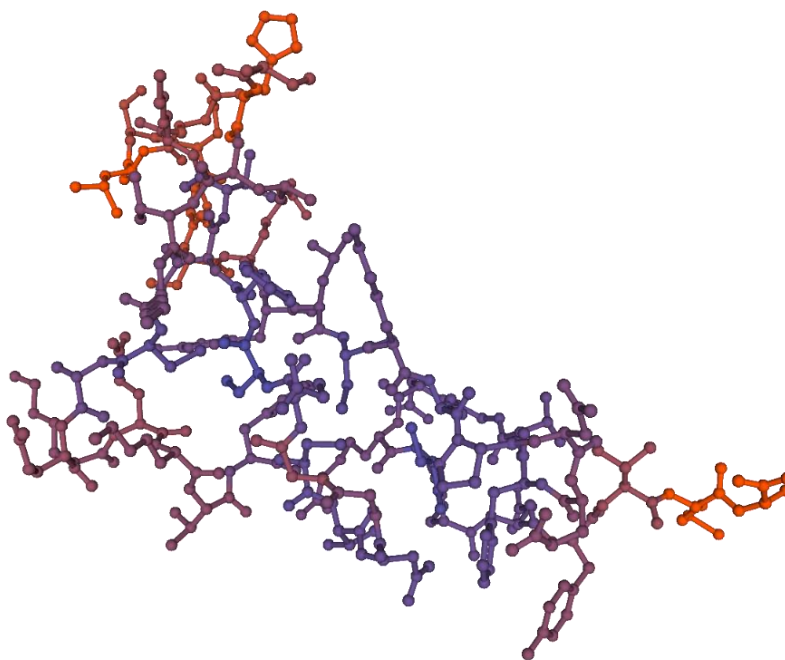
ABC antineoplásicos
2019 - agosto 2021.xl

Apéndice G. Plásmido pNH-TrxT

Created with SnapGene®



**Apéndice H. Estructura extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico en
complejo con la NRG1**



Fuente: Swiss Model

Apéndice I. Puntuaciones de clúster de acuerdo con ClusPro

Puntuaciones de clúster

Grupo	Miembros	Representante	Puntuación ponderada
0	84	Centrar	-686,0
		Energía más baja	-811,5
1	79	Centrar	-659,0
		Energía más baja	-846,0
2	63	Centrar	-732,7
		Energía más baja	-794,5
3	58	Centrar	-638,1
		Energía más baja	-782,5
4	43	Centrar	-687,3
		Energía más baja	-798,7
5	41	Centrar	-729,5
		Energía más baja	-761,9
6	41	Centrar	-658,0
		Energía más baja	-738,9
7	40	Centrar	-671,8
		Energía más baja	-782,7
8	39	Centrar	-643,8
		Energía más baja	-734,2
9	30	Centrar	-681,4
		Energía más baja	-801,1
10	27	Centrar	-741,7
		Energía más baja	-741,7
11	25	Centrar	-643,6
		Energía más baja	-719,0
12	25	Centrar	-779,0
		Energía más baja	-779,0
13	24	Centrar	-683,9

Grupo	Miembros	Representante	Puntuación ponderada
		Energía más baja	-704,0
14	21	Centrar	-647,9
		Energía más baja	-682,8
15	21	Centrar	-686,6
		Energía más baja	-686,6
dieciséis	20	Centrar	-763,5
		Energía más baja	-763,5
17	19	Centrar	-672,3
		Energía más baja	-720,8
18	19	Centrar	-759,8
		Energía más baja	-759,8
19	19	Centrar	-638,6
		Energía más baja	-696,8
20	18	Centrar	-656,2
		Energía más baja	-661,1
21	17	Centrar	-648,6
		Energía más baja	-723,0
22	17	Centrar	-710,3
		Energía más baja	-724,2
23	14	Centrar	-707,5
		Energía más baja	-707,5
24	12	Centrar	-694,4
		Energía más baja	-694,4
25	12	Centrar	-693,9
		Energía más baja	-693,9
26	11	Centrar	-638,3
		Energía más baja	-664,3
27	11	Centrar	-650,1
		Energía más baja	-683,2
28	7	Centrar	-644,7
		Energía más baja	-663,4

Apéndice J. Guía de revisión documental para el análisis de brechas

ITEM	Documento de consulta	Título	Autor (es)	Año de publicación	DOI/Enlace	Relación con el tema de investigación
1	Artículo digital	Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis	Castelli, G., Desai, K. M., & Cantone, R. E.	2020	https://www.aafp.org/afp/2020/1215/p732.html	Contiene una lista breve de medicamentos antineoplásicos que inducen la neuropatía periférica
2	Artículo científico	Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Review of Recent Findings.	Eiman Y. Ibrahim, Barbara E. Ehrlich	2021	https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102831	Patogenia y mecanismos neurotóxicos de agentes implicados en el desarrollo de NIPC. Se resume la comprensión actual de los mecanismos que causan el desarrollo de NIPC como consecuencia del tratamiento con un agente quimioterapéutico específico.
3	Artículo científico	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding.	Addington, J., y Freimer, M.	2016	https://doi.org/10.12688/f1000research.8053.1	Etiología de la CIPN y diversos enfoques desarrollados para la prevención y el tratamiento. El objetivo de la revisión es orientar los estudios para identificar, probar y estandarizar enfoques para la gestión de CIPN.
4	Artículo científico	Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis.	Seretny <i>et al.</i>	2014	https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020	Revisión sistemática para identificar estudios que informan sobre la prevalencia de CIPN.
5	Artículo científico	Long-term chemotherapy-induced peripheral	Bao, Li, y Mao,	2016	https://doi.org/10.1007/s10549-016-3939-0	Prevalencia, factores de riesgo y asociación con angustia psicológica y

ITEM	Documento de consulta	Título	Autor (es)	Año de publicación	DOI/Enlace	Relación con el tema de investigación
		neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. <i>Breast cancer research and treatment</i>				caídas entre los supervivientes de cáncer de mama a largo plazo
6	Artículo científico	Peripheral neuropathy under oncologic therapies: a literature review on pathogenetic. Mechanisms.	Laforgia, <i>et al.</i>	2021	https://doi.org/10.3390/ijms22041980	Investigación bibliográfica sistemática sobre la neuropatía periférica inducida por quimioterapia con especial referencia a las revisiones sobre este tema. Principales fármacos antineoplásicos que inducen NP con sus características patológicas y farmacológicas
7	Artículo científico	An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy.	Boyette, Hou, Abdi, y Doughert	2018	https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0020	Aborda una multitud de mecanismos moleculares y celulares, cambios a nivel celular y molecular más bien entendidos. Comprensión actual de las contribuciones genéticas a esta condición. Se proporcionan sugerencias para futuras investigaciones.
8	Artículo científico	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. <i>Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in</i>	Maihöfner, Diel, Tesch, Quandel, y Baron	2021	https://doi.org/10.1007/s00520-021-06042-x	Prevalencia y factores de riesgo Evaluación de los síntomas específicos de CIPN y la carga relacionada con la enfermedad Diagnóstico Intervenciones profilácticas para prevenir la pérdida funcional asociada a NPIQ

ITEM	Documento de consulta	Título	Autor (es)	Año de publicación	DOI/Enlace	Relación con el tema de investigación
		Cancer, 29(8), 4223-4238.				Terapia de síntomas neuropáticos relacionados con NPIQ Intervención farmacológica y no farmacológica Algoritmo de tratamiento para la práctica clínica
9	Artículo científico	Platinum drugs and taxanes: can we overcome resistance?	Sazanova,	2021	https://doi.org/10.1038/s41420-021-00554-5	Acción antitumoral de dos grupos de medicamentos contra el cáncer ampliamente utilizados: sales de platino y derivados de taxanos
10	Artículo científico	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. <i>Annals of neurology</i>	Staff	2017	https://doi.org/10.1002/ana.24951	Discusión sobre el enfoque de la neuropatía periférica en pacientes con cáncer y abordaje de los fenotipos clínicos y patomecanismos de agentes quimioterapéuticos neurotóxicos específicos.
11	Artículo científico	Drug repositioning for the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a mechanism- and screening-based strategy.	Yamamoto y Egashira	2021	https://doi.org/10.3389/fphar.2020.607780	Revisión de los mecanismos patogénicos conocidos de CIPN inducido por oxaliplatino y paclitaxel, destacando los hallazgos recientes.
12	Artículo científico	Spinal changes of a newly isolated neuropeptide endomorphin-2 concomitant with vincristine-induced allodynia.	Yang <i>et al.</i>	2014	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089583	Estudio experimental en ratas a las que se les provocó una neuropatía por paclitaxel y vincristina
13	Artículo científico	Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology,	Burgess <i>et al.</i>	2020	https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y	Esta revisión proporciona una actualización sobre la evidencia clínica, epidemiológica y fisiopatológica actual junto

ITEM	Documento de consulta	Título	Autor (es)	Año de publicación	DOI/Enlace	Relación con el tema de investigación
		Pathomechanisms and Treatment.				con el enfoque de diagnóstico, prevención y tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN).
14	Artículo científico	Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms.	Imai <i>et al.</i>	2017	https://doi.org/10.1038/s41598-017-05784-1	Estudio experimental en ratas. Se examinaron los efectos directos de los agentes anticancerígenos en las células de Schwann. La exposición de células de Schwann de rata cultivadas a paclitaxel (0,01 µM), cisplatino (1 µM) u oxaliplatino (3 µM) durante 48 h
15	Artículo científico	Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy.	Zajaczkowska <i>et al.</i>	2019	https://doi.org/10.3390/ijms20061451	Revisión sistemática de que los mecanismos de neurotoxicidad de los quimioterapéuticos
16	Artículo científico	Recent advances in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy.	Gordon-Williams y Farquhar-Smith	2020	https://doi.org/10.12688/f1000research.21625.1	Brinda una actualización sobre la preclínica, las medidas preventivas, la evaluación y el tratamiento de la NPIQ. Características clínicas. Factores de riesgo. Evaluación. Prevención. Tratamiento farmacológico y no farmacológico.
17	Artículo científico	Long-term prevalence of sensory chemotherapy-induced peripheral neuropathy for 5 years after adjuvant FOLFOX chemotherapy to treat colorectal	Selvy <i>et al.</i>	2020	https://doi.org/10.3390/jcm9082400	Datos estadísticos sobre tratamientos para la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Datos de estadísticos sobre la prevalencia de la NPIQ

ITEM	Documento de consulta	Título	Autor (es)	Año de publicación	DOI/Enlace	Relación con el tema de investigación
		cancer: a multicenter cross-sectional study.				
18	Artículo científico	Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis.	Beijers <i>et al.</i>	2014	https://doi.org/10.1007/s00787-014-0566-3	Datos estadísticos sobre incidencia prevalencia de la enfermedad inducida por platinos
19	Artículo científico	Mechanisms of taxane resistance.	Maloney	2020	https://doi.org/10.3390/cancers12113323	Descripción sobre mecanismo de acción de los taxanos
20	Artículo científico	Paclitaxel Through the Ages of Anticancer Therapy: Exploring Its Role in Chemoresistance and Radiation Therapy.	Barbuti y Chen	2015	https://doi.org/10.3390/cancers7040897	Descripción sobre mecanismo de acción del paclitaxel
21	Artículo científico	Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs.	Bates y Eastman	2017	https://doi.org/10.1111/bcp.13126	Mecanismo de acción causante de la NPI por taxanos
22	Artículo científico	Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy.	Zhang y Kanakkanthara	2020	https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000176	Mecanismo de acción causante de la NPI por taxanos
23	Artículo científico	Low-dose paclitaxel downregulates MYC proto-oncogene bHLH transcription factor expression in	Li <i>et al.</i>	2018	https://doi.org/10.3892/ol.2017.7525	Neuropatías periféricas causadas por taxanos

ITEM	Documento de consulta	Título	Autor (es)	Año de publicación	DOI/Enlace	Relación con el tema de investigación
		colorectal carcinoma cells.				
24	Artículo científico	Bortezomib induces neuropathic pain through protein kinase C-mediated activation of presynaptic NMDA receptors in the spinal cord.	Xie, Chen, Chen, y Pan	2017	https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.027	Neuropatías periféricas inducidas por bortezomib
25	Artículo científico	Dysregulation of sphingolipid metabolism contributes to bortezomib-induced neuropathic pain.	Stockstill <i>et al.</i>	2018	https://doi.org/10.1084/jem.20170584	Neuropatías periféricas inducidas por bortezomib